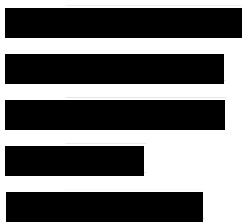


ANALIZA KLINICZNA

KANAGLIFLOZYNA W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 maja 2014

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] formułowanie tekstu analizy, problem zdrowotny, charakterystyka badań, streszczenie, wnioski, dyskusja,
[REDACTED] obliczenia, formułowanie tekstu analizy, problem zdrowotny, ekstrakcja danych, charakterystyka badań, wyniki analizy klinicznej,
[REDACTED] analiza abstraktów, porównanie pośrednie metodą MTC, ekstrakcja danych, analiza heterogeniczności,
[REDACTED] problem zdrowotny, przeszukiwanie systematyczne, analiza abstraktów, ekstrakcja danych,
[REDACTED] [REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Ilżecka 24 02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
2.1. Definicja.....	16
2.2. Epidemiologia.....	16
2.2.1. Dane światowe.....	16
2.2.2. Dane polskie	16
2.2.3. Śmiertelność	18
2.3. Etiologia i patogenez.....	18
2.4. Diagnostyka	20
2.5. Przebieg choroby	21
2.5.1. Powikłania ostre.....	22
2.5.2. Powikłania przewlekłe.....	22
2.6. Rokowanie.....	24
2.7. Leczenie	24
2.7.1. Cele terapeutyczne	25
2.7.2. Ogólne zasady postępowania terapeutycznego.....	25
3. [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	43
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	43

4.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	43
4.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	43
4.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	45
4.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	45
4.3.1.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	46
4.3.2.	Selekcja badań klinicznych	47
4.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	47
4.5.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	48
4.6.	
	
	
4.7.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	50
4.8.	Ocena siły dowodów naukowych	50
5.	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
5.3.	Analiza homogeniczności.....	60
5.3.1.	Metodyka badań.....	61
5.3.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji.....	62
5.3.3.	Dawkowanie terapii podstawowej	64
5.3.4.	Punkty końcowe.....	66
5.3.5.	Podsumowanie.....	67
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	68
6.1.	68
6.1.1.	68
6.1.2.	73
6.1.3.	77
6.2.	84
6.2.1.	84
6.2.2.	89
6.2.3.	92
6.3.	95
	95

17.9. Badania w toku.....	165
17.10. Badania wykluczone	167

INDEKS SKRÓTÓW

AACE	Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
AEs	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system</i>)
ATOM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BID	Dwa razy dziennie (<i>fac. bis in die</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CANA	Kanagliflozyna (<i>canagliflozin</i>)
DAPA	Dapagliflozyna (<i>dapagliflozin</i>)
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (<i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EXE	Eksenatyd (<i>Exenatide</i>)
FPG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
FS-MMTT	Test tolerancji glukozy z zastosowaniem posiłku mieszanego, z dużą częstotliwością pobierania próbek (<i>Frequently Sampled Mixed Meal Tolerance Test</i>)
GIP	Glukozozależny peptyd insulinotropowy (<i>Gastric inhibitory polypeptide</i> lub <i>Glucose-dependent insulinotropic peptide</i>)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>)

GUS	Główny Urząd Statystyczny
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head-To-Head</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
HDL	Stężenie cholesterolu (<i>High-density lipoprotein</i>)
IDeg	Insulina degludec (<i>Insulin Degludec</i>)
IDet	Insulina detemir (<i>Insulin Detemir</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
IGlar	Insulina glargine (<i>Insulin Glargine</i>)
INS	Insulina
ITT	Analiza wyników zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
LIN	Linagliptyna (<i>Linagliptin</i>)
LIR	Liraglutyd (<i>Liraglutide</i>)
LSM	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least Square Mean</i>)
LSMD	Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
LYX	Liksyzematyd (<i>Lixisenatide</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MET	Metformina
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention-To-Treat</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)

NNH	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich w określonym czasie. (<i>Number Needed-to-Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (<i>Number Needed-To-Treat</i>)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy (<i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
o.d.	Raz dziennie (<i>Once Daily</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PLC	Placebo
PPAR-γ	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PPG	Glikemia poposiłkowa (<i>PostPrandial Glucose</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAX	Saksagliptyna (<i>Saxagliptin</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious Adverse Event/s</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (<i>Systolic blood pressure</i>)

SGLT-2	Transporter 2 sodowo-glukozowy (<i>Sodium-Glucose Transporter 2</i>)
SITA	Sitagliptyna (<i>Sitagliptin</i>)
SMBG	Samodzielnie monitorowane stężenie glukozy (<i>Self Monitoring of Blood Glucose</i>)
SU	Pochodne sulfonilomocznika (<i>Sulfonylurea</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TZD	Tiazolidinediony (<i>Thiazolidinediones</i>)
VLD	Wildagliptyna (<i>Vildagliptin</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>weighted mean difference</i>)
ZSC	Zespół stopy cukrzycowej

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kanagliflozyny (CANA) w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) w porównaniu z zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępnymi w Polsce opcjami terapeutycznymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z otyłością

■ Metodyka

Porównania interwencji dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukiwaniem objęto najważniejsze, elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

Poszukiwano również ostrzeżeń oraz dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania CANA.

■ Charakterystyka badań klinicznych

Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 badań RCT, które w większości zaprojektowano jako próby podwójnie zaślepienie, z poprawnie opisaną metodą randomizacji, a także prawidłowym ukryciem kodu alokacji. Oceniane interwencje podawano przez okres od 12 tygodni do 2 lat, przy czym dla większości punktów końcowych raportowano również wyniki po 26-52 tygodniach terapii. Wśród odnalezionych badań 6 prac dotyczyło bezpośredniego porównania CANA z alternatywnymi terapiami, z czego w trzech oceniano terapię dodaną do MET względem SU (1 RCT) oraz SITA i PLC (2 RCT). W dwóch pracach oceniano CANA w porównaniu z PLC (1 RCT) oraz SITA (1 RCT) w terapii dodanej do MET + SU, natomiast w jednym badaniu porównywano CANA vs PLC dodane do terapii MET + SU lub monoterapii MET. Ponadto zidentyfikowano 8 badań dotyczących terapii trójlekowej włączonych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, z których 2 dotyczyły insulinoterapii prostej, 3 terapii EXE, 2 terapii SITA oraz po jednym dla SAX, VLD i LIR.

- redukcji HbA1c

- redukcji glikemii na czczo [REDACTED]
- redukcji glikemii poposiłkowej [REDACTED]
- redukcji masy ciała [REDACTED]
- redukcji ciśnienia tętniczego krwi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ **Wnioski**

Na podstawie przeprowadzonej analizy danych klinicznych w porównaniach z aktywnymi komparatorami, można stwierdzić, że CANA stosowania w dwu- i trzylekowej terapii doustnej jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Związany ze stosowaniem CANA wzrost ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie narządów płciowych, dotyczył głównie zdarzeń o charakterze łagodny do umiarkowanego, które ustępowały pod wpływem leczenia. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy CANA a pozostałymi opcjami w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń ciężkich, jak również prowadzących do utraty z badania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa kanagliflozyny (CANA) w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) w porównaniu z zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępnymi w Polsce opcjami terapeutycznymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [REDACTED]

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	[REDACTED]
Oceniana interwencja	[REDACTED]
Komparatory	1. [REDACTED]
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • stopień wyrównania glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana poziomu HbA1c, ○ odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c \leq 7% oraz HbA1c \leq 6,5%, ○ zmiana glikemii na czczo (FPG), ○ zmiana glikemii poposiłkowej (PPG), • zmiana masy ciała, • zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP), Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • epizody hipoglikemii; • działania niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z układem moczowo-płciowym), • utrata z badania z powodu działań niepożądanych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Cukrzyca to zespół chorób metabolicznych charakteryzujących się podwyższeniem poziomu glukozy na skutek defektu wydzielania lub działania insuliny. Chroniczny stan hiperglikemii wiąże się z rozwojem groźnych powikłań, wynikających z uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, głównie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. [1] Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest najczęściej występującym typem choroby i stanowi około 90% wszystkich przypadków. [2]

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Dane światowe

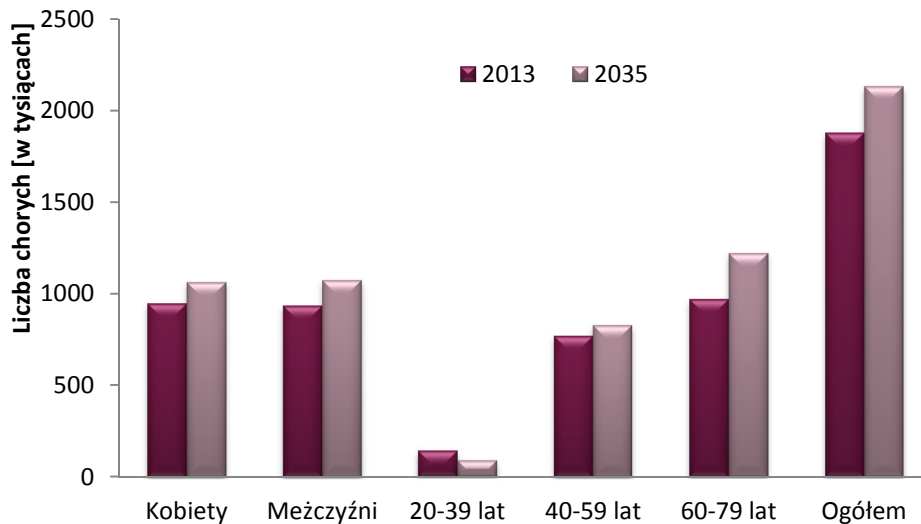
Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, uznaną przez ONZ za jedną z dziesięciu chorób niezakaźnych stanowiących poważny problem zarówno dla samych chorych, jak i dla całych społeczeństw. [3] Według estymacji wykonanych przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation*; IDF) w oparciu o opublikowane dane epidemiologiczne w 2013 roku na całym świecie na cukrzycę cierpiało 382 miliony dorosłych (w wieku 20–79 lat), co odpowiadało chorobowości na poziomie 8,3%. [4] Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci stwierdzono tendencję wzrostową liczby zachorowań na cukrzycę, przez co IDF szacuje, że liczba dorosłych chorych na cukrzycę wzrośnie do 592 milionów w 2035 roku, co będzie odpowiadało chorobowości na poziomie 10,1%. Największą liczbę osób chorych na cukrzycę odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych oraz w państwach wschodniej części Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu. W Europie liczba chorych na cukrzycę sięga 56,3 mln, a współczynnik chorobowości wynosi 8,5%. [4] Około 40–50% wszystkich przypadków stanowią osoby z niezdiagnozowaną cukrzycą, które nie są świadome choroby i nie podejmują niezbędnego leczenia. Według szacunków IDF w 2013 roku 175 milionów dorosłych na całym świecie (20–79 r.ż.) żyło z niezdiagnozowaną cukrzycą, a do 2035 roku ich liczba wzrośnie do 276 milionów.

2.2.2. Dane polskie

Zgodnie z szacunkami IDF w Polsce w 2013 roku żyło 1,88 miliona osób z cukrzycą w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat (chorobowość na poziomie 6,5%), z czego 659 tysięcy stanowiły przypadki niezdiagnozowane. Przewiduje się, iż do 2035 roku liczba osób dorosłych w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat z cukrzycą wzrośnie do 2,13 miliona (chorobowość 7,9%), z czego około 748 tysięcy nie będzie świadoma choroby. [4] Według szacunków IDF w Polsce cukrzyca najczęściej występuje u osób powyżej 40 r.ż., przy czym największa liczba chorych dotyczy kategorii wiekowej 60–79 lat

(Wykres 1). [4] Oszacowania epidemiologiczne dla Polski, opublikowane przez IDF są zbieżne z innymi źródłami danych, w tym z danymi krajowymi. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2009 roku niemal 1,7 mln osób chorowało na cukrzycę, ze szczytem chorobowości w przedziale wiekowym 60–69 lat. [5] Według danych zebranych przez Eurostat na rok 2011, współczynnik chorobowości na cukrzycę w Polsce był nieco niższy, i wynosił ogółem 5,2%, w tym 4,0% u mężczyzn oraz 6% u kobiet. [6]

Wykres 1.
Liczba osób chorych na cukrzycę w Polsce. Prognozowane dane na lata 2013 i 2035 [4]



Spośród wszystkich postaci cukrzycy, T2DM stanowi najczęściej występującą jednostkę chorobową. [4] Wyniki badania PolDiab przeprowadzonego w 2005 roku, w którym uczestniczyło 1538 chorych na cukrzycę, leczonych zarówno w ramach podstawowej opieki medycznej, jak i w jednostkach specjalistycznych, wskazują, iż odsetek pacjentów z T2DM wynosił 89%, z kolei T1DM zdiagnozowano u 10,1% uczestników, a pozostałe 0,9% stanowili pacjenci z innymi typami cukrzycy. [7] Nieco inne proporcje częstości poszczególnych typów cukrzycy zaobserwowano w badaniu ankietowym ograniczonym do populacji leczonej w przychodniach specjalistycznych, gdzie w ramach pilotażowego projektu „Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce” stwierdzono, iż spośród 7606 dorosłych pacjentów leczonych w latach 2006–2009 w poradniach specjalistycznych 80,9% cierpiało na T2DM, natomiast cukrzycę typu 1 (T1DM) zdiagnozowano u 15%, cukrzycę ciążową u 2,2% kobiet, a 1,9% stanowiły inne postacie choroby. [8]

Według danych NFZ w latach 2011 oraz 2012 liczba osób z T2DM w Polsce wynosiła odpowiednio 2,27 i 2,22 miliona, co odpowiadało chorobowości na poziomie odpowiednio 5,9% oraz 5,8%. [9] Wartości raportowane przez NFZ wskazują na wyższą chorobowość na cukrzycę w Polsce w porównaniu z estymacjami IDF, GUS oraz Eurostatu. Rozbieżność mogą wynikać z faktu, iż dane NFZ odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych z powodu T2DM, podczas gdy pozostałe opracowania przedstawiają jedynie wartości szacunkowe uzyskane w oparciu o losowe próby lub badania przekrojowe, przez co ich precyzja w porównaniu z danymi NFZ jest ograniczona.

Ze względu na wysoki odsetek osób, u których choroba pozostaje wciąż niezdiagnozowana, dane dla zapadalności na cukrzycę są ograniczone, szacuje się jednak, iż zapadalność na T2DM w Polsce wynosi 200/100 tys./rok i od 1990 roku stale wzrasta. [1]

2.2.3. Śmiertelność

Według szacunków IDF w 2013 na świecie miało miejsce 5,1 mln zgonów z powodu cukrzycy, co stanowiło 8,4% wszystkich zgonów w populacji 20–79 lat oraz ponad połowę ogólnej liczby zgonów wśród osób po 60. roku życia. [4] Bezpośrednią przyczynę większości zgonów u pacjentów z cukrzycą stanowią powikłania sercowo-naczyniowe.[1]

W Polsce według danych IDF w 2013 roku doszło do około 21,3 tysiąca zgonów związanych z cukrzycą.[4] Na podstawie danych zebranych przez GUS w 2008 roku cukrzyca była siódmą najczęstszą przyczyną zgonów Polaków. Współczynnik umieralności na cukrzycę wynosił 17,3 na 100 tysięcy ludności, co stanowiło 1,7% wszystkich przypadków śmiertelnych. [10] W grupie osób > 75 r.ż. współczynnik ten jest znacznie wyższy i wynosi powyżej 120 na 100 tysięcy osób. [1] Podobne wnioski płyną z 25-letniego badania obserwacyjnego, w którym wzięło udział 2432 mieszkańców Krakowa powyżej 65 r.ż. W badanej populacji cukrzyca stanowiła negatywny czynnik rokowniczy przeżycia i zwiększała ryzyko zgonu u osób z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy zarówno w populacji kobiet (RR = 1,82 [1,44; 2,30]), jak również u mężczyzn (RR = 1,59 [1,14; 2,22]). [11]

2.3. Etiologia i patogeneza

Cukrzyca to zespół chorób metabolicznych o złożonej etiologii, charakteryzujący się w obrazie klinicznym stałym podwyższeniem poziomu glukozy we krwi. Główną rolę w rozwoju T2DM odgrywa narastająca insulinooporność tkanek obwodowych, prowadząca do obniżonej absorpcji glukozy przez komórki i podwyższenia jej poziomu we krwi obwodowej. Początkowo hiperglikemia powoduje kompensacyjny wzrost uwalniania insuliny z komórek trzustkowych, co w dłuższej perspektywie prowadzi do ich częściowej dysfunkcji oraz obniżenia zdolności wydzielniczej. W przeciwieństwie do T1DM, u większości chorych z T2DM zazwyczaj obserwuje się szczytkową aktywność wydzielniczą komórek beta trzustki. [1]

Oprócz zmniejszonego wychwytu glukozy w mięśniach i wątrobie do rozwoju hiperglikemii przyczyniają się także defekty patofizjologiczne w innych narządach. Za jedną z przyczyn insulinooporności na poziomie komórkowym uważa się nadprodukcję wolnych kwasów tłuszczowych przez insulinooporne adipocyty, co stymuluje glukoneogenezę oraz pobudza trzustkę do zwiększenia produkcji insuliny, przyspieszając tym samym degradację jej komórek. [1, 12] Inny mechanizm sprzyjający rozwojowi i utrzymaniu hiperglikemii dotyczy zaburzeń wydzielania hormonów inkretynowych w przewodzie pokarmowym. W badaniach wykazano, że u chorych na T2DM dochodzi do zmniejszenia sekrecji hormonu GLP-1, co w konsekwencji powoduje zmniejszone wydzielanie insuliny w okresie poposiłkowym i zwiększenie aktywności glukagonu. [12, 13] U pacjentów z cukrzycą

dochodzi więc do szeregu zaburzeń metabolicznych, które skutkują patologicznym wzrostem poziomu glukozy we krwi. Nadmiar glukozy nie jest usuwany z organizmu wraz z moczem z powodu resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Wchłanianie zwrotne glukozy odbywa się w nerkach przez cały czas, niezależnie od istniejącej hiperglikemii, dzięki aktywności transportera sodowo-glukozowego SGLT-2.

Uważa się, iż uwarunkowania genetyczne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia T2DM, jednakże głównymi czynnikami predysponującymi do rozwoju tej jednostki chorobowej są czynniki **środowiskowe**, do których należą: otyłość, niska aktywność fizyczna oraz złe nawyki żywieniowe. [1] Ryzyko rozwoju T2DM zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (*body mass index*; BMI) oraz stosunku obwodu talii do obwodu bioder (*waist-hip ratio*; WHR), przy czym szczególnie istotnym czynnikiem determinującym wystąpienie cukrzycy jest otyłość brzuszna (androidalna). [14] Otyłość oraz zmniejszona aktywność fizyczna to stany, które odpowiadają za rozwój insulinooporności powodującej znaczne obciążenie komórek β trzustki. [12, 15] Zazwyczaj w momencie diagnozy T2DM utrata funkcji komórek β sięga 50–80%. [12] Otyłość stanowi chorobę wg. międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 (kod E66). Najczęściej definiuje się ją, zgodnie z wytycznymi WHO, w oparciu o wartość $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dodatkowo, WHO zaproponowała klasyfikację pozwalającą na trzystopniową ocenę nasilenia otyłości w zależności od poziomu BMI, zgodnie z którą otyłość klasy I diagnozuje się u chorych z BMI poniżej 35 kg/m^2 , klasy II u osób z BMI w zakresie od 35,0 do 39,9 kg/m^2 oraz klasy III u osób z $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 2). [16]

Tabela 2.
Międzynarodowa klasyfikacja masy ciała

Klasyfikacja	Zakres BMI (kg/m^2)	
Niedowaga	<18,50	
Prawidłowa masa ciała	18,50-24,99	
Nadwaga	$\geq 25,00$	
Otyłość	klasa I	30,00-34,99
	klasa II	35,00-39,99
	klasa III	$\geq 40,00$

Wyniki 10-letniego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w grupie 77 690 dorosłych kobiet oraz 46 060 mężczyzn wykazały silny związek pomiędzy poziomem otyłości oraz prawdopodobieństwem wystąpienia T2DM oraz nadciśnienia tętniczego krwi. W porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała w podgrupie z otyłością klasy I stwierdzono istotny statystycznie, 10-krotny (w przypadku kobiet) oraz 11-krotny (u mężczyzn) wzrost szansy wystąpienia T2DM. Z kolei otyłość klasy II lub III wiązała się z 17-krotnym oraz 23-krotnym wzrostem szansy rozwoju T2DM, odpowiednio u kobiet oraz mężczyzn. W porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała otyłość wiązała się ze wzrostem szansy wystąpienia nadciśnienia tętniczego od 2,1 do 2,7 razy w przypadku otyłości klasy I oraz od 2,3 do 3,0 razy u osób z otyłością klas II lub III. [17] Badanie przeprowadzone

w populacji polskiej wskazują, iż zarówno otyłość jak i nadciśnienie stanowią poważny problem kliniczny u chorych z T2DM. Zgodnie z wynikami badania ankietowego ARETAEUS2 średni poziom BMI u 1636 nowo zdiagnozowanych chorych z T2DM wynosił 29,9 kg/m², co wskazuje na znaczny odsetek pacjentów z otyłością. Z kolei nadciśnienie tętnicze zdiagnozowano u 80% ankietowanych. [18]

Otyłość i nadciśnienie u pacjentów z T2DM stanowią dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko rozwoju powikłań cukrzycowych, w związku z czym ich kontrola, obok leczenia hipoglikemizującego została uwzględniona w celach leczenia przeciwcukrzycowego. [19] Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, iż modyfikacja stylu życia prowadząca do redukcji masy ciała stanowi niedzowny element postępowania przeciwcukrzycowego na każdym etapie leczenia. Związek otyłości z ryzykiem komplikacji cukrzycowych znalazł swoje odzwierciedlenie także w zaleceniach dotyczących farmakologicznej terapii przeciwcukrzycowej. Niektóre leki przeciwcukrzycowe mogą prowadzić do wzrostu masy ciała, stąd wytyczne u osób otyłych preferują zastosowania interwencji niewpływających na wzrost otyłości lub prowadzących wręcz do obniżenia masy ciała (Rozdz 2.7.2).

Wśród pozostałych czynników prowadzących do wzrostu zachorowalności na T2DM wymienia się również:

- wiek powyżej 45 lat,
- niską wagę urodzeniową,
- przebytą cukrzycę ciążową,
- urodzenie dziecka o masie >4 kg,
- dyslipidemię (stężenie cholesterolu frakcji HDL <35 mg/dl) i/lub wzrost stężenia triglicerydów (>250 mg/dl),
- zespół policystycznych jajników,
- stosowanie używek (papierosy, alkohol),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidów, katecholamin, tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych, β -adrenolityków). [20, 21]

Dotąd nie opisano czynnika genetycznego odpowiedzialnego za rozwój T2DM, przy czym za istnieniem czynników genetycznych w rozwoju cukrzycy przemawia zwiększone ryzyko zachorowania wśród potomstwa osób z cukrzycą, zgodność występowania schorzenia u bliźniąt jednojajowych oraz wysoki odsetek osób chorych w wybranych grupach etnicznych. [22] Uważa się, iż do rozwoju insulinooporności przyczyniać się mogą mutacje genu kodującego receptor insulinowy lub polimorfizm genów kodujących mediatory wydzielane przez tkankę tłuszczową. [1]

2.4. Diagnostyka

Zgodnie z wytycznymi PTD i ADA podstawę rozpoznania cukrzycy stanowią pomiary poziomu glukozy we krwi. Wytyczne PTD dopuszczają diagnozę cukrzycy w oparciu o nieprawidłowości w odniesieniu do przynajmniej jednego z poniższych parametrów:

- **Glikemia przygodna**, tj.: stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl w przypadkowym oznaczeniu o dowolnej porze dnia, niezależnie od przyjmowanych posiłków, pod warunkiem występowania objawów hiperglikemii, tj.: wielomocz, osłabienie, wzmożone pragnienie;
- **Glikemia na czczo**, tj.: stężenie glukozy ≥ 125 mg/dl, co najmniej 8 godzin od ostatniego posiłku, przy czym w celu stwierdzenia cukrzycy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń;
- **Test OGTT**, stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl w 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy. [21]

Na podstawie wytycznych ADA dopuszczalne jest również rozpoznanie cukrzycy przez oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), z użyciem metod certyfikowanych przez NGSP (ang. *National Glycohemoglobin Standardization Program*). [23] Biorąc pod uwagę brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA1c dla populacji polskiej, PTD nie zaleca obecnie diagnozowania cukrzycy z użyciem tego testu. [21]

Ze względu na progresywny charakter choroby i konieczność monitorowania skuteczności aktualnej terapii, pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą wymagają stałej kontroli poziomu glikemii. [21] W tym celu PTD zaleca tzw. samokontrolę glikemii oraz oznaczanie HbA1c. Pierwsza z metod to oznaczanie poziomu cukru w pełnej krwi włośniczkowej, które pacjent wykonuje samodzielnie za pomocą glukometru. Częstość i pory oznaczeń dobierane są indywidualnie w zależności od postępu choroby i stosowanej terapii. Natomiast oznaczanie HbA1c pozwala na retrospektywną ocenę glikemii w przeciągu 3 miesięcy i zgodnie z zaleceniami PTD powinno być przeprowadzane raz do roku u pacjentów z kontrolowaną glikemią oraz raz na kwartał u pacjentów, u których założone cele terapii nie zostały osiągnięte lub nastąpiła zmiana terapii. [21]

2.5. Przebieg choroby

T2DM jest przewlekłą i postępującą chorobą, którą poprzedza okres bezobjawowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej wynikających ze stopniowo narastającej insulinooporności. [1, 20]

W początkowym etapie T2DM cechuje się przebiegiem pozornie bezobjawowym (około 50% przypadków) lub łagodnym. Do klasycznych objawów klinicznych, które mogą pojawić się dopiero przy przedłużającym się stanie podwyższenia poziomu glukozy we krwi, należą: senność, wielomocz, utrata masy ciała oraz zaburzenie koncentracji. Są to objawy bardzo niespecyficzne, które niejednokrotnie prowadzi do błędnej diagnozy lub ich wystąpienie tłumaczone jest przemęczeniem i stresem. Do typowych objawów cukrzycy należą również upośledzenie gojenia się ran, świąd skóry, nadmierną potliwość, kurcze mięśni, a także stany zapalne narządów moczowo-płciowych czy zakażenia grzybicze lub bakteryjne. [1, 20]

W przypadku przedłużającego się stanu hiperglikemii, zwłaszcza przy nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej T2DM, dochodzi do rozwoju powikłań, które w zależności od czasu rozpoznania dzieli się

na ostre i przewlekłe. [1] Niekiedy wystąpienie powikłań może poprzedzać rozpoznanie schorzenia podstawowego. [24]

2.5.1. Powikłania ostre

Ostre powikłania cukrzycy związane są z utrzymywaniem się znacznie podwyższonych wartości glikemii w krótkim czasie. Wysoki poziom glukozy we krwi oraz nagły niedobór insuliny w skrajnych przypadkach prowadzić może do zaburzeń metabolizmu, zachwiania równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki elektrolitowej organizmu, doprowadzając do rozwoju kwasicy mleczanowej, kwasicy i śpiączki ketonowej czy zespołu hiperglikemiczno-hiperosmolarnego. Są to stany związane z dużym odwodnieniem i spadkiem ciśnienia tętniczego, mogące prowadzić do śpiączki cukrzycowej. [1]

Problem rozwoju kwasicy i śpiączki ketonowej (śmiertelność około 5%) dotyczy głównie pacjentów z T1DM. Stan ten – nagłego bezwzględnego niedoboru insuliny – może wystąpić jednak u chorych z T2DM w wyniku przerwania lub błędów w insulinoterapii, ostrego stanu zapalnego oraz nadużywania alkoholu. Cechą charakterystyczną powikłania jest obecność ciał ketonowych w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. [1, 21]

Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH) (śmiertelność około 15%) rozwija się najczęściej u osób w podeszłym wieku z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny. Charakteryzuje się znacznym odwodnieniem i często ostrą pozanerkową niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa może wystąpić natomiast u pacjentów chorych na cukrzycę ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, chorobami rozrostowymi, po spożyciu alkoholu etylowego lub po przyjęciu biguanidów lub salicylanów. Rozwija się wskutek beztlenowej przemiany glukozy i charakteryzuje się wysokim (>5 mmol/l) stężeniem kwasu mlekowego w osoczu. [1, 21, 25]

Do powikłań wczesnych zalicza się także hipoglikemię polekową (śmiertelność: 2–4% u osób leczonych insulinami). Jest to stan, gdy poziom glikemii osiąga wartości <3,0 mmol/l (55 mg/dl) najczęściej występujący w czasie zintensyfikowanej farmako- lub insulinoterapii. Dotyczy głównie osób starszych oraz chorych, ze współtowarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, nadmierna potliwość, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii (szczególnie u osób w podeszłym wieku). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- ciężką, wymagającą pomocy drugiej osoby. [1, 19]

2.5.2. Powikłania przewlekłe

U chorych z długotrwałą, zwłaszcza niedostatecznie leczoną cukrzycą, rozwijają się zespoły przewlekłych powikłań. Ponieważ T2DM bardzo często rozpoznawana jest dopiero po kilku latach trwania, pacjenci z T2DM są szczególnie narażeni na ich wystąpienie. [1, 20, 25]

Podłożem wielu powikłań cukrzycy są postępujące zmiany naczyniowe, wśród których wyróżnia się powikłania mikronaczyniowe związane z patologią naczyń włosowatych oraz powikłania makronaczyniowe, w których dochodzi do zaburzeń większych naczyń krwionośnych. Do powikłań przewlekłych niezwiązanych z uszkodzeniem układu naczyniowego zalicza się natomiast zmiany skórne, spadek odporności, trudności w gojeniu się ran, niekorzystne zmiany metaboliczne manifestujące się m.in. podwyższonym poziomem cholesterolu, a także powikłania psychiatryczne. [1, 20, 24, 25]

Do powikłań mikronaczyniowych dochodzi w wyniku zaburzeń czynnościowych i strukturalnych kapilar, prowadzących do upośledzenia przepływu krwi w łożysku naczyniowym, wzmożoną krzepliwość krwi, a w konsekwencji niedotlenienie i uszkodzenie okolicznych tkanek. Powikłania mikronaczyniowe związane z cukrzycą mogą dotyczyć prawie wszystkich struktur anatomicznych, przy czym najczęściej manifestują się w obrębie wzroku (np.: retinopatie), nerek (nefropatie) oraz tkanki nerwowej (neuropatie).

Częstość i nasilenie retinopatii wzrasta wraz z czasem trwania choroby i stopniem niewyrównania gospodarki węglowodanowej. Jej rozwojowi sprzyja także nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej. Może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. [1, 21] Objawy retinopatii w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy wykazuje 27% chorych z T2DM. [8] Spośród pozasiatkówkowych powikłań największe znaczenie kliniczne mają natomiast zaćma cukrzycowa, jaskra wtórna i neuropatia w układzie wzrokowym. [21]

Niewyrównany poziom glikemii prowadzi również do postępującej choroby nerek, tzw. nefropatii cukrzycowej. W wyniku wzrostu ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego spowodowanego hiperglikemią dochodzi do zmian czynnościowych i strukturalnych w nerkach, objawiających się postępującym włóknieniem tkanki śródmiąższowej, co w konsekwencji prowadzi do niewydolności nerek. Początkowo cukrzycowe uszkodzenie nerek manifestuje się mikroalbuminurią, a w późniejszych fazach schorzenia dochodzi do nasilenia dysfunkcji nerek i zwiększenia ilości białek osoczowych wydalanych z moczem. [1, 25] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy 10% chorych z T2DM wykazuje objawy nefropatii. [8]

Neuropatia cukrzycowa stanowi heterogeny zespół powikłań o złożonej patogenezie. W jej przebiegu dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych na skutek działania czynników metabolicznych (hipoglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych. Częstość występowania neuropatii zwiększa się wraz z wiekiem, czasem trwania choroby i niedostateczną kontrolą glikemii, jest także większa u osób płci męskiej, wysokich, z współwystępującym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami gospodarki lipidowej, a także u chorych nadużywających alkoholu i palących papierosy. [1, 21, 24] Neuropatia daje zróżnicowane objawy w zależności od tego, jakie grupy nerwów są zajęte (somatyczne/obwodowe lub autonomiczne). [1] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy 27% chorych z T2DM wykazuje objawy neuropatii obwodowej, a 5% neuropatii autonomicznej. [8]

Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej (ZSC), objawiający się nawracającymi zakażeniami i/lub trudno gojącymi się owrzodzeniami prowadzącymi do destrukcji tkanek głębokich stopy, w tym kości. Istotną rolę w rozwoju ZSC odgrywają uszkodzenia nerwów obwodowych i/lub naczyń stopy. [21] ZSC jako jedno z najcięższych powikłań cukrzycowych odpowiada za największą liczbę hospitalizacji w powikłaniach cukrzycy oraz za 50–75% nieurazowych amputacji kończyn dolnych. [26] Ryzyko powstania owrzodzenia w ciągu całego życia chorego na cukrzycę wynosi 12–25%. [27] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 3% chorych z T2DM dochodzi do rozwoju ZSC. [8]

Powikłania makronaczyniowe spowodowane są zmianami miażdżycowymi rozwijającymi się w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic. W porównaniu z osobami bez podłoża cukrzycowego powikłania makronaczyniowe u chorych na T2DM mają nietypową lokalizację, rozsiany charakter i szerszy zasięg oraz mogą mieć gorsze rokowanie. [24] Do najczęstszych konsekwencji nieprawidłowego funkcjonowania większych naczyń krwionośnych należą choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, a także nadciśnienie tętnicze. [1] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 41% chorych z T2DM dochodzi do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, u 12% do chorób naczyniowych mózgu, a u 11% do chorób naczyń obwodowych. [8]

2.6. Rokowanie

T2DM przyczynia się do skrócenia średniej długości życia o 5–10 lat, przy czym bezpośrednią przyczynę przedwczesnych zgonów u pacjentów z T2DM stanowią powikłania naczyniowe. Dlatego też rokowania u pacjentów z cukrzycą zależą głównie od rozwoju powikłań oraz ich rodzaju. [1, 28]

Właściwa kontrola glikemii stanowi istotny czynnik rokowniczy u pacjentów z T2DM. [1] W badaniu UKPDS dowiedziono, że zmniejszenie poziomu HbA1c o 1% zmniejsza ryzyko zgonu z powodu powikłań cukrzycy o 21%, ryzyko zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, a także zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. [29]

U pacjentów z HbA1c > 7% każdy jednostkowy przyrost HbA1c prowadził do wzrostu ryzyka rozwoju powikłań makronaczyniowych lub zgonu o 38%. Z kolei próg ryzyka w przypadku zdarzeń mikronaczyniowych wynosił dla HbA1c 6,5%, powyżej którego prawdopodobieństwo zdarzeń przy każdym jednostkowym wzroście poziomu HbA1c powiększało się o 40%. [30] Wzrost poziomu HbA1c u osób poniżej zaobserwowanych progów nie był związany ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka ocenianych komplikacji.

2.7. Leczenie

Istnieje wiele dopuszczalnych modeli leczenia T2DM. Bardzo duże znaczenie dla skuteczności terapii ma zmiana stylu życia oraz określenie indywidualnych celów terapeutycznych, monitorowanie pacjenta, a w razie konieczności – intensyfikacja terapii w trakcie progresji choroby. Dąży się do

wyrównania glikemii oraz zapobiegania rozwojowi powikłań. Preferowane w T2DM jest leczenie doustne lub insulinoterapia, przy czym terapia doustna związana jest z mniejszym ryzykiem rozwoju stanów niedocukrzenia. [1]

2.7.1. Cele terapeutyczne

Głównym celem leczenia T2DM jest utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy w surowicy krwi, ma to kluczowe znaczenie prewencyjne dla rozwoju makro- i mikronaczyniowych powikłań cukrzycy.

Zgodnie z wytycznymi PTD za

- **Kryterium ogólne** wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjmuje się obniżenie poziomu HbA1c $\leq 7\%$;
- **Kryteria szczegółowe** uznaje się:
 - obniżenie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (w przypadku krótkotrwałej T2DM),
 - obniżenie poziomu HbA1c $\leq 8,0\%$ (u chorych >70 lat z długotrwałą cukrzycą i współistnieniem powikłań),
 - obniżenie poziomu HbA1c $\leq 6,1\%$ u kobiet w ciąży lub planujących ciążę.

Istotne jest także zachowanie optymalnego stężenia lipidów, optymalnych wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymanie właściwej masy ciała. Leczenie cukrzycy wymaga zastosowania kompleksowej terapii, wysoko zindywidualizowanej ze względu na postępujący rozwój choroby. [19]

Określając cele indywidualne, należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak: wiek pacjenta, prognoza przeżycia, postawa pacjenta, występowanie powikłań itp. W skrajnych przypadkach należy złagodzić kryteria wyrównania do poziomu niewpływającego znacząco na pogorszenie jakości życia pacjenta. [1, 31]

2.7.2. Ogólne zasady postępowania terapeutycznego

Modyfikacja diety, stylu życia oraz zwiększenie stopnia aktywności fizycznej jest bezwzględny zaleceniem dla wszystkich pacjentów z cukrzycą na każdym etapie rozwoju choroby. Gdy terapia behawioralna nie przynosi pożądanych efektów, tzn. nie jest możliwa lub wystarczająca do osiągnięcia założonych celów, zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii. [19, 32, 33]. Lekiem najczęściej wprowadzanym w inicjacji terapii jest pochodna biguanidu – **metformina** (MET). Wpływa ona na zahamowanie produkcji glukozy w wątrobie i nasilenie beztlenowej przemiany glukozy oraz zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. [1, 19] Zastosowanie MET pozwala na obniżenie HbA1c średnio o 1-2%, a także na uzyskanie poprawy profilu lipidowego, przynosząc szczególne korzyści kliniczne u pacjentów z nadwagą lub otyłych, u których zalecana jest jako terapia z wyboru. Przeciwwskazaniem do stosowania jest niewydolność wątroby, nerek i innych narządów. [19, 32–34]

W pierwszej linii terapii – gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania MET – zaleca się stosowanie leków doustnych z innej grupy, tj. pochodnych **sulfonylomocznika (SU)**, **inhibitorów peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)**, **inhibitorów kotransporterów glukozy-sodowych (SGLT-2)** lub **pioglitazonu - stanowiącego pochodną tiazolidynedionu (TZD)**. [19] Spośród wymienionych preparatów u osób otyłych, z dużym ryzykiem wystąpienia stanów hipoglikemii zaleca się w pierwszej kolejności leki z grupy DPP-4, które wpływają na zwiększone wydzielanie insuliny przez aktywację ścieżki inkretynowej lub inhibitory SGLT-2 prowadzące do indukcji cukromoczu poprzez selektywną inhibicję kotransportera sodowo-glukozyowego, co w efekcie prowadzi do hamowania reabsorpcji glukozy w cewkach nerkowych. [19] Spodziewane obniżenie glikemii w przypadku stosowania DPP-4 wynosi około 0,5–1%, natomiast w przypadku leków z grupy inhibitorów SGLT-2 kształtuje się w przedziale 1,0-1,5%. [19, 34] Inhibitory SGLT-2 poza działaniem hipoglikemizującym znacząco wpływają także na utratę wagi, a także pozwalają na redukcję ciśnienia tętniczego krwi. [32]

Gdy stosowana monoterapia nie jest wystarczająca do osiągnięcia założonych celów leczenia zaleca się intensyfikację terapii hipoglikemizującej przez dodanie do MET (lub do innego leku, którego podawanie rozpoczęto w I linii leczenia) preparatu o odmiennym mechanizmie działania. [19] W tym wypadku oprócz wyżej wymienionych grup dopuszcza się włączenie **akarbozy**, leku z grupy doustnych inhibitorów α -glukozydazy [31, 33, 34]. U osób otyłych oprócz leków doustnych można rozważyć **agonistów receptora GLP-1**, podawanych w formie iniekcji. [21] Przeciwwskazaniem do ich stosowania są jednak neuropatia żołądkowo-jelitowa, brak rezerw komórek β trzustki i zaburzenia pracy nerek. [32]

W przypadku dalszego rozwoju choroby, u osób z suboptymalną kontrolą glikemii pomimo terapii dwulekowej wytyczne zalecają trójlekową terapię skojarzoną z wykorzystaniem metforminy oraz dwóch dodatkowych leków o odmiennym mechanizmie działania. Alternatywnym sposobem postępowania w tej grupie chorych jest włączenie insulinoterapii do dotychczas stosowanego leczenia hipoglikemizującego. [19] W zależności od stanu pacjenta, diety i aktywności fizycznej stosuje się różne typy insulinoterapii, przy czym zazwyczaj rozpoczyna się od insulinoterapii prostej, w ramach której wykorzystuje się preparaty o przedłużonym działaniu stosowane w 1-2 wstrzyknięciach na dobę i podawane łącznie z OAD. Zgodnie z zaleceniami klinicznymi PTD w ramach insulinoterapii prostej można wykorzystać zarówno ludzką insulinę izofanową o pośrednim okresie działania (NPH), jak i długodziałające analogi insuliny, tj. insulinę glargine (IGlar) oraz insulinę detemir (IDet). [19] Dołączenie do terapii leku inkretynowego (lub inhibitora SGLT-2 lub pioglitazonu jest zalecaną metodą intensyfikacji leczenia w przypadku, gdy insulinoterapia prosta w skojarzeniu z MET nie pozwala na uzyskanie właściwego poziomu wyrównania glikemicznego. [19] U osób ze współistniejącą otyłością wytyczne zalecają stosowanie insulinoterapii w skojarzeniu z MET lub akarbozą lub lekami inkretynowymi, lub z lekami z grupy inhibitorów SGLT-2. [19]

Opisane powyżej schematy postępowania klinicznego zalecane przez PTD mogą nie w pełni odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce z powodu ograniczonej dostępności leków hipoglikemicznych z grup inhibitorów SGLT-2, DPP-4 oraz GLP-1, co związane jest brakiem refundacji

tych preparatów ze środków publicznych w Polsce. Analogicznie, ze względu na ograniczenia refundacyjne długodziałających analogów insuliny, w praktyce klinicznej terapię rozpoczyna się od insuliny NPH.

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

3.1. Inhibitory SGLT-2

3.1.1. Kanagliflozyna – Invokana®

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insulin (kod ATC: A10BX11) [35]

Mechanizm działania: Kanagliflozyna (CANA) jest czynnym inhibitorem transportera SGLT-2 w kanalikach nerkowych, który odpowiedzialny jest za wchłanianie zwrotne glukozy w cewkach bliższych nefronu. U pacjentów z T2DM występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, niezależnie od utrzymującego się stanu hiperglikemii. Hamowanie SGLT-2 przez CANA pozwala na zmniejszenie reabsorpcji przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy, zwiększając tym samym wydzielenie glukozy z moczem. Jest to mechanizm niezależny od insuliny. [35]

Wskazania do stosowania: CANA wskazana jest do stosowania u pacjentów w wieku od 18 lat z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- monoterapia – gdy sama dieta oraz ćwiczenia fizyczne nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy
- leczenie skojarzone – z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii. [35]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat w postaci doustnych tabletek należy przyjmować bezpośrednio przed pierwszym posiłkiem. Leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 100 mg raz na dobę. U pacjentów dobrze tolerujących tę dawkę, którzy mają eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) lub CrCl ≥ 60 ml/min (klirens kreatyniny) oraz wymagają lepszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 300 mg. [35]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [35]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii kanagliflozyną [35]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia ^a	Zaparcie, pragnienie, nudności, wielomocz lub częstomocz, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądki i/lub napletka, dyslipidemia, zwiększony hematokryt	Odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, omdlenia, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, wysypka, pokrzywka, zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika, potasu, fosforanów we krwi

a) W skojarzeniu z INS lub SU.

Rejestracja: Preparat Invokana[®] został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 15.11.2013 roku. [35]

Refundacja: Obecnie preparat Invokana[®] nie jest refundowany w Polsce. [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Invokana (Janssen-Cilag) [38]

3.1.2. Pozostałe preparaty z grupy inhibitorów SGLT-2

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX09) [39]

Mechanizm działania: Dapagliflozyna (DAPA), selektywny inhibitor transportera SGLT-2 w nerkach, poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w filtracji kłębuszkowej, prowadząc jednocześnie do wydalania nadmiaru glukozy z moczem. Jest to mechanizm niezależny od wydzielania i działania insuliny.

Wskazania do stosowania: DAPA wskazana jest do stosowania u pacjentów w wieku od 18 lat z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- monoterapia – gdy sama dieta oraz ćwiczenia fizyczne nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować MET;
- leczenie skojarzone – z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii. [39]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat w postaci doustnych tabletek można przyjmować niezależnie od posiłków, o dowolnej porze dnia. Zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. [39]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [39]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii dapagliflozyną [39]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Hipoglikemia^a	Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażeniu układu moczowego, ból pleców, dysuria, wielomocz, dyslipidemia, zwiększony hematokryt	Świąd sromu i pochwy, niedobór płynów i pragnienie, zaparcia, nadmierna potliwość, nykturia, zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika we krwi

a) w skojarzeniu z INS lub SU.

Rejestracja: Preparat Forxiga został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 12.11.2012 roku. [39]

Refundacja: Obecnie preparat Forxiga nie jest w Polsce refundowany. [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Forxiga (Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca) [38]

3.2. Pochodne sulfonilomocznika

Aktualnie w Polsce dostępne są cztery grupy leków będących pochodnymi sulfonilomocznika (SU) tj. glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, glikwidon. Wszystkie preparaty należą do pochodnych drugiej generacji.

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: A10BB07 – glipizyd, A10BB12 – glimepiryd, A10BB09 – gliklazyd, A10BB08 – glikwidon). [40–43]

Mechanizm działania: Działanie leków z grupy SU polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. SU wiążąc się z kanałami potasowymi zależnymi od ATP w błonie komórek β powodują ich zamknięcie i tym samym depolaryzację błony, co skutkuje zwiększonym napływem jonów wapnia do wnętrza komórki i uwolnieniem insuliny na drodze egzocytozy. [40–43] SU wykazują również działanie pozatrzustkowe. Glimepiryd i glikwidon zwiększają wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszają wychwytywanie insuliny w wątrobie poprzez zwiększenie liczby receptorów insulinowych oraz stymulację mechanizmu postreceptorowego, indukowanego przez insulinę. [41, 42] Dodatkowo, glimepiryd poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bisfosforanu hamuje proces glukoneogenezy w wątrobie. [41] Gliklazyd zmniejsza ponadto ryzyko wystąpienia mikrozakrzepicy u chorych z T2DM, poprzez częściowe hamowanie agregacji i adhezji płytek krwi przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości markerów aktywacji płytek krwi. [43]

Wskazania do stosowania: Glipizyd, glimepiryd oraz gliklazyd przeznaczone są do leczenia T2DM u dorosłych w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą diety, aktywności fizycznej i zmniejszenia masy ciała. [40, 41, 43] Glikwidon zalecany jest natomiast u osób w średnim wieku i starszych, kiedy przestrzeganie diety nie jest wystarczające do uregulowania metabolizmu węglowodanów. [42]

Dawkowanie i schemat leczenia: Sposób dawkowania i podawania zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 5). [40–43]

Tabela 5.
Dawkowanie i sposób podawania pochodnych sulfonilomocznika

	Glipizyd	Glimepiryd	Gliklazyd	Glikwidon
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> dawka początkowa: 5 mg o.d. dawka podtrzymująca: od 5 mg o.d. do 20 mg (w dawkach podzielonych) 	<ul style="list-style-type: none"> dawka początkowa: 1 mg o.d. dawka podtrzymująca: od 1 mg o.d. do 4 mg o.d. 	<ul style="list-style-type: none"> dawka początkowa: 30 mg o.d. dawka podtrzymująca: od 30 mg o.d. do 120 mg o.d. 	<ul style="list-style-type: none"> dawka początkowa: 15 mg o.d. dawka podtrzymująca: od 15 mg o.d. do 120 mg (w dawkach podzielonych)
Sposób podania	Doustnie, na 30 min. przed posiłkiem, najlepiej śniadaniem	Doustnie, na krótko przed lub w trakcie śniadania	Doustnie, na początku posiłku, najlepiej podczas śniadania	Doustnie, na początku posiłku, najlepiej podczas śniadania

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub którąkolwiek substancje pomocniczą, T1DM, stan przedśpiaczkowy i śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, leczenie mykonazolem, laktacja. [40, 41, 43] Dodatkowo w przypadku glikwidonu do przeciwwskazań należą: resekcja trzustki, ciężkie zakażenia, planowany zabieg chirurgiczny, ostra przerywana porfiria. [42]

Działania niepożądane: najczęstszym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu SU jest hipoglikemia. Do pozostałych (częstość: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) działań niepożądanych należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, zaparcia, biegunki), przemijające skórne reakcje alergiczne oraz bóle lub zawroty głowy. [40–43]

Rejestracja: Preparat Glurenorm (glikwidon) pozwolenie na obrót otrzymał 16.04.1991 roku, zaś data ostatniego przedłużenia to 20.05.2005 roku. [42] Preparat Diabrezide (glikozyd) dopuszczono do obrotu dnia 09.06.1995 roku, a ostatnie przedłużenie wydano 29.06.2006 roku. [44] Preparat Glipizide BP (glipizyd) pozwolenie uzyskał 30.09.1998 roku, zaś data ostatniego przedłużenia to 06.10.2003 roku. [40] Dnia 01.10.2006 roku dopuszczono do obrotu na terenie UE preparat Daril (glimepiryd). [41]

Refundacja: Obecnie w Polsce na liście leków refundowanych znajdują się preparaty zawierające glipizyd, glimepiryd oraz gliklazyd. Glikwidon nie jest objęty refundacją (Tabela 6). [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: W tabeli poniżej zestawiono preparaty dostępne na terenie Polski (Tabela 6).

Tabela 6.
Pochodne sulfonilomocznika dopuszczone do obrotu w Polsce [38]

Preparat	Pochodna sulfonilomocznika	Status refundacyjny	Wytwórca
Antidiab	glipizyd	Brak refundacji	KRKA
Glibenese GITS		Brak refundacji	Pfizer

Preparat	Pochodna sulfonylomocznika	Status refundacyjny	Wytwórca
Glipizide BP		Refundowane	Galena
Amaryl 1/2/3/4 Glimepiride Andissa		Refundowane Amaryl 1/2/3/4	Sanofi Aventis
Avaron		Refundowane	Bioton
Diaril		Refundowane	Biofarm
Glemid		Brak refundacji	EGIS Pharmaceuticalis
Glibetic 1/2/3/4		Refundowane	Polpharma
Glibezid 4/6		Brak refundacji	Jelfa
Glidiamid		Refundowane	ICN Polfa Rzeszów
Glimegamma		Brak refundacji	Woerwag Pharma
GlimeHexal 1/2/3/4/6 Glimesan 1/2/3		Refundowane GlimeHexal 1/2/3/4/6	Sandoz
Glimepiride 1A Pharma	glimepiryd	Brak refundacji	1A Pharma
Glimepiride Accord		Refundowane	Accord
Glimepiride Arrow		Brak refundacji	Arrow Poland
Glindia 2		Brak refundacji	Gedeon Richter
Glipid		Refundowane	Genexo
Glitoprel		Refundowane	Polfarmex SA
Lamar		Brak refundacji	Polfa Warszawa
Meglimid		Brak refundacji	KRKA
Melyd 1/2/3/4/6		Brak refundacji	Stada Arzneimittel
Pemidal		Refundowane	Polfa Pabianice
Synglic		Refundowane	SymPhar
Clazistada		Brak refundacji	Stada Arzneimittel
Diabezidium		Brak refundacji	Jelfa
Diabrezide		Refundowane	Molteni
Diagen		Refundowane	Generics
Diamicon Diaprel MR		Refundowane Diaprel MR	Les Laboratoires Servier
Diazidan	gliklazyd	Refundowane	ICN Polfa Rzeszów
Glazide		Brak refundacji	Galena
Gliclabare		Brak refundacji	Disphar International
Gliclada Gliclazide Krka		Refundowane Gliclada	KRKA
Gliclagamma MR		Brak refundacji	Woerwag Pharma
Gliclazide 1A Pharma		Brak refundacji	1A Pharma

Preparat	Pochodna sulfonilomocznika	Status refundacyjny	Wytwórca
Gliclazide Gentina Generics		Brak refundacji	Gentian Generics
Gliclazide Lupin		Brak refundacji	Lupin
Gliclazide Richter		Brak refundacji	Gedeon Richter
Glimatin SR		Brak refundacji	Polpharma
Glisan MR		Brak refundacji	Apotex Europe
Gluctam MR Glutam MR		Brak refundacji	EGIS Pharmaceuticallis
Glydium MR		Brak refundacji	AnPharm
Normodiab MR		Brak refundacji	Actavis Group
Salson		Brak refundacji	Sandoz
Symazide MR		Refundowane	SymPhar
Zeglidia		Brak refundacji	+Pharma Arzneimittel
Glurenorm	glikwidon	Brak refundacji	Boehringer Ingelheim

3.1. Agoniści GLP-1

W Polsce spośród antagonistów GLP-1 do obrotu dopuszczone zostały: eksenatyd (EXE), liraglutyd (LIR) oraz liksysenatyd (LYX). [38]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX04 – eksenatyd, A10BX07 – liraglutyd, A10BX10 – liksysenatyd). [45–47]

Mechanizm działania: Preparaty EXE, LIR i LYX są agonistami peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1). Ich działanie polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, której wynikiem jest wzrost wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylocyklicznego fosforanu. Leki z tej grupy w zależności od poziomu glukozy stymulują wydzielanie insuliny oraz zmniejszają nadmierne wydzielanie glukagonu. Tym samym – w przypadku nadmiernego stężenia glukozy – następuje stymulacja wydzielania insuliny oraz hamowanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii, natomiast leki te hamują wydzielanie insuliny, jednocześnie nie zmieniając poziomu wydzielanego glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. [45–47]

Wskazania do stosowania:

EXE przeznaczony jest do leczenia T2DM w skojarzeniu z: metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidynodionami, metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, metforminą i tiazolidynodionami u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

EXE jest również wskazany jako leczenie wspomagające terapię insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy i/lub pioglitazonem, u osób dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania tych leków. [45]

LIR zalecany jest w leczeniu T2DM u dorosłych, w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzeniu z:

- metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub pochodnych sulfonylomocznika w monoterapii,
- metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków. [46]

LYX przeznaczony jest do leczenia T2DM u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy i/lub insuliną bazalną, w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii. [47]

Dawkowanie i schemat leczenia: Schematy dawkowania i podawania zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 7). [45–47]

Tabela 7.
Dawkowanie i sposób podawania preparatów z grupy agonistów GLP-1 dostępnych w Polsce

	Dawkowanie		Sposób podania
	dawka początkowa	dawka podtrzymująca	
EXE	5 µg BID. przez ≥1 mies.	10 µg BID	Iniekcje podskórne w brzuch, udo lub górną część ramienia, 60 min. przed porannym i wieczornym posiłkiem (lub dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem min. 6 godz. przerwy między nimi).
LIR	0,6 mg o.d. przez ≥1 tydz.	1,2 mg o.d. (w zależności od odpowiedzi po ≥1 tyg. dozwolone zwiększenie dawki do 1,8 mg o.d.)	Niezależna od posiłków iniekcje podskórne w okolicy brzucha, uda lub górnej części ramienia, w przybliżeniu o tej samej (wybranej przez pacjenta) porze dnia.
LYX	10 µg o.d. przez 14 dni	20 µg o.d.	Iniekcje podskórne w brzuch, udo lub ramię, 60 min. przed posiłkiem porannym lub wieczornym

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [45–47]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych mogących wystąpić podczas leczenia antagonistami GLP-1 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). [45–47]

Tabela 8.
Zestawienie działań niepożądanych dla antagonistów GLP-1 dostępnych w Polsce

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	
EXE	Nudności, wymioty, biegunka, hipoglikemia ^a	Zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, niestrawność, ból brzucha, choroba refluksowa przełyku, wzdęcie brzucha, nadmierne pocenie się, uczucie roztrzęsienia, osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie masy ciała	Zaburzenia smaku, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zaparcia, wzdęcia	
+ MET	Ból głowy, nudności, biegunka	Brak łaknienia, spadek apetytu, zawroty głowy, wymioty, dyspepsja, zapalenie żołądka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
+ SU	x	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, nudności, biegunka, wymioty, dyspepsja, zaparcie, dolegliwości bólowe brzucha, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
LIR	+ MET + SU	Hipoglikemia, nudności, biegunka	Zapalenie oskrzeli, brak łaknienia, ból głowy, wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, ból zębów	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	+ MET + ROS	Nudności, biegunka, wymioty	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, spadek apetytu, ból głowy, dyspepsja, zaparcie, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcia brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x
LYX	Hipoglikemia ^b , ból głowy, nudności, wymioty, biegunka	Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie wirusowe, hipoglikemia ^c , zawroty głowy, senność, niestrawność, ból pleców, świąd w miejscu wstrzyknięcia	Reakcja anafilaktyczna, pokrzywka	

a) W terapii skojarzonej EXE + SU oraz EXE + MET + SU;

b) W terapii skojarzonej LYX + SU lub LYX + SU + INS;

c) W terapii skojarzonej LYX + MET.

Rejestracja: 20.11.2006 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu eksenatydu na terenie Unii Europejskiej, które odnowiono 20.11.2011 roku [45] Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu liraglutytu na terenie całej Unii Europejskiej wydano w dniu 30.06.2009 roku, natomiast data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla liksysenatydu to 01.02.2013 r. [47]

Refundacja: Żaden z wymienionych preparatów nie jest aktualnie refundowany w Polsce. [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (BYETTA – eksenatyd), Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG (Bydureon – eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu), Novo Nordisk A/S (Victoza – liraglutyd), Sanofi-Aventis (Lyxumia – liksysenatyd). [38]

3.2. Inhibitory DPP-4

Aktualnie w Polsce dopuszczenie do obrotu posiadają następujące inhibitory DPP-4: linagliptyna (LIN), saksagliptyna (SAX), sitagliptyna (SITA) oraz wildagliptyna (VLD). [38]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4); (Kod ATC: A10BH01 – sitagliptyna, A10BH05 – linagliptyna, A10BH03 – saksagliptyna, A10BH02 – wildagliptyna). [48–52]

Mechanizm działania: LIN, SAX, SITA oraz VLD hamują aktywność enzymu dipeptydylopeptydazy 4, który bierze udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP (glukozozależnego peptydu insulinotropowego). GLP-1 i GIP stanowią część systemu endogennego, który uczestniczy w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Proces regulacji glukozy z udziałem GLP-1 i GIP polega na zwiększeniu biosyntezy insuliny i jej wydzielania z komórek β trzustki w przypadku prawidłowego lub podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki α trzustki. Wymienione hormony inkretynowe są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Inhibitory DPP-4 wiążą się odwracalnie z enzymem DPP-4, co w efekcie prowadzi do zahamowania jego aktywności, czego następstwem jest zwiększenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu. [48–52]

Wskazania do stosowania:

SITA jest wskazana do stosowania u dorosłych z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii:
 - u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w dwuskładnikowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii,
 - pochodnymi sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
 - agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii,

- agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

SITA jest także wskazana do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. [50, 51]

LIN jest wskazana w leczeniu T2DM w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

- w monoterapii:
 - u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek;
- w terapii skojarzonej:
 - z MET, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczający do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [48]

SAX i VLD wskazane są w leczeniu T2DM u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii:
 - u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji
- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,
 - tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których właściwe jest stosowanie tiazolidynodionu;
- w trójskładnikowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy ich stosowanie w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

SAX i VLD wskazane są także do stosowania jako leki uzupełniające w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [49, 52]

Dawkowanie i schemat leczenia: Inhibitory DPP-4 należy podawać doustnie, niezależnie od posiłku w następujących dawkach:

- SITA 100 mg o.d.;
- LIN 5 mg o.d.;
- SAX 5 mg o.d.;
- VLD 100 mg w 2 dawkach podzielonych
 - w przypadku terapii skojarzonej z SU: 50 mg o.d. rano. [44–48]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [48–52] W przypadku SAX również w razie nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów DPP-4 w wywiadzie, w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcje lub wstrząs anafilaktyczny. [49]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych mogących wystąpić podczas leczenia inhibitorami DPP-4 przedstawiono poniżej (Tabela 9). [48–52]

Tabela 9.
Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	
monoterapia	SITA	X	Hipoglikemia, ból głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zaparcia, zawroty głowy
	LIN	X	X	Zapalenie nosa i gardła, kaszel, zwiększona aktywność amylazy
	SAX	X	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	X
	VLD	X	Zawroty głowy	Hipoglikemia, ból głowy, obrzęk obwodowy, zaparcia, ból stawów
+ MET	SITA	X	Hipoglikemia, nudności, wzdęcia, wymioty	Senność, biegunka, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
	LIN	X	X	Zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, kaszel
	SAX	X	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	X
	VLD	X	Hipoglikemia, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, nudności	Zmęczenie
+ SU	SITA	X	Hipoglikemia	X

Schemat stosowania	Częstość występowania		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)
	LIN	nd	nd
	SAX	Hipoglikemia	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty
	VLD	X	Hipoglikemia, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie
+ MET + SU	SITA	Hipoglikemia	Zaparcia
	LIN	Hipoglikemia	X
	SAX	bd	bd
	VLD	X	Hipoglikemia, zawroty głowy, drżenie, nadmierne pocenie się, astenia
+ TZD	SITA	X	Hipoglikemia, wzdęcia, obrzęk obwodowy, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
	LIN	nd	nd
	SAX	X	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty, obrzęki obwodowe
	VLD	X	Zwiększenie masy ciała, obrzęk obwodowy
+ MET + TZD	SITA	X	Hipoglikemia, obrzęk obwodowy
	LIN	nd	nd
	SAX	nd	nd
	VLD	nd	nd
Insulina ± MET	SITA	X	Hipoglikemia, ból głowy
	LIN	x	x
	SAX	bd	bd
	VLD	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, bóle głowy, dreszcze, nudności, choroba refluksowa przełyku	X

Rejestracja: Komisja Europejska dopuściła do obrotu sitagliptyny na terytorium Unii Europejskiej w dniu 21.03.2007 roku, a pozwolenie odnowiono w dniu 21.03.2012 roku. [50, 51] W przypadku wildagliptyny pierwsze pozwolenie wydane zostało dnia 26.09.2007 roku i zostało przedłużone dnia 26.09.2012 roku. [52] Z kolei saksagliptyna i linagliptyna zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej odpowiednio dnia 01.10.2009 roku [49] oraz dnia 24.08.2011 roku [48]

Refundacja: Żaden z wymienionych inhibitorów DPP-4 nie jest aktualnie refundowany w Polsce. [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Merck Sharp & Dohme. (sitagliptyna: Xelvia, Januvia, Ristaben, Tesavel), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (linagliptyna: Trajenta), Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (saksagliptyna: Onglyza), Novartis Europharm Limited (wildagliptyna: Galvus, Jalra, Xiliarx). [38]

3.3. Insulinoterapia prosta

3.3.1. Insuliny bazalne

W ramach insulinoterapii prostej najczęściej stosuje się izofanową insulinę ludzką o pośrednim okresie działania (NPH) lub analogi insuliny ludzkiej o przedłużonym działaniu (LAA).

3.3.1.1. Insulina NPH

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina ludzka (ATC: A10AC01). [53]

Mechanizm działania: Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwionego wychwytu glukozy w tkance tłuszczowej i komórkach mięśni, w których dochodzi do wiązania insuliny z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby. [53]

Wskazania do stosowania: Insulina NPH przeznaczona jest do leczenia cukrzycy. [53]

Dawkowanie i sposób podania: Dawkowanie insuliny NPH określa się w zależności od poziomu kontroli glikemii na indywidualne potrzeby pacjenta. Podaje się, że zapotrzebowanie dobowe wynosi od 0,3 do 1,0 j.m/kg/dobę. Insulina NPH może być podawana w monoterapii w ramach tzw. „insulinoterapii prostej” lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako insulina bazalna (wieczorne i/lub poranne wstrzyknięcie) z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. Preparat podaje się we wstrzyknięciach podskórnych w okolicę brzucha, udo, pośladek lub mięśnie naramienne. [53]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [53]

Działania niepożądane: Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się retinopatię cukrzycową, lipodystrofię, obrzęki, pokrzywki, wysypki i objawy w miejscu wstrzyknięcia. [53]

Rejestracja: Insulina NPH dostępna jest na rynku farmaceutycznym od wielu lat. Dopuszczenie do obrotu NPH podlegało regulacjom lokalnym, dodatkowo Komisja Europejska wydała pozwolenie (ważne na terenie całej Unii Europejskiej) na dopuszczenie do obrotu jednego z preparatów insuliny

NPH (Insulatard Penfill) w dniu 7 października 2002 roku, którego ostatnie przedłużenie zostało wydane 18.09.2007 roku. [53]

Refundacja: W wykazie leków refundowanych w Polsce znajdują się: Gensulin N, Humulin N, Insulatard Penfill, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Polhumin N [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Novo Nordisk A/S (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar), Bioton S.A. (Gensulin N), Lilly France S.A., Francja (Humulin N, Humulin N Pen), Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin N). [38]

3.3.1.2. Długodziałające analogi insuliny (LAA)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające (kod ATC: insulina glargine A10AE04, insulina detemir: A10AE05; insulina degludec: jeszcze nie przydzielony). [54–56]

Mechanizm działania: Mechanizm działania LAA jest analogiczny do insuliny ludzkiej – prowadzą one do zmniejszenia stężenia glukozy, we krwi. Metabolizm glukozy regulowany jest poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy w szczególności przez tkankę tłuszczową i mięśnie szkieletowe, a także przez hamowanie uwalniania glukozy z wątroby. Wymienione preparaty w przeciwieństwie do insuliny ludzkiej charakteryzują się bezszczytowym i stabilnym profilem działania, którego czas wynosi do 24 godzin. [54–56]

Wskazania do stosowania: IGLar i IDet są wskazane w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. [54, 55]

Dawkowanie i sposób podania: Dawka insuliny IGLar, IDet, IDeg określana jest indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Preparaty podaje się raz (IGLar, IDeg) lub dwa razy na dobę (IDet), we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. [54–56]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [54–56]

Działania niepożądane: Najczęstszym ($\geq 1/10$) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu wymienionymi insuliami długodziałającymi jest hipoglikemia. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują także reakcje w miejscu wstrzyknięcia, natomiast w przypadku IGLar również lipohypertrofia. [54–56]

Rejestracja: Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu IGLar na terytorium UE w dniu 09.06.2000 roku, po czym zostało ono przedłużone dnia 09.06.2010 roku. [54] W przypadku IDet pierwsze pozwolenie wydano dnia 01.06.2004 roku zaś odnowione zostało dnia

16.04.2009 roku. [55] Insulina degludec pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej UE uzyskała 21.01.2013 roku. [56]

Refundacja: Aktualnie w Polsce w wykazie leków refundowanych w leczeniu T2DM znajdują się insulina IGLar (Lantus) oraz IDet (Levemir). Wskazanie refundacyjne zostało ograniczone do grupy pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH przez co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. [36, 37]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus, Lantus: OptiClik, OptiSet, SoloStar, Optisulin Optisulin: OptiClik, OptiSet, SoloStar), Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production (Levemir, Levemir: Penfill, InnoLet, FlexPen, FlexTouch), NovoNordisk A/S (Tresiba). [38]

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

[Redacted text block containing criteria for population inclusion]

Interwencja

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
 - [REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
 - [REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

W pierwszej kolejności poszukiwano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej CANA oraz wskazanych komparatorów. W przypadku braku takich danych kryterium kwalifikacji spełniały również prace porównujące poszczególne komparatory pomiędzy sobą lub względem placebo, w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC.

Punkty końcowe

- w analizie skuteczności:
 - stopień wyrównania glikemii:
 - zmiana poziomu HbA1c,
 - odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c $\leq 7\%$ oraz HbA1c $\leq 6,5\%$,
 - zmiana poziomu glikemii na czczo (FPG),
 - zmiana poziomu glikemii poposiłkowej (PPG);
 - zmiana masy ciała,
 - zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP),
- w analizie bezpieczeństwa:
 - epizody hipoglikemii,
 - działania niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z układem moczowo-płciowym),
 - utrata z badania z powodu działań niepożądanych.

Metodyka badań klinicznych (porównanie H2H)

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim,
- badania porównujące oceniane interwencje z innymi opcjami niż wybrane komparatory, ale umożliwiające utworzenie sieci połączeń na potrzeby porównania pośredniego MTC,
- badania na populacji mieszanej pod względem dozwolonej kointerwencji, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu stosowaną terapię,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (oraz publikacje stanowiące ich uzupełnienie), a w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania, w których:

- jako kointerwencję stosowano inne niż MET ± SU leki przeciwcukrzycowe,
- brali udział pacjenci z T2DM z klinicznie istotnymi chorobami współistniejącymi,
- wielkość próby nie przekraczała 50 pacjentów,
- okres interwencji był krótszy niż 12 tygodni,
- pacjenci stosowali wcześniej insulinoterapię,
- a także badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych, przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów, populacji oraz metodyki (Tabela 10). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia opublikowane do momentu przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania (nie stosowano zawężeń czasowych).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa. W strategii wprowadzono natomiast słowa kluczowe zawężające obszar wyszukiwania w zakresie metodyki badań, ponieważ do analizy kwalifikowano jedynie badania randomizowane.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (PW). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (17.1).

Tabela 10.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	„Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus”, T2DM, NIDDM, „type 2”, „type-2”, „type II”, „type-II”, „non insulin dependent”, noninsulin* NEAR/2 depend*, „non-insulin dependent”, „non insulin-dependent”, noninsulin-dependent, non-insulin-dependent, non-insulin-dependent, slow, stabil*
Interwencja	canagliflozin, sodium-glucose, sodium glucose, cotransporter 2, co-transporter 2, SGLT2, SGLT-2, Canagliflozin
Komparatory	dipeptidyl peptidase IV Inhibitor, (dipeptidyl adj (peptidase-4, peptidase 4, peptidase IV)), Dipeptidylpeptidase-4, Dipeptidylpeptidase 4, Dipeptidylpeptidase-IV, Dipeptidylpeptidase IV, DPP-4, DPP4, DPP 4, DPP IV, DPP-IV, DDPIV, gliptin*, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin glucagon like peptide 1 receptor agonist, exenatide, liraglutide, glucagon-like, glucagon like, peptide-1, peptide 1, GLP-1, GLP1, GLP 1, Exenatide, Liraglutide, "glp 1", "glucagon like peptide", exenatide, exenatide, Ex4 peptide, byetta, bydureon, "AC 2993", liraglutide, "NN 2211", NN2211, victoza „Isophane Insulin”, „Isophane Insulin”, „NPH Insulin”, „Protamine Hagedorn Insulin”, „Neutral Protamine Hagedorn Insulin”, „Insulin Protamine Zinc”, „Protamine Zinc Insulin” „insulin aspart”, „B28-Asp-insulin”, B28Asp, AspB28, „aspart insulin”, „insulin B28Asp”, NovoLog, „NovoMix 30”, „BIAsp 30”, „biphasic insulin aspart 30”, „biphasic insulin aspart 30:70”, BIAsp30, NovoRapid, „insulin, aspartic acid(B28)-”, (insulin and aspart), „biphasic insulin”, „biphasic insulins”, „premixed insulins”, detemir, insulin detemir, levemir, „NN-304”, „NN304”, IDet, glargine, insulin glargine, Iglar, Lantus, „A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin”, HOE 901, HOE-901, HOE901, long-acting, long acting, analog, analogs, analogue, analogues
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tych obszarach znaczeniowych.</i>
Metodyka	randomized controlled trial, controlled clinical trial, randomized, randomised, placebo, randomly, trial

4.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych i/lub wtórnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy (ADA, EASD),
- strony producentów leków (Janssen, Sanofi, Amylin, Novo Nordisk, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Merck),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 11 marca 2014 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). W dniu 26 maja 2014 roku przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne baz informacji medycznej, w ramach którego nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.3.2. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków uczestniczących w pracach nad projektem (EM, MD lub MK). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [57] (Tabela 73), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych

czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność próby, wiek, czas trwania choroby, BMI, masa ciała, wyjściowy poziom HbA1c, poziom glikemii na czczo, ciśnienie tętnicze krwi),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, informacje o okresie wstępnym, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM).

4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało czterech analityków (EM, MD, MK, MM) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Tabela 74). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez jednego z pięciu analityków (EM, MD, MK, MM, SS).

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

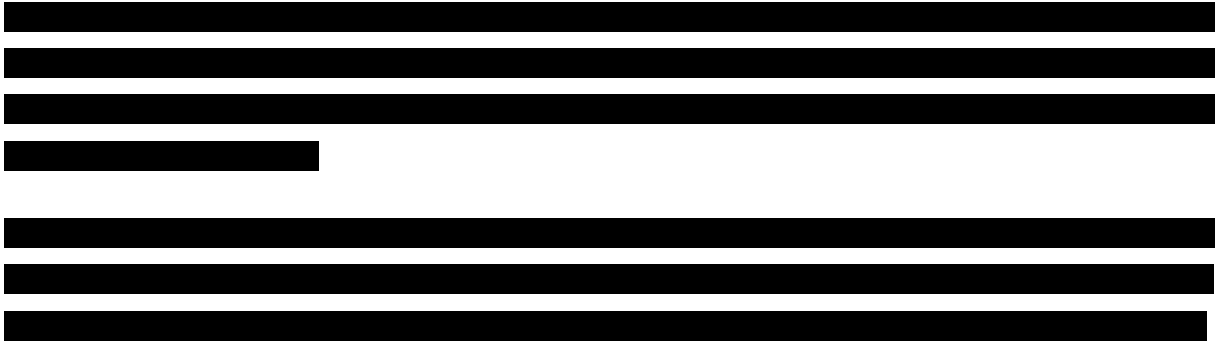
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.7. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

4.8. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro. [60] Według GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona na:

- wysoką (W),
- średnią (Ś),
- niską (N),
- bardzo niską (bN).

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 132 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 591 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 badań opisanych w 28 publikacjach, z których 6 dotyczyło CANA.

Wśród nich odnaleziono 3 badania RCT porównujące w sposób bezpośredni CANA z SU, SITA oraz PLC w terapii dodanej do MET. W dwóch pozostałych pracach porównywano CANA, SITA lub PLC w terapii dodanej do MET + SU. Dodatkowo odnaleziono jedno badanie, gdzie CANA w sposób bezpośredni zestawiona jest z PLC w terapii dodanej do MET lub MET + SU, przy czym w badaniu tym wyniki opisywane są łącznie dla obu populacji.

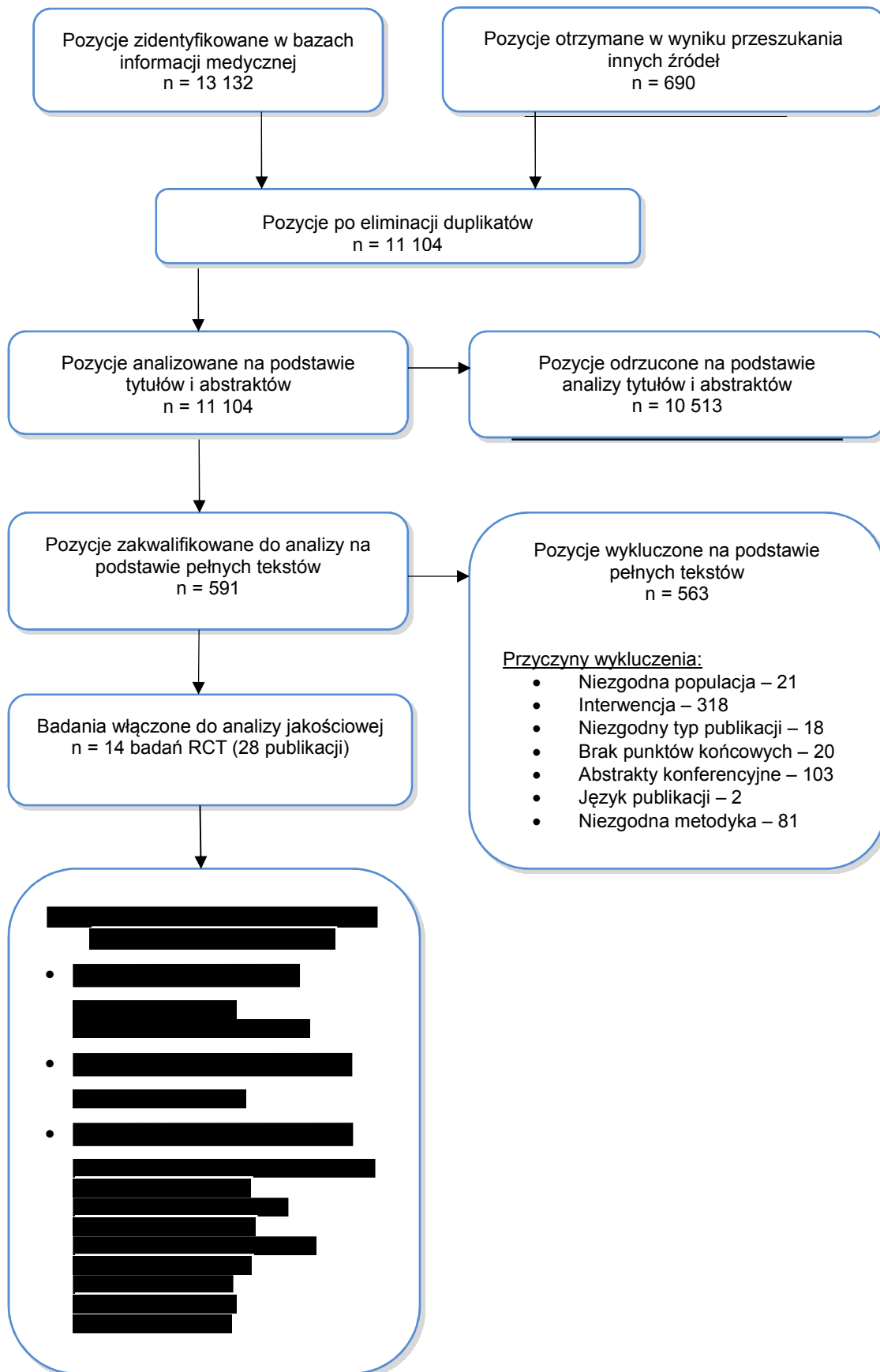
Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie CANA w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU z insulinoterapią prostą oraz pozostałymi komparatorami (np. EXE, LIR), w związku z czym konieczne było również włączenie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego MTC w terapii trójlekowej. Łącznie w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 10 prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC pomiędzy SITA oraz insulinoterapią prostą, inhibitorami DPP-4 i agonistami GLP1 w skojarzeniu z MET + SU. W ramach insulinoterapii prostej odnaleziono jedynie badania dotyczące IGlAR, natomiast dowody naukowe dotyczące NPH były niedostępne. Uwzględnienie jedynie IGlAR jako insulinoterapii prostej nie stanowi błędu, lecz jest podejściem konserwatywnym, faworyzującym NPH względem CANA, gdyż skuteczność IGlAR pod względem kontroli glikemii jest nie gorsza niż insuliny NPH.

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości pozwalających na porównanie z insuliną NPH, w związku z czym do analizy MTC włączono badania dotyczące IGlAR, wychodząc z założenia, że IGlAR jest co najmniej równie skuteczna jak insulina NPH w odniesieniu do redukcji HbA1c. W ramach analizy przyjęto więc założenie konserwatywne (faworyzujące NPH względem CANA), że wyznaczona skuteczność IGlAR odpowiada skuteczności insuliny NPH.

W ramach niniejszej analizy klinicznej w pierwszej kolejności przedstawiono wyniki badań oceniających CANA w badaniach H2H w zależności od dozwolonej kointerwencji (Rozdz. 6.1), zaś w dalszej kolejności zaprezentowano wyniki porównania pośredniego pochodzące z MTC (Rozdz. 6).

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań



5.2. Charakterystyka badań klinicznych

5.2.1. [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wszystkie badania zaprojektowano jako podwójnie zaślepienie, randomizowane, wielośrodkowe próby kliniczne przeprowadzone w układzie równoległym. W dwóch pracach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z T2DM z nieadekwatną kontrolą glikemii w wyniku monoterapii MET (CANTATA-D, Rosenstock 2012). Do badania CANTATA-SU rekrutowano z kolei populację mieszaną, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu MET lub stosujących terapię dwulekową (MET w skojarzeniu z OAD innym niż TZD), przy czym na początku badania wstrzymywano dodatkową terapię i włączano pacjentów do 12-tygodniowego okresu stabilizacji dawki MET, stąd uznano, iż praca ta spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy. [REDACTED]

Średni wyjściowy poziom HbA1c we włączonych pracach wynosił 7,6–8,0%, natomiast średnie wyjściowe BMI wahało się od 30,6 do 32,4 kg/m². Średni czas trwania choroby wynosił 6–7 lat. W poszczególnych pracach analizowano od 323 (Rosenstock 2012) do 1450 (CANTATA-SU) pacjentów, natomiast łącznie w badaniach wzięło udział 3057 chorych.

We wszystkich pracach pacjenci kontynuowali dotychczasowe terapie, z wyjątkiem badania CANTATA-SU, w którym 12 tyg. przed randomizacją zaprzestano stosowania innych terapii niż MET. Wszystkie badania były wieloramiennymi próbami klinicznymi, z których dwa pozwalały na porównanie CANA z SITA oraz PLC (CANTATA-D, Rosenstock 2012), natomiast w jednej (CANTATA-SU) w grupie kontrolnej podawano SU. We wszystkich badaniach CANA podawana była w dwóch dawkach, tj. 100 mg oraz 300 mg w ramach osobnych grup, natomiast w jednej z prac (Rosenstock 2012) analizowano dodatkowo CANA w dawce 200 mg na dobę, a także dwa niezarejestrowane schematy dawkowania leku (50 i 300 mg BID), które nie zostały uwzględnione w niniejszej pracy. Okres interwencji wynosił od 12 do 52 tygodni, przy czym w jednym badaniu pacjenci mogli kontynuować leczenie w podwójnie zaślepionej fazie rozszerzonej (CANTATA-SU). W badaniu CANTATA-D po 26 tyg. fazy podstawowej badania pacjenci z grupy PLC rozpoczynali przyjmowanie SITA, w związku z czym wyniki dla tej grupy uzyskane w fazie rozszerzonej (>26 tyg.) nie zostały wyłączone z niniejszej analizy.

Wiarygodność włączonych badań oceniono na 4 (Rosenstock 2012) lub 5 punktów (CANTATA-D, CANTATA-SU) w 5-punktowej skali Jadad. W dwóch badaniach (CANTATA-D, CANTATA-SU) stosowano prawidłową metodę randomizacji z wykorzystaniem bloków permutowanych, natomiast

w trzecim z badań (Rosenstock 2012) nie podano informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. W odnalezionych badaniach najczęściej stratyfikowano pacjentów ze względu na rodzaj poprzedniej terapii (CANTATA-D, CANTATA-SU), a w jednej z prac dodatkowo ze względu na kraj pochodzenia (CANTATA-SU). We wszystkich odnalezionych badaniach prawidłowo opisano metodę zaślepienia oraz podano informację o utracie pacjentów z okresu obserwacji wraz z podaniem przyczyn.

We wszystkich pracach pierwszorzędowym punktem końcowym była redukcja poziomu HbA1c względem początku badania. W większości badań analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyjątek stanowiło badanie Rosenstock 2012, w którym w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT), zaś do analizy bezpieczeństwa włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT).

Dwie prace (CANTATA-D, Rosenstock 2012) zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi CANA nad PLC (*superiority*), natomiast trzecie z badań zaprojektowano w celu wykazania, że oceniana interwencja (CANA 100/300) jest nie gorsza od SU (*non-inferiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.4), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 11).

Tabela 11.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach H2H dla CANA dodanej do MET

Badanie	Ramię	N	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Poziom HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Okres interwencji	Wcześniejsza terapia
CANTATA-D	CANA 100	368	55,5	6,7	7,9	32,4	26 tyg. leczenia + 26 tyg. fazy przedłużonej	MET
	CANA 300	367	55,3	7,1	7,9	31,4		
	SITA	366	55,5	6,8	7,9	32,0		
	PLC	183	55,3	6,8	8,0	31,1		
CANTATA-SU	CANA 100	483	56,4	6,5	7,8	31,0	52 tyg. leczenia + 52 tyg. fazy przedłużonej	MET ± 1 OAD ^a
	CANA 300	485	55,8	6,7	7,8	31,2		
	SU	482	56,3	6,6	7,8	30,9		
Rosenstock 2012 ^c	CANA 100	64	51,7	6,1	7,83	31,7	12 tyg. leczenia	MET
	CANA 200	65	52,9	6,4	7,61	31,4		
	CANA 300	64	52,3	5,9	7,69	31,6		
	SITA	65	51,7	5,6	7,64	31,6		
	PLC	65	53,3	6,4	7,75	30,6		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako podwójnie zaślepienie, randomizowane, wielośrodkowe próby kliniczne przeprowadzone w układzie równoległym. W dwóch pracach włączano chorych leczonych uprzednio terapią skojarzoną MET + SU (CANTATA-D2, CANTATA-MSU), w trzeciej (NCT1381900) rekrutowano populację mieszaną, obejmującą chorych leczonych wcześniej MET w monoterapii lub w terapii dodanej do SU, nie przedstawiając wyników analizy w podgrupach ze względu na terapię podstawową, w związku z czym badanie to nie zostało uwzględnione w metaanalizach i w porównaniu pośrednim.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dane dla jednego z badań (NCT1381900) pochodziły z rejestru badań klinicznych, w którym nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów. W pozostałych dwóch pracach średni wyjściowy poziom HbA1c wynosił 8,1%, natomiast średnie wyjściowe BMI wahało się od 31,5 do 33,3 kg/m². Średni czas trwania choroby wynosił 9–10 lat. Łącznie w badaniach wzięło udział 1900 pacjentów.

We wszystkich pracach pacjenci kontynuowali dotychczasowe terapie doustne. Jedna praca (CANTATA-D2) stanowiła dwuramienne badanie porównujące CANA w dawce dobowej 300 mg z SITA, natomiast wszystkie pozostałe badania były wieloramiennymi próbami klinicznymi, porównującymi CANA w dobowych dawkach zdefiniowanych 100 mg oraz 300 mg względem PLC (NCT1381900, CANTATA-MSU). Okres interwencji wynosił od 18 do 52 tygodni.

Wiarygodność włączonych badań oceniono na 4 (NCT1381900) lub 5 punktów (CANTATA-D2, CANTATA-MSU) w 5-punktowej skali Jadad. W dwóch badaniach (CANTATA-D2, CANTATA-MSU) zastosowano prawidłową metodę randomizacji z wykorzystaniem bloków permutowanych, natomiast w trzecim z badań (NCT1381900) nie podano informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. We wszystkich odnalezionych badaniach prawidłowo opisano metodę zaślepienia oraz podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.

We wszystkich pracach pierwszorzędowym punktem końcowym był poziom HbA1c na końcu badania, a analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Dwie prace (NCT1381900, CANTATA-MSU) zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi CANA nad PLC (*superiority*), natomiast trzecie z badań (CANTATA-D2) zaprojektowano w celu wykazania, że oceniana interwencja jest nie gorsza od SITA (*non-inferiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.4), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 12).

Tabela 12.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach H2H dla CANA dodanej do MET + SU

Badanie	Ramię	N	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Poziom HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Okres interwencji	Wcześniejsza terapia
CANA + MET ± SU								
NCT01381900	CANA 100	223	56,5	bd	bd	bd	18 tyg. leczenia	MET ± SU
	CANA 300	227	56,4	bd	bd	bd		
	PLC	226	55,8	bd	bd	bd		
CANA + MET + SU								
CANTATA-D2	CANA 300	377	56,6	9,4	8,1	31,5	52 tyg. leczenia	MET + SU
	SITA	378	56,7	9,7	8,1	31,7		
CANTATA-MSU	CANA 100	157	57,4	9,0	8,1	33,3	26 tyg. leczenia + 26 tyg. fazy przedłużonej	MET + SU
	CANA 300	156	56,1	9,4	8,1	33,2		
	PLC	156	56,8	10,3	8,1	32,7		

Dane przedstawiono jako średnia, jeżeli nie wskazano inaczej;

a) OAD inne niż TZD;

b) Wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa, badanie w toku;

c) W badaniu zrandomizowano także po 64 pacjentów do ramion: CANA 50 mg oraz CANA 300 mg BID; w opracowaniu grupy te nie zostały uwzględnione.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

Wszystkie badania były randomizowanymi, wieloośrodkowymi próbami klinicznymi. Populację docelową stanowili pacjenci z T2DM, nie osiągający kontroli glikemii pomimo stosowania dwulekowej terapii MET + SU. W jednym z badań (Russel-Jones 2009) kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu terapii OAD, a przed randomizacją zaplanowano trwający do 6 tygodni okres *run-in*, w trakcie którego wszystkim pacjentom zamieniono dotychczas stosowane OAD na terapię MET + SU (glimepiryd). Z kolei populację w drugiej z prac (Apovian 2010) stanowili pacjenci po niepowodzeniu MET z lub bez SU, lecz w niniejszej analizie uwzględniono wyniki jedynie dla pacjentów po niepowodzeniu terapii złożonej. Łącznie we wszystkich badaniach wzięło udział 1927 pacjentów, liczebność poszczególnych grup wahała się od 33 pacjentów w badaniu Apovian 2010 do 282 pacjentów w najliczniejszym badaniu Heine 2005.

W trzech badaniach (Kendall 2005, Apovian 2010 oraz Heine 2005) w grupie GLP-1 stosowano EXE, natomiast w jednej z prac (Russel-Jones 2009) oceniano LIR. W dwóch pracach (Kendall 2005, Apovian 2010) grupę referencyjną stanowiło PLC, w jednej stosowano IGLar (Heine 2005), zaś w innym badaniu (Russel-Jones 2009) LIR porównano zarówno z IGLar, jak również z PLC. W większości badań eksenatyd stosowano dwa razy na dobę w dawce 10 µg, z wyjątkiem badania Kendall 2005, w którym dodatkowo uwzględniono grupę pacjentów, która przez cały okres interwencji stosowała mniejsze dawki Eksenatydu 5 µg BID (EXE5 BID). W przypadku EXE10, dawka ustalana była w sposób stopniowy – początkowo pacjenci przyjmowali 5 µg dwa razy na dobę, a po 4 tygodniach dawka była zwiększana do 10 µg dwa razy na dobę. W przypadku LIR dawka docelowa wynosiła 1,8 mg/dzień i była osiągnięta przez stopniowe, cotygodniowe zwiększanie dawki początkowej o 0,6 mg/d. Dawkowanie insuliny we wszystkich badaniach było ustalane indywidualnie, w zależności od osiągniętej kontroli glikemii. W większości prac pacjenci kontynuowali terapię SU i MET w dawce analogicznej jak przed badaniem. Okres interwencji wynosił od 24 do 30 tygodni.

Wiarygodność włączonych badań oceniono na 3 punkty w skali Jadad, z wyjątkiem jednej z prac (Apovian 2010), której wiarygodność oceniono na 4 punkty w skali Jadad. W większości badań zastosowano randomizację centralną, a podany opis metody uznano za prawidłowy. Wyjątek stanowiło badanie Kendall 2005, w którym nie opisano zastosowanej metody randomizacji. We wszystkich pracach przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji oraz opisano przyczyny tej utraty. Dwie spośród 4 prac były podwójnie zaślepienie (Apovian 2010, Kendall 2005), w badaniu trójramiennym (Russel-Jones 2009) jedynie pacjenci przyjmujący IGLar nie podlegali zaślepieniu, natomiast badanie Heine 2005 zostało przeprowadzone jako otwarta próba.

We wszystkich badaniach w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oceniano zmianę poziomu HbA1c w trakcie okresu obserwacji, a analizę wyników przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). W dwóch pracach wyniki rozpatrywano w odniesieniu do liczby pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (Kendal 2005, Russel-Jones 2009), natomiast w dwóch pozostałych uwzględniono pacjentów, u których wykonano

przynajmniej jeden pomiar stanu zdrowia oprócz pomiarów wykonanych na początku badania (Apovian 2010, Heine 2005). Dodatkową analizę bezpieczeństwa, zgodną z protokołem leczenia (PP), wykonano w badaniu Heine 2005.

W badaniach Apovian 2010 i Kendall 2006 testowana hipoteza wyjściowa zakładała przewagę (*superiority*) ocenianej interwencji względem placebo. W trójramiennym badaniu Russel-Jones 2009 testowano przewagę (*superiority*) ocenianej interwencji (LIR) nad placebo, natomiast dla porównania LIR vs IGlar zaplanowano analizę „*non-inferiority*”. Celem badania Heine 2005 było wykazanie, iż EXE jest nie mniej skuteczna niż IGlar (*non-inferiority*).

Tabela 13.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach dla leków z grupy agonistów GLP-1

Badanie	Ramię	N	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Poziom HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Okres interwencji [tyg.]	Wcześniejsza terapia
Kendall 2005	EXE5	245	55	8,7	8,5	33	30	MET + SU
	EXE10	241	55	8,7	8,5	34		
	PLC	247	56	9,4	8,5	34		
Apovian 2010 ^a	EXE10	33 ^a	55,9	8,5	8,0	34,0	24	MET lub SU
	PLC	36 ^a	55,1	7,6	7,9	34,3		
Heine 2005	EXE10	282	59,8	9,9	8,2	31,4	26	MET + SU
	IGlar	267	58,0	9,2	8,3	31,3		
	LIR	230	57,6	9,2	8,3	30,4		
Russell-Jones 2009	IGlar	232	57,5	9,7	8,2	30,3	26	OAD
	PLC	114	57,5	9,4	8,3	31,3		

Dane przedstawiono jako średnia, jeżeli nie wskazano inaczej;

a) Charakterystyka przedstawia podgrupę pacjentów stosujących terapię w skojarzeniu z SU + MET.

Wszystkie odnalezione badania to wielośrodkowe, randomizowane oraz podwójnie zaślepienie próby kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Populację docelową badań stanowili dorośli pacjenci z T2DM, nieosiągający kontroli glikemii pomimo stosowania MET + SU (Moses 2013, NCT01076075), MET ± OAD (Lukashevich 2013) lub SU / MET / OAD w monoterapii lub terapii skojarzonej (Hermansen 2007). Pacjenci, którzy przyjmowali inne interwencje niż MET + SU przed rozpoczęciem badania, musieli zakończyć poprzednią terapię i zostali poddani okresowi dostosowania

dawkę, trwającemu w zależności od badania: 4–10 tyg. (Hermansen 2007) lub ≤12 tyg. (Lukashevich 2013), w trakcie którego została wprowadzona i ustabilizowana terapia MET + SU.

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie pacjentów, którzy kontynuowali terapię MET + SU w trakcie badania. W ramionach DPP-4 poszczególnych badań stosowano SAX (Moses 2013), SITA (Hermansen 2007, NCT01076075) oraz VILD (Lukashevich 2013), natomiast we wszystkich pracach w ramach grupy referencyjnej stosowano wyłącznie dotychczasowe leczenie OAD. Okres interwencji we wszystkich badaniach wynosił 24 tygodnie, przy czym w badaniu NCT01076075 uwzględniono dodatkowo fazę przedłużoną, trwającą kolejne 24 tygodnie. Interwencje podawane były w następujących dawkach: SITA 100 mg/dziennie, VILD 50 mg dwa razy dziennie oraz SAX 5 mg raz dziennie.

Wiarygodność włączonych badań oceniono na 3 do 5 punktów w skali Jadad. W dwóch badaniach (Lukashevich 2013, NCT01076075) nie podano informacji pozwalającej ocenić poprawność metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji. W pozostałych badaniach zastosowano randomizację centralną z prawidłowym ukryciem kodu alokacji. Dodatkowo w jednej z prac (Moses 2013) przeprowadzono stratyfikację względem kraju pochodzenia. We wszystkich pracach przedstawiono liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w odnalezionych badaniach była zmiana HbA1c w trakcie leczenia. Dodatkowo w jednym badaniu (NCT01076075) w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano ryzyko wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego, a także ryzyko przedwczesnego przerwania udziału w badaniu. We wszystkich pracach przeprowadzono analizę skuteczności zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), w badaniu Hermansen 2007 analizę wyników odnośnie bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT).

W trzech pracach (Lukashevich 2013, Hermansen 2007, Moses 2013) testowana hipoteza ukierunkowana była na wykazanie przewagi (*superiority*) ocenianej interwencji w porównaniu z placebo, natomiast w jednym badaniu (NCT01076075) nie podano wystarczających informacji umożliwiających ocenę kierunku testowania.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.4), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 14).

Tabela 14.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach dla leków z grupy inhibitorów DPP-4

Badanie	Ramię	N	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Poziom HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Okres interwencji [tyg.]	Wcześniejsza terapia
Hermansen 2007 ^a	SITA	116	56,6	9,3	8,27	31,3	24	MET / SU / OAD
	PLC	113	57,7	10,6	8,26	30,7		

Badanie	Ramię	N	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Poziom HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Okres interwencji [tyg.]	Wcześniejsza terapia
Lukashevich 2013	VILD	158	55,3	7,1	8,7	27,9	24	MET + SU / TZD / Glinidy
	PLC	160	55,0	7,5	8,8	28,0		
Moses 2013	SAX	129	57,2	bd	8,4	29,4	24	MET + SU
	PLC	128	56,8	bd	8,2	29,1		
NCT01076075	SITA	210	54,4	bd	8,4	bd	24	MET + SU
	PLC	212	55,4	bd	8,4	bd		

Dane przedstawiono jako średnia, jeżeli nie wskazano inaczej;

a) Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów terapię złożoną OAD stosowało 95% chorych.

5.3. Analiza homogeniczności

Nie odnaleziono prac porównujących w sposób bezpośredni CANA z insulinoterapią prostą (komparator wymagany) w populacji po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET + SU, dlatego ocenę porównawczą w tym zakresie wykonano metodą pośrednią.

W poniższym rozdziale przedstawiono analizę homogeniczności badań zakwalifikowanych do analizy pod kątem zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC. W ramach oceny przeprowadzono analizę zgodności badań w zakresie metodyki, populacji, dawkowania terapii i ocenianych punktów końcowych. Dostępne porównania dla interwencji oraz komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Zestawienie porównań włączonych do podstawowej analizy klinicznej

Badanie	Porównanie
CANTATA-MSU	CANA 300 vs CANA100
	CANA 300 vs PLC
	CANA100 vs PLC
CANTATA-D2	CANA 300 vs SITA
Kendall 2005	EXE 10µg vs EXE 5µg
	EXE 5µg vs PLC
Apovian 2010, Kendall 2005	EXE 10µg vs PLC
Heine 2005	IGlar vs EXE 10µg
	IGlar vs LIR
Russell-Jones 2009	IGlar vs PLC
	LIR vs PLC
Moses 2013	SAX vs PLC
Hermansen 2007, NCT01076075	SITA vs PLC
Lukashevich 2013	VILDA vs PLC

5.3.1. Metodyka badań

Wszystkie prace zakwalifikowane do analizy zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane badania w układzie równoległym. W 9 badaniach zastosowano metodę podwójnego zaślepienia, przy czym w jednej z prac (Russel-Jones 2009) maskowaniu podlegały osoby zrandomizowane do grupy LIR oraz PLC, podczas gdy IGLar stosowano w ramach otwartej próby. W jednym badaniu (Heine 2005) porównującym IGLar vs EXE nie stosowano zaślepienia. W obu przypadkach brak zaślepienia jest uzasadniony i wynika ze specyfiki dawkowania insuliny, które uniemożliwiłoby skuteczne zaślepienie. Informacja o liczbie pacjentów utraconych z badania, wraz z pełnym opisem przyczyn tej utraty, została podana we wszystkich analizowanych pracach. Jakość metodologiczną zakwalifikowanych badań oceniono na 3 do 5 pkt. w skali Jadad, z czego 5 badań cechowało się wysoką lub bardzo wysoką wiarygodnością (4 i 5 pkt.).

We wszystkich badaniach analiza skuteczności została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, natomiast w niektórych badaniach wymagano dodatkowo, aby dostępny był pomiar efektów leczenia na początku badania oraz przynajmniej raz w okresie obserwacji. Dla porównań z PLC testowano hipotezę o wyższej skuteczności interwencji (*superiority*), z kolei w 3 badaniach porównujących ze sobą aktywne komparatory testowano hipotezę zakładającą nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*).

Zidentyfikowane badania charakteryzują się pewną heterogenicznością w obszarze metodyki oraz sposobu analizy danych, jednakże wydaje się, iż różnice te nie będą w istotny sposób wpływać na uzyskiwane wyniki. Podsumowanie informacji dotyczących metodyki poszczególnych badań zakwalifikowanych do analizy MTC przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Miejsce badania	RCT	Podwójne zaślepienie	Utrata z badania ^a	Analiza wyników (skuteczność)	Hipoteza	Jadad
CANTATA-D2	CANA 300mg vs SITA	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>non-inferiority</i>	5
CANTATA-MSU	CANA 300mg vs CANA100mg vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>superiority</i>	5
Apovian 2010	EXE 10 µg vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>superiority</i>	4
Heine 2005	IGlar vs EXE 10µg	W	Tak	Nie	Tak	mITT	<i>non-inferiority</i>	3
Hermansen 2007	SITA vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>superiority</i>	4
Kendall 2005	EXE 10 µg vs EXE 5 µg vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>superiority</i>	3

Badanie	Porównanie	Miejsce badania	RCT	Podwójne zaślepienie	Utrata z badania ^a	Analiza wyników (skuteczność)	Hipoteza	Jadad
Lukashevich 2013	VLD vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>superiority</i>	3
Moses 2013	SAX vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>superiority</i>	5
NCT01076075	SITA vs PLC	W	Tak	Tak	Tak	mITT	<i>bd</i>	3
Russel-Jones 2009	IGlar vs LIR vs PLC	W	Tak	Tak/Nie ^b	Tak	mITT	<i>superiority (LIR vs PLC) non-inferiority (LIR vs IGLar)</i>	3

a) I przyczyny tej utraty;

b) Pacjenci przyjmujący insulinę nie podlegali zaślepieniu.

5.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

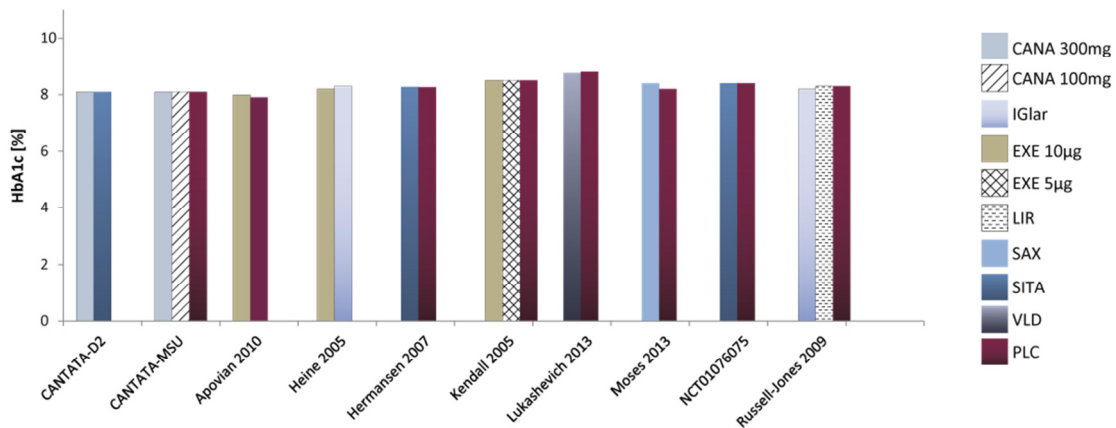
Wcześniejsza terapia

We wszystkich badaniach populację docelową stanowili pacjenci z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo stosowanej terapii OAD (HbA1c < 7%), a w większości prac rekrutowano chorych leczonych wcześniej wyłącznie terapią skojarzoną MET + SU. W pracach Lukashevich 2013 i Russel-Jones 2009 dopuszczano kwalifikację pacjentów przyjmujących 1 lub 3 OAD, przy czym przed randomizacją zaplanowano trwającą 3–12 tyg. fazę wstępną, w trakcie której stosowano wyłącznie terapię MET + SU. Łącznie w badaniach wzięło udział 4377 pacjentów, a liczebność poszczególnych grup była dość zróżnicowana (33–378 osób). W związku z powyższym można przyjąć, iż populacja włączonych badań jest homogenna pod względem wcześniejszego leczenia.

HbA1c

We wszystkich pracach rekrutowano pacjentów z niewyrównaną glikemią, których średni poziom HbA1c w momencie rekrutacji wahał się w stosunkowo niewielkim przedziale od 7,9% (Apovian 2010) do 8,8% (Lukashevich 2013). Wydaje się więc, iż zaobserwowana rozbieżność pomiędzy badaniami w odniesieniu do stopnia kontroli choroby nie powinna wpływać na uzyskiwane wyniki, co pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego (Wykres 2).

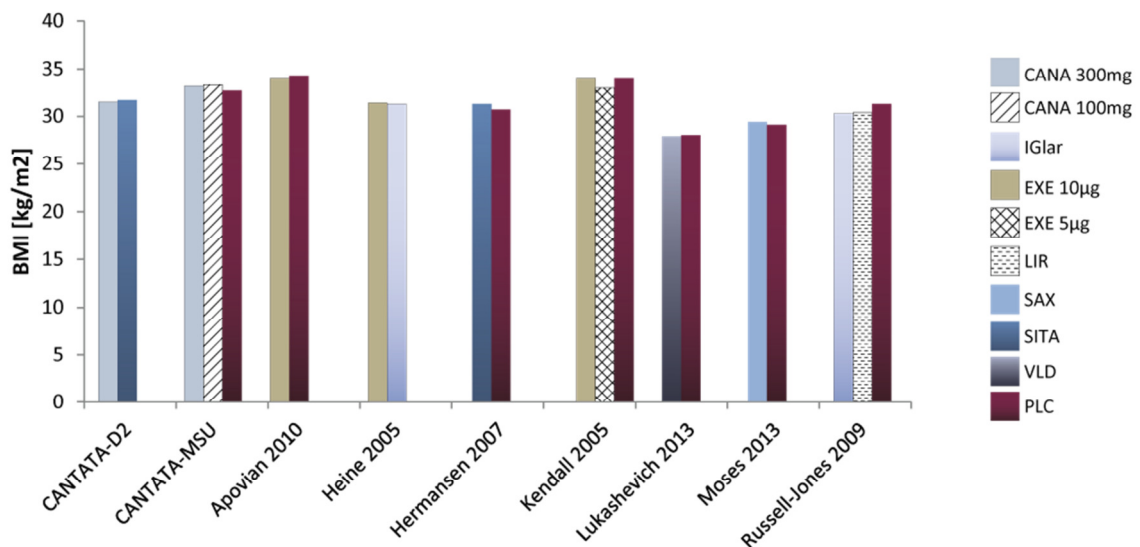
Wykres 2.
Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie wyjściowego poziomu HbA1c



Masa ciała

Oznaczenie wskaźnika masy ciała zostało wykonane w 9 analizowanych badaniach. Średnia wartość BMI wahała się od 27,9–34,3 kg/m². Najniższą średnią wartość BMI zaobserwowano w badaniu Lukashovich 2013 porównującym VLD z PLC, z kolei najwyższe wyjściowe wartości BMI stwierdzono w badaniach Apovian 2010 i Kendall 2005, w których porównywano skuteczność EXE z PLC. Zaobserwowane różnice mogą mieć potencjalny wpływ na wielkość uzyskiwanych efektów klinicznych, zwłaszcza w odniesieniu do zmiany masy ciała w trakcie terapii, przez co mogą wpływać na wyniki porównania pośredniego. Z uwagi na ograniczoną dostępność badań dla poszczególnych interwencji, eliminacja heterogeniczności w odniesieniu do wyjściowej masy ciała była niemożliwa (Wykres 3).

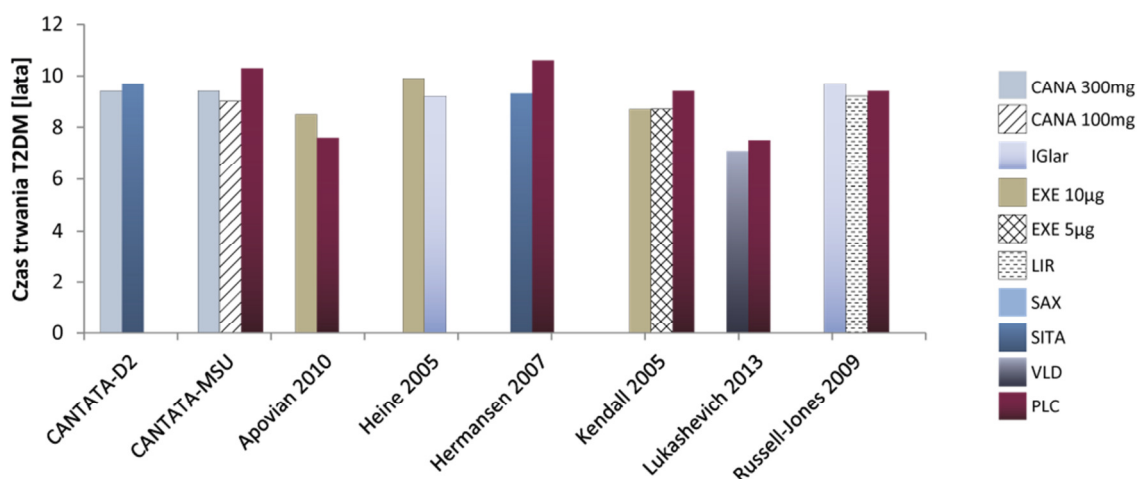
Wykres 3.
Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie wyjściowej wartości BMI



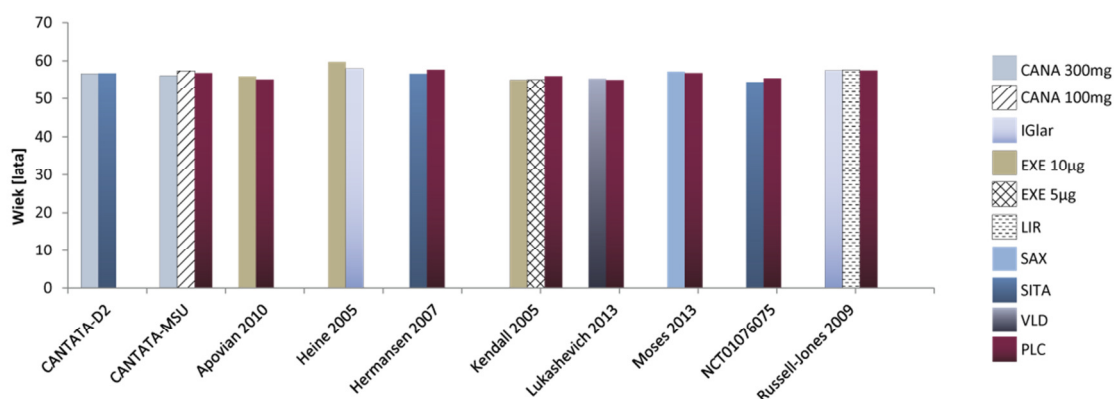
Wiek oraz czas trwania T2DM

W większości prac średni czas trwania choroby był porównywalny i wahał się w przedziale od 7 lat (Lukashevich 2013) do 10 lat (CANTATA-MSU i Hermansen 2007). Nie stwierdzono również znaczących różnic pomiędzy populacjami włączonych badań w odniesieniu do średniego wieku pacjentów, który wahał się w przedziale od 54 do 60 lat. Wydaje się więc, iż różnice w długości trwania choroby oraz wieku pacjentów nie wpłyną na wyniki porównania pośredniego (Wykres 4, Wykres 5).

Wykres 4.
Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie czasu trwania T2DM



Wykres 5.
Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie średniego wieku pacjentów



5.3.3. Dawkowanie terapii podstawowej

Leczenie doustne było w większości badań kontynuacją terapii sprzed badania. We wszystkich pracach MET stosowana była w dawce ≥ 1500 mg, którą utrzymywano na niezmiennym poziomie w całym okresie leczenia. Z kolei dawka SU mogła zostać zmniejszona w zależności od profilu bezpieczeństwa (epizody hipoglikemii), przy czym w 2 badaniach pacjenci otrzymywali przynajmniej

połowę maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej dawki, a w pozostałych pracach dawka była nie mniejsza niż 2 mg/dzień.

Okres leczenia w większości prac wahał się od 24–26 tyg., natomiast w badaniu Kendall 2005 był nieco dłuższy (30 tyg.). Dodatkowo, badanie CANTATA-D2 zostało zaprojektowane na 52 tyg., aczkolwiek autorzy raportowali również wyniki po 26 tyg., które uwzględniono w analizie MTC.

Tabela 17.
Dawkowanie interwencji w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Interwencja	Dawka dobowa	Dawka dobowa OAD		Okres obserwacji [tyg.]
			MET	SU	
CANTATA - D2	CANA	300 mg	≥2000 mg lub w przypadku nietolerancji wysokich dawek ≥1500 mg	≥1/2 maksymalnej dawki	2 tyg. faza <i>run-in</i> 52 tyg. leczenia 4 tyg. okres <i>follow-up</i>
	SITA	100 mg			
CANTATA - MSU	CANA	100 mg	maksymalne lub prawie maksymalne efektywne dawki		2 tyg. faza <i>run-in</i> 26 tyg. faza leczenia 26 tyg. fazy przedłużonej
	CANA	300 mg			
	PLC	n/d			
Apovian 2010	EXE 10µg	10 µg BID ^a	stabilna dawka sprzed badania ^b		24 tyg. leczenia
	PLC	n/d			
Heine 2005	EXE 10µg	10 µg BID ^a	maksymalna stabilna efektywna dawka ^b		2 tyg. fazy <i>run-in</i> 26 tyg. leczenia;
	IGlar	10U ^c			
Hermansen 2007	SITA	100 mg	1500–3000 mg	4–8 mg (glimepiryd)	4–10 tyg. okres dostosowania dawki MET i SU; 2 tyg. fazy <i>run-in</i> ; 24 tyg. leczenia.
	PLC	n/d			
Kendall 2005	EXE 5µg	5 µg BID	≥1500 mg	maksymalne efektywne lub minimalne rekomendowane dawki ^b	4 tyg. fazy <i>run-in</i> 30 tyg. leczenia
	EXE 10µg	10 µg BID ^a			
	PLC	n/d			
Lukashevich 2013	VLD	50 mg BID.	≥1500 mg	≥4 mg ^b	1–2 tyg. skringingu ≤12 tyg. i okres dostosowania dawki/osiągnięcia stabilizacji pacjenta 24 tyg. leczenia
	PLC	n/d			
Moses 2013	SAX	5 mg	≥1500 mg	≥1/2 maksymalnej rekomendowanej dawki ^b	2 tyg. skringingu; 24 tyg. leczenia
	PLC	x			
NCT01076075	SITA	100 mg	≥1500 mg	≥2 mg/dzień (glimepiryd) lub ≥1/2 maksymalnej dawki rekomendowanej (gliklazyd)	faza <i>run-in</i> ; 24 tyg. leczenia; 24 tyg. fazy przedłużonej
	PLC	n/d			
Russel-Jones 2009	LIR	1,8 mg	2000 mg	4 mg/d (glimepiryd) ^b	2 tyg. skringingu 3–6 tyg. faza <i>run in</i> 26 tyg. leczenia
	IGlar	100 U/ml ^c			

Badanie	Interwencja	Dawka dobowa	Dawka dobowa OAD		Okres obserwacji [tyg.]
			MET	SU	
	PLC	n/d			1 tyg. faza <i>follow-up</i>

a) Początkowo dawka 5 µg BID. przez 4 tyg., następnie 10 µg BID.;
 b) Możliwość redukcji dawki SU (przeważnie 50%) ze względów bezpieczeństwa;
 c) Dawka początkowa. Dawkowanie INS ustalone indywidualnie.

5.3.4. Punkty końcowe

W większości analizowanych badań oceniano takie punkty końcowe jak:

- zmiana poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej;
- odsetek pacjentów z docelowym HbA1c < 7%;
- zmiana poziomu glukozy na czczo;
- zmiana masy ciała;
- bezpieczeństwo terapii (epizody hipoglikemii oraz działania niepożądane).

Definicje punktów końcowych odnoszących się do zmiany HbA1c, zmiany FPG oraz masy ciała były w większości badań podobne lub identycznie. Autorzy 3 badań nie raportowali sposobu definiowania epizodów hipoglikemii, natomiast w pozostałych 7 pracach definicje różnią się między sobą. W badaniach, w których hipoglikemia musiała być potwierdzona pomiarem glukozy we krwi, hipoglikemia była stwierdzana przy różnych poziomach glikemii: ≤ 3,9 mmol/l, <3,33mmol/l, < 3,4 mmol/l lub <3,1mmol/l. Szczegółowe definicje przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.5).

Nie przeprowadzono analizy w zakresie hipoglikemii ciężkich, ponieważ jej wyniki nie pozwalałyby na wyciąganie wiarygodnych wniosków z uwagi na niską częstość raportowanych zdarzeń. Nie przeprowadzono również analizy dla kontroli glikemii poposiłkowej, gdyż w obu pracach dotyczących CANA ocena redukcji PPG była wykonana jedynie w podgrupie osób poddanych testowi tolerancji glukozy, w związku z czym istniejące uzyskane wyniki mogą być obarczone błędem selekcji.

Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach zakwalifikowanych do analizy MTC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach zakwalifikowanych do MTC

Badanie	Zmiana HbA1c	HbA1c < 7%	Zmiana FPG	Zmiana PPG	Zmiana masy ciała	Zmiana SBP	Zmiana BMI	Epizody hipoglikemii	Epizody hipoglikemii ciężkich
CANTATA - D2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
CANTATA - MSU	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Badanie	Zmiana HbA1c	HbA1c < 7%	Zmiana FPG	Zmiana PPG	Zmiana masy ciała	Zmiana SBP	Zmiana BMI	Epizody hipoglikemii	Epizody hipoglikemii ciężkich
Apovian 2010	✓	x	x	x	✓	x	x	x	✓
Heine 2005	x	✓	x	x	✓	x	x	x	✓
Hermansen 2007	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	x
Kendall 2005	✓	✓	✓	x	✓	x	x	✓	✓
Lukashevich 2013	✓	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓
Moses 2013	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓
NCT01076075	✓	x	✓	✓	x	x	x	x	x
Russel-Jones 2009	✓	✓	✓	✓ ^a /x	✓	✓	x	x	✓

a) analiza wykonana jedynie w podgrupie osób poddanych testowi tolerancji glukozy FS-MMTT; b) dane raportowane tylko dla porównania LIR vs PLC

5.3.5. Podsumowanie

Przeprowadzona analiza heterogeniczności wykazała, że odnalezione badania dotyczące terapii hipoglikemizującej w populacji chorych leczonych wcześniej terapią skojarzoną MET + SU charakteryzują się wysokim stopniem homogeniczności w zakresie założeń metodycznych oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów, zwłaszcza w odniesieniu do poziomu HbA1c. Zaobserwowano pewną heterogeniczność w zakresie wyjściowego poziomu BMI, aczkolwiek różnice te wydają się mieć stosunkowo niewielki wpływ na uzyskiwane rezultaty. W związku z powyższym wykorzystanie wyników odnalezionych opracowań do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami należy uznać za zasadne.

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w podrozdziale 6.3.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Wyniki porównań bezpośrednich dla kanagliflozyny w terapii dwulekowej

6.1.1. CANA vs PLC w terapii dodanej do MET

6.1.1.1. Kontrola glikemii

Wykazano, że we wszystkich zarejestrowanych dawkach (od 100 do 300 mg dziennie) CANA dodana do MET charakteryzuje się lepszym wyrównaniem glikemicznym w porównaniu z PLC w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c, glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej, a także pozwala na uzyskanie docelowego poziomu HbA1c u większego odsetka chorych (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		PLC + MET		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
100	Rosenstock 2012	12	62	-0,76 (0,99)	61	-0,22 (0,70)	-0,51 [-0,80; -0,21]	W
	CANTATA-D	26	365	-0,79 (0,04) ^b	181	-0,17 (0,06) ^b	-0,62 [-0,76; -0,48]	W
200	Rosenstock 2012	12	62	-0,70 (0,72)	61	-0,22 (0,70)	-0,54 [-0,84; -0,24]	W
300	Rosenstock 2012	12	60	-0,92 (0,70)	61	-0,22 (0,70)	-0,71 [-1,01; 0,41]	W
	CANTATA-D	26	360	-0,94 (0,04) ^b	181	-0,17 (0,06) ^b	-0,77 [-0,91; -0,64]	W
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]								
100	Rosenstock 2012	12	63	-1,4 (1,70)	62	0,20 (1,58)	-1,4 [-1,98; -0,92]	W
	CANTATA-D	26	365	-1,52 (0,1) ^b	181	0,14 (0,14) ^b	-1,65 [-1,98; -1,32]	W
200	Rosenstock 2012	12	62	-1,5 (2,23)	62	0,20 (1,58)	-1,8 [-2,33; -1,27]	W
300	Rosenstock 2012	12	61	-1,4 (1,87)	62	0,20 (1,58)	-1,8 [-2,32; -1,26]	W
	CANTATA-D	26	360	2,1 (0,11) ^b	181	0,14 (0,14) ^b	-2,2 [2,6; 1,9]	W
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]								
100	CANTATA-D	26	298	-2,7 (0,2) ^b	129	-0,6 (0,3) ^b	-2,1 [-2,7; -1,5]	W
300		26	288	-3,2 (0,2) ^b	129	-0,6 (0,3) ^b	-2,6 [-3,2; -2,0]	W

a) Różnica raportowana w badaniu;
b) LSM (±SE).

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do docelowego HbA1c

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		PLC+ MET		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)		nk/Nk (%)				
HbA1c <7%									
100	CANTATA-D	26	166/365 (46)		54/181 (30)		1,52 [1,19; 1,96]	7 [5; 14]	W
300		26	208/360 (58)				1,94 [1,52; 2,46]	4 [3; 6]	W

6.1.1.2. Zmiana masy ciała

CANA dodana do MET w pełnym zakresie zarejestrowanych schematów dawkowania (od 100 mg do 300 mg dziennie) prowadzi do większej procentowej redukcji masy ciała w porównaniu z PLC dodanym do MET (Tabela 21).

Tabela 21.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		PLC+ MET		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Zmiana masy ciała [%]								
100	Rosenstock 2012	12	64	-2,6 (2,3)	62	-1,1 (2,4)	-1,5 [-2,5; -0,6]	W
	CANTATA-D	26	365	-3,7 (0,2) ^b	181	-1,2 (0,3) ^b	-2,5 [-3,1; -1,9]	W
200	Rosenstock 2012	12	63	-2,7 (3,0)	62	-1,1 (2,4)	-1,6 [-2,6; -0,7]	W
300	Rosenstock 2012	12	62	-3,4 (2,8)	62	-1,1 (2,4)	-2,3 [-3,3; -1,4]	W
	CANTATA-D	26	360	-4,2 (0,2) ^b	181	-1,2 (0,3) ^b	-2,9 [-3,5; -2,3]	W

a) Różnica raportowana w badaniu;
b) LSM (±SE).

6.1.1.3. Zmiana SBP

Zarówno CANA 100, jak i CANA 300 w porównaniu z PLC w terapii dodanej do MET prowadzą do znamiennej statystycznie redukcji SBP po 26 tygodniach leczenia (Tabela 22). W odniesieniu do wyników raportowanych po 12 tygodniach dostępne dane nie pozwoliły na przeprowadzenie wnioskowania statystycznego (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		PLC + MET		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Zmiana SBP [mmHg]								
100	Rosenstock 2012	12	64	1,0 (1,3) ^a	65	-1,3 (1,5) ^a	2,3 ^b	Ś
	CANTATA-D	26	365	-3,84 (0,60) ^c	181	1,52 (0,83) ^c	-5,36 [-7,28; -3,44]	W

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		PLC + MET		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
200	Rosenstock 2012	12	65	-2,1 (1,8) ^a	65	-1,3 (1,5) ^a	-0,8 ^b	Ś
300	Rosenstock 2012	12	64	-4,9 (1,5) ^a	65	-1,3 (1,5) ^a	-3,6 ^b	Ś
	CANTATA-D	26	360	-5,06 (0,61) ^c	181	1,52 (0,83) ^c	-6,58 [-8,50; -4,65]	W

a) Brak informacji odnośnie raportowanej miary rozrzutu w badaniu [średnia (SD lub SE)];

b) MD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

c) LSM (±SE).

6.1.1.4. Epizody hipoglikemii

Dane dotyczące epizodów hipoglikemii raportowano tylko w jednym badaniu dla porównania CANA vs PLC w terapii skojarzonej z MET. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami stosującymi CANA a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia hipoglikemii objawowej. W żadnej z grup nie stwierdzono przypadków ciężkiej hipoglikemii (Tabela 23).

Tabela 23.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	PLC + MET	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Hipoglikemia objawowa							
100			1/64 (2)		1,02 [0,06 ; 15,89]	0,0002 [-0,04 ; 0,04]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	4/65 (6)	1/65 (2)	4,00 [0,46; 34,83]	0,05 [-0,02; 0,11]	Ś
300			0/64		0,34 [0,01 ; 8,16]	-0,02 [-0,06 ; 0,03]	Ś
Hipoglikemia ciężka							
100			0/64		-	-	Ś
200	Rosenstock 2012	12	0/65	0/65	-	-	Ś
300			0/64		-	-	Ś

6.1.1.5. Działania niepożądane

CANA w terapii dodanej do MET w porównaniu z grupą PLC kontynuującą terapię MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, a także zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu (Tabela 24).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka zakażeń dróg moczowych, natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie żeńskich narządów płciowych oraz ryzyko częstomoczu było wyższe w grupie CANA (Tabela 24).

Ryzyko wystąpienia biegunek, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych (w tym zapalenia nosogardzieli), bólów pleców, stawów oraz głowy nie różniło się, w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (Tabela 24).

Tabela 24.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	PLC + MET	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AEs ogółem							
100	Rosenstock 2012	12	30/64 (47)	26/65 (40)	1,17 [0,79; 1,74]	0,07 [-0,10; 0,24]	Ś
	CANTATA-D	26	67/368 (18)	35/183 (19)	0,95 [0,66; 1,38]	-0,01 [-0,08; 0,06]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	26/65 (40)	26/65 (40)	1,00 [0,66; 1,52]	0,00 [-0,17; 0,17]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	26/64 (41)	26/65 (40)	1,02 [0,67; 1,55]	0,01 [-0,16; 0,18]	Ś
	CANTATA-D	26	55/367 (15)	35/183 (19)	0,78 [0,53; 1,15]	-0,04 [-0,11; 0,03]	Ś
SAE							
100	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	1/65 (2)	1,02 [0,06; 15,89]	0,0002 [-0,04; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	12/368 (3)	4/183 (2)	1,49 [0,49; 4,56]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	1/65 (2)	1,00 [0,06; 15,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	1/65 (2)	1,02 [0,06; 15,89]	0,0002 [-0,04; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)	4/183 (2)	1,25 [0,40; 3,92]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś
AEs prowadzące do utraty z badania							
100			3/64 (5)	2/65 (3)	1,52 [0,26; 8,82]	0,02 [-0,05; 0,08]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	2/65 (3)	0,50 [0,05; 5,38]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś
300			2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 [0,15; 6,99]	0,0005 [-0,06; 0,06]	Ś
Zakażenia dróg moczowych							
100	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	4/65 (6)	0,51 [0,10; 2,68]	-0,03 [-0,10; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	19/368 (5)	4/183 (2)	2,36 [0,82; 6,84]	0,03 [-0,001; 0,06]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	6/65 (9)	4/65 (6)	1,50 [0,44; 5,07]	0,03 [-0,06; 0,12]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	4/65 (6)	0,51 [0,10; 2,68]	-0,03 [-0,10; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	13/367 (4)	4/183 (2)	1,62 [0,54; 4,90]	0,01 [-0,01; 0,04]	Ś
Dowolne AE w obrębie pochwy i sromu							
100			7/28 (25)		8,50 [1,11; 65,03]	NNH = 4 [2; 19]	W
200	Rosenstock 2012	12	4/32 (13)	1/34 (3)	4,25 [0,50; 36,03]	0,10 [-0,03; 0,22]	Ś
300			4/28 (14)		4,86 [0,58; 41,01]	0,11 [-0,03; 0,25]	Ś
Zakażenia grzybicze pochwy i sromu							
100			2/28 (7)		6,03 [0,30; 120,75]	0,07 [-0,04; 0,18]	W
200	Rosenstock 2012	12	4/32 (13)	0/34	9,55 [0,53; 170,52]	NNH = 8 [4; 671]	W
300			1/28 (4)		3,62 [0,15; 85,56]	0,04 [-0,06; 0,13]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	PLC + MET	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Biegunka							
100	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	2/65 (3)	0,51 [0,05; 5,46]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	12/368 (3)	12/183 (7)	0,50 [0,23; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	0/65	2/65 (3)	0,20 [0,01; 4,09]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 [0,15; 6,99]	0,0005 [-0,06; 0,06]	Ś
	CANTATA-D	26	18/367 (5)	12/183 (7)	0,75 [0,37; 1,52]	-0,02 [-0,06; 0,03]	Ś
Nudności							
100			1/64 (2)		3,05 [0,13; 73,41]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	0/65	3,00 [0,12; 72,31]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
300			3/64 (5)		7,11 [0,37; 134,90]	0,05 [-0,01; 0,11]	Ś
Zapalenie nosogardzieli							
100	Rosenstock 2012	12	0/64	2/65 (3)	0,20 [0,01; 4,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
	CANTATA-D	26	15/368 (4)	13/183 (7)	0,57 [0,28; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	0/65	2/65 (3)	0,20 [0,01; 4,09]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	2/65 (3)	0,51 [0,05; 5,46]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)	13/183 (7)	0,38 [0,17; 0,86]	NNT = 23 [12; 332]	W
Infekcje górnych dróg oddechowych							
100		26	5/368 (1)		0,41 [0,13; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś
300	CANTATA-D	26	18/367 (5)	6/183 (3)	1,50 [0,60; 3,70]	0,02 [-0,02; 0,05]	Ś
Bóle stawów							
100		26	7/368 (2)		0,39 [0,15; 1,02]	-0,03 [-0,06; 0,004]	Ś
300	CANTATA-D	26	4/367 (1)	9/183 (5)	0,22 [0,07; 0,71]	NNT = 27 [15; 193]	W
Ból pleców							
100		26	8/368 (2)		0,66 [0,23; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
300	CANTATA-D	26	12/367 (3)	6/183 (3)	1,00 [0,38; 2,61]	-0,0001 [-0,03; 0,03]	Ś
Ból głowy							
100	Rosenstock 2012	12	5/64 (8)	2/65 (3)	2,54 [0,51; 12,61]	0,05 [-0,03; 0,13]	Ś
	CANTATA-D	26	12/368 (3)	12/183 (7)	0,50 [0,23; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	2/65 (3)	2/65 (3)	1,00 [0,15; 6,89]	0,00 [-0,06; 0,06]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	3/64 (5)	2/65 (3)	1,52 [0,26; 8,82]	0,02 [-0,05; 0,08]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)	12/183 (7)	0,42 [0,18; 0,94]	-0,04 [-0,08; 0,001]	Ś
Częstomocz							
100	Rosenstock 2012	12	3/64 (5)	1/65 (2)	3,05 [0,33; 28,53]	0,03 [-0,03; 0,09]	Ś
	CANTATA-D	26	21/368 (6)	1/183 (1)	10,44 [1,42; 77,03]	NNH = 19 [12; 39]	W
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	1/65 (2)	1,00 [0,06; 15,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	1/65 (2)	2,03 [0,19; 21,85]	0,02 [-0,04; 0,07]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	PLC + MET	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
	CANTATA-D	26	10/367 (3)	1/183 (1)	4,99 [0,64; 38,65]	NNT = 45 [24; 500]	W

6.1.2. CANA vs SU w terapii dodanej do MET

6.1.2.1. Kontrola glikemii

Wykazano, iż w terapii skojarzonej z MET zarówno CANA 100 jak i CANA 300 stanowią interwencje o nie gorszej skuteczności od SU w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c. Ponadto CANA 300 w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET prowadzi do znamienne statystycznie większej redukcji poziomu HbA1c, redukcji glikemii na czczo, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c (Tabela 25, Tabela 26). Z kolei CANA 100 w porównaniu z SU prowadziła do większej redukcji glikemii na czczo (Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 25.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii

Dawka CANA	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SU + MET		Porównanie LSMD ^a [95% CI]	g.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
100	CANTATA-SU	52	478	-0,82 (0,04)	473	-0,81 (0,04)	-0,01 [-0,11;0,09]	Ś
		104	483	-0,65 (0,04)	482	-0,55 (0,04)	-0,09 [-0,2; 0,01]	Ś
300	CANTATA-SU	52	474	-0,93 (0,04)	473	-0,81 (0,04)	-0,12 [-0,22;-0,02]	W
		104	485	-0,74 (0,04)	482	-0,55 (0,04)	-0,18 [-0,29; -0,08]	W
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]								
100	CANTATA-SU	52	483	-1,35	482	-1,02	-0,33 [-0,6;-0,1]	W
		104	483	-1,1 (0,1)	482	-0,6 (0,1)	-0,5 [-0,7; -0,3]	W
300	CANTATA-SU	52	485	-1,52	482	-1,02	-0,51 [-0,7;-0,3]	W
		104	485	-1,3 (0,1)	482	-0,6 (0,1)	-0,7 [-0,9; -0,4]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do docelowego HbA1c

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SU + MET		RB [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nb/Nb (%)					
HbA1c <7%									
100	CANTATA-SU	52	256/478 (54)	264/473 (56)	0,96 [0,85; 1,08]	-0,02 [-0,09; 0,04]	W		
		104	205/483 (43)	212/482 (44)	0,96 [0,83; 1,12]	-0,02 [-0,08; 0,05]	Ś		
300		52	285/474 (60)	264/473 (56)	1,08 [0,97; 1,20]	0,04 [-0,02; 0,11]	W		
		104	244/485 (50)	212/482 (44)	1,14 [1,0003; 1,31]	16 [8; 2174]	W		
HbA1c <6,5%									
100	CANTATA-SU	52	122/478 (26)	145/473 (31)	0,83 [0,68; 1,02]	-0,05 [-0,11; 0,01]	Ś		
300			145/474 (31)		1,00 [0,82; 1,21]	-0,001 [-0,06; 0,06]	Ś		

6.1.2.2. Zmiana masy ciała

Po 52 tygodniach obserwacji zarówno CANA 100, jak i CANA 300 w terapii dodanej do MET przyczyniały się do redukcji masy ciała, podczas gdy w grupie leczonej MET + SU obserwowano przyrost masy ciała. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była znamieną statystycznie (Tabela 27).

Tabela 27.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SU + MET		Porównanie LSMD ^a [95% CI]	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Zmiana masy ciała [kg]								
100	CANTATA-SU	52	479	-3,7 (0,2)	478	0,7 (0,2) ^a	-4,4 [-4,8; -3,9]	W
300			480	-4,0 (0,2)			-4,7 [-5,2; -4,3]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

6.1.2.3. Zmiana SBP

Zarówno CANA 100, jak i CANA 300 stosowane w terapii dodanej do MET prowadziły do redukcji SBP po 52 tygodniach leczenia, podczas gdy w analogicznym okresie czasu w grupie SU obserwowano niewielki wzrost SBP. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie i utrzymywały się również w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. po 104 tygodniach leczenia (Tabela 28).

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SU + MET		Porównanie LSMD ^a [95% CI]	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Zmiana SBP [mmHg]								
100	CANTATA-SU	52	479	-3,3 (0,6)	480	0,2 (0,6)	-3,5 [-4,9; -2,1]	W
		104	483	-2,0 (0,6)	482	1,7 (0,6)	-3,7 [-5,2; -2,3]	W
300	CANTATA-SU	52	480	-4,6 (0,6)	480	0,2 (0,6)	-4,8 [-6,2; -3,4]	W
		104	485	-3,1 (0,6)	482	1,7 (0,6)	-4,8 [-6,2; -3,4]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

6.1.2.4. Epizody hipoglikemii

W terapii dodanej do MET stosowanie CANA 100 lub CANA 300 w porównaniu z SU związane było ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii potwierdzonych wynikiem badania biochemicznego, a także epizodów o ciężkim nasileniu, wymagających pomocy osób trzecich lub skutkujących drgawkami lub utratą przytomności (Tabela 29).

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii

Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SU + MET	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Potwierdzona hipoglikemia ogółem							
100	CANTATA-SU	52	27/483 (6)	165/482 (34)	0,16 [0,11; 0,24]	4 [3; 5]	W
300			24/485 (5)		0,14 [0,10; 0,22]	4 [3; 5]	W
Hipoglikemia ciężka							
100	CANTATA-SU	52	2/483 (<1)	15/482 (3)	0,13 [0,03; 0,58]	38 [23; 96]	W
300			3/485 (<1)		0,20 [0,06; 0,68]	41 [24; 127]	W

6.1.2.5. Działania niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż CANA w porównaniu z SU w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem AE ogółem. Pacjenci leczeni CANA raportowali mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, przy czym różnica w porównaniu z SU była na granicy istotności statystycznej. CANA w porównaniu z SU nieznacznie zwiększała ryzyko wystąpienia AEs związanych z przyjmowaną terapią oraz zakażeń dróg moczowych. W grupie CANA w porównaniu z SU stwierdzono większe ryzyko grzybiczych zakażeń narządów płciowych, przy czym zdarzenia te raportowano głównie w pierwszych tygodniach leczenia, miały one charakter łagodny do

umiarkowanego i łatwo ustępowały pod wpływem leczenia. Z kolei w grupie CANA rzadziej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych (Tabela 27).

Do najczęściej raportowanych AEs we wszystkich badanych grupach należały biegunki, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie nosogardzieli), bóle pleców oraz głowy. W trakcie trwania badania stwierdzono łącznie cztery zgony, po dwa w grupie CANA 300 oraz SITA (Tabela 27).

Tabela 30.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych

Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SU + MET	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AEs ogółem							
100	CANTATA-SU	52	311/483 (64)	330/482 (69)	0,94 [0,86; 1,03]	-0,04 [-0,10; 0,02]	W
		104	353/483(73)	376/482(78)	0,94 [0,87; 1,01]	-0,05 [-0,10; 0,005]	W
300		52	332/485 (69)	330/482 (69)	1,00 [0,92; 1,09]	-0,0001 [-0,06; 0,06]	W
		104	378/485(78)	376/482 (78)	1,00 [0,93; 1,07]	-0,001 [-0,05; 0,05]	W
SAE							
100	CANTATA-SU	52	24/483 (5)	39/482 (8)	0,61 [0,38; 1,01]	NNT = 33 [17; 9363]	W
		104	48/483 (10)	67/482 (14)	0,71 [0,50; 1,01]	-0,04 [-0,08; 0,001]	Ś
300		52	26/485 (5)	39/482 (8)	0,66 [0,41; 1,07]	-0,03 [-0,06; 0,004]	Ś
		104	49/485 (10)	67/482 (14)	0,73 [0,51; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,003]	Ś
AEs prowadzące do utraty z badania							
100	CANTATA-SU	52	25/483 (5)	28/482 (6)	0,89 [0,53; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
300		52	32/485 (7)		1,14 [0,69; 1,86]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
AEs związane z leczeniem							
100	CANTATA-SU	52	118/483 (24)	113/482 (23)	1,04 [0,83; 1,31]	0,01 [-0,04; 0,06]	Ś
300			145/485 (30)		1,28 [1,03; 1,58]	NNH = 15 [8; 111]	W
Zgony							
100	CANTATA-SU	52	0/483	2/482 (<1)	0,20 [0,01; 4,15]	-0,004 [-0,01; 0,003]	Ś
300			2/485 (<1)		0,99 [0,14; 7,03]	0,00003 [-0,01; 0,01]	Ś
Zakażenia dróg moczowych							
100	CANTATA-SU	52	31/483 (6)	22/482 (5)	1,41 [0,83; 2,39]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
		104	53/483 (11)	34/482 (7)	1,56 [1,03; 2,35]	NNH = 25 [13; 318]	W
300		52	31/485 (6)	22/482 (5)	1,40 [0,82; 2,38]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
		104	44/485 (9)	34/482 (7)	1,29 [0,84; 1,98]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
Grzybica narządów płciowych ogółem							
100	CANTATA-SU	52	43/483 (9)	8/482 (2)	5,36 [2,55; 11,29]	NNH = 13 [9; 22]	W
300			54/485 (11)		6,71 [3,23; 13,94]	NNH = 10 [8; 15]	W

Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SU + MET	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu							
100	CANTATA-SU	52	26/231 (11)	5/219 (2)	4,93 [1,93; 12,61]	NNH = 11 [7; 22]	W
300			34/244 (14)		6,10 [2,43; 15,33]	NNH = 8 [6; 14]	W
100/300		104	71/475 (15)	7/219 (3)	4,68 [2,19; 10,00]	NNH = 8 [6; 12]	W
Grzybica narządów płciowych mężczyzn							
100	CANTATA-SU	52	17/252 (7)	3/263 (1)	5,91 [1,75; 19,94]	NNH = 17 [11; 44]	W
300			20/241 (8)		7,28 [2,19; 24,17]	NNH = 13 [9; 29]	W
100/300		104	44/493 (9)	5/263 (2)	4,69 [1,88; 11,70]	NNH = 14 [9; 24]	W
Biegunka							
100	CANTATA-SU	52	24/483 (5)	29/482 (6)	0,83 [0,49; 1,40]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
300			33/485 (7)		1,13 [0,70; 1,83]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
Nudności							
100	CANTATA-SU	52	16/483 (3)	13/482 (3)	1,23 [0,60; 2,53]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś
300			25/485 (5)		1,91 [0,99; 3,69]	NNH = 40 [20; 6476]	W
Zapalenie nosogardzieli							
100	CANTATA-SU	52	33/483 (7)	37/482 (8)	0,89 [0,57; 1,40]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
300			37/485 (8)		0,99 [0,64; 1,54]	-0,0005 [-0,03; 0,03]	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych							
100	CANTATA-SU	52	17/483 (4)	41/482 (9)	0,41 [0,24; 0,72]	NNT = 21 [13; 50]	W
300			27/485 (6)		0,65 [0,41; 1,05]	-0,03 [-0,06; 0,003]	Ś
Ból pleców							
100	CANTATA-SU	52	29/483 (6)	20/482 (4)	1,45 [0,83; 2,52]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
300			18/485 (4)		0,89 [0,48; 1,67]	-0,004 [-0,03; 0,02]	Ś
Ból głowy							
100	CANTATA-SU	52	14/483 (3)	24/482 (5)	0,58 [0,30; 1,11]	-0,02 [-0,05; 0,004]	Ś
300			25/485 (5)		1,04 [0,60; 1,79]	0,002 [-0,03; 0,03]	Ś

6.1.3. CANA vs SITA w terapii dodanej do MET

6.1.3.1. Kontrola glikemii

CANA 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji poziomu HbA1c po 52 tygodniach leczenia oraz redukcji glikemii na czczo już po 12 tygodniach leczenia, a także numerycznie większej redukcji glikemii poposiłkowej po 26 tygodniach terapii (Tabela 31). Z kolei CANA 100 oraz CANA 200 w porównaniu z SITA pozwalały uzyskać lepszą

kontrolę glikemii na czczo przy porównywalnym wpływie na poziom HbA1c i glikemię poposiłkowa (Tabela 31).

Odsetek osób uzyskujących docelowy poziom HbA1c (<7%) był porównywalny w grupie CANA 300 oraz SITA. Z kolei w grupie CANA 100 prawdopodobieństwo uzyskania HbA1c <7% było niższe w niż w ramieniu SU (Tabela 32).

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SITA + MET		Porównanie MD [95% CI]	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
100	Rosenstock 2012	12	62	-0,76 (0,99)	62	-0,74 (0,62)	-0,02 [-0,31; 0,27]	Ś
	CANTATA-D	26	365	-0,79 (0,04) ^a	354	-0,82 (0,04) ^a	0,03 ^b	Ś
		52	365	-0,73 (0,05) ^a	354	-0,73 (0,05) ^a	0,00 [-0,12; 0,12] ^c	Ś
200	Rosenstock 2012	12	62	-0,70 (0,72)	62	-0,74 (0,62)	0,04 [-0,20; 0,28]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	60	-0,92 (0,70)	62	-0,74 (0,62)	-0,18 [-0,41; 0,05]	Ś
	CANTATA-D	26	360	-0,94 (0,04) ^a	354	-0,82 (0,04) ^a	-0,12 ^b	Ś
		52	360	-0,88 (0,05)	354	-0,73 (0,05) ^a	-0,15 [-0,27; -0,03]^c	W
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]								
100	Rosenstock 2012	12	63	-1,4 (1,70)	64	-0,7 (1,77)	-0,70 [-1,30; -0,10]	W
	CANTATA-D	26	365	-1,52 (0,1) ^a	354	-1,12 (0,11) ^a	-0,40 ^b	Ś
		52	365	-1,5 (0,1) ^a	354	-1,0 (0,1) ^a	-0,47 [-0,74; -0,21]^c	W
200	Rosenstock 2012	12	62	-1,5 (2,23)	64	-0,7 (1,77)	-0,80 [-1,50; -0,10]	W
300	Rosenstock 2012	12	61	-1,4 (1,87)	64	-0,7 (1,77)	-0,70 [-1,34; -0,06]	W
	CANTATA-D	26	360	-2,1 (0,11) ^a	354	-1,12 (0,11) ^a	-0,98 ^b	Ś
		52	360	-2,0 (0,1) ^a	354	-1,0 (0,1) ^a	-0,97 [-1,23; -0,71]^c	W
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]								
100	CANTATA-D	26	298	-2,7 (0,2) ^b	295	-2,7 (0,2) ^b	0,0 ^b	Ś
300		26	288	-3,2 (0,2) ^b	295	-2,7 (0,2) ^b	-0,5 ^b	Ś

a) LSM (±SE);

b) LSMD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

c) LSMD [95% CI], różnica raportowana w badaniu.

Tabela 32.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do docelowego HbA1c

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SITA + MET	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
HbA1c <7%							
100	CANTATA-D	26	166/365 (46)	193/354 (55)	0,83 [0,72; 0,97]	11 [7; 57]	W
		52	151/365 (41)	179/354 (51)	0,82 [0,70; 0,96]	11 [7; 52]	W

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SITA + MET		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	N	Średnia (±SD)			
300		26	208/360 (58)	193/354 (55)	1,06 [0,93; 1,21]	0,03 [-0,04; 0,11]	Ś		
		52	197/360 (55)	179/354 (51)	1,08 [0,94; 1,24]	0,04 [-0,03; 0,11]	Ś		

6.1.3.2. Zmiana masy ciała

W terapii dodanej do MET zastosowanie CANA bez względu na schemat dawkowania (od 100 mg do 300 mg dziennie) przyczynia się do większej procentowej redukcji masy ciała niż SITA w połączeniu z MET już po 12 tygodniach leczenia, a efekt ten utrzymywał się również po roku terapii (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SITA + MET		Porównanie MD [95% CI]	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Zmiana masy ciała [%]								
100	Rosenstock 2012	12	64	-2,6 (2,3)	64	-0,6 (3,0)	-2,00 [-2,93; -1,07]	W
	CANTATA-D	26	365	-3,7 (0,2) ^a	355	-1,2 (0,2) ^a	-2,50 ^b	Ś
		52	365	-3,8 (0,2) ^a	355	-1,3 (0,2) ^a	-2,4 [-3,0; -1,8]^c	W
200	Rosenstock 2012	12	63	-2,7 (3,0)	64	-0,6 (3,0)	-2,10 [-3,14; -1,06]	W
300	Rosenstock 2012	12	62	-3,4 (2,8)	64	-0,6 (3,0)	-2,80 [-3,81; -1,79]	W
	CANTATA-D	26	360	-4,2 (0,2) ^a	355	-1,2 (0,2) ^a	-3,00 ^b	Ś
		52	360	-4,2 (0,2) ^a	355	-1,3 (0,2)^a	-2,9 [-3,4; -2,3]^c	W

a) LSM (±SE);

b) LSMD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

c) LSMD [95% CI], różnica raportowana w badaniu.

6.1.3.3. Zmiana SBP

Zarówno CANA 100, jak i CANA 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET prowadzą do znamiennej statystycznie redukcji SBP po 52 tygodniach leczenia (Tabela 34). Wyniki dla pozostałych okresów czasowych również wskazują na większą redukcję SBP w grupie CANA niż SITA, przy czym sposób raportowania danych nie pozwala na wnioskowanie odnośnie istotności statystycznej obserwowanych różnic.

Tabela 34.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SITA + MET		Porównanie MD [95% CI]	G.
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu SBP [mmHg]								
100	Rosenstock 2012	12	64	1,0 (1,3) ^a	65	-0,8 (1,4) ^a	1,8 ^b	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SITA + MET		Porównanie MD [95% CI]	G.
			N	Średnia (±SD) ^c	N	Średnia (±SD) ^c		
	CANTATA-D	26	365	-3,84 (0,60) ^c	355	-1,83 (0,61) ^c	-2,01 ^d	Ś
		52	365	-3,5 (0,6) ^c	355	-0,7 (0,6) ^c	-2,87 [-4,46; -1,28]^e	W
200	Rosenstock 2012	12	65	-2,1 (1,8) ^a	65	-0,8 (1,4) ^a	-1,3 ^b	Ś
	Rosenstock 2012	12	64	-4,9 (1,5) ^a	65	-0,8 (1,4) ^a	-4,1 ^b	Ś
300	CANTATA-D	26	360	-5,06 (0,61) ^c	355	-1,83 (0,61) ^c	-3,23 ^d	Ś
		52	360	-4,7 (0,6) ^c	355	-0,7 (0,6) ^c	-3,99 [-5,59; -2,39]^e	W

a) Brak informacji odnośnie raportowanej miary rozrzutu w badaniu (średnia (SD lub SE));

b) Brak możliwości wyliczenia 95% CI;

c) LSM (±SE);

d) LSMD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

e) LSMD [95% CI], różnica raportowana w badaniu.

6.1.3.4. Epizody hipoglikemii

Stosowanie CANA niezależnie od dawki w terapii dodanej do MET wiąże się z porównywalnym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii objawowej jak w przypadku podawania SITA w terapii dodanej do MET. W grupach CANA 100 oraz SITA raportowano po jednym przypadku ciężkiej hipoglikemii, wymagającej pomocy osób trzecich, natomiast zdarzeń tych nie stwierdzono w ramionach leczonych CANA 200 oraz CANA 300 (Tabela 35).

Tabela 35.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SITA + MET	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Hipoglikemia objawowa							
100			1/64 (2)		0,34 [0,04; 3,17]	-0,03 [-0,09; 0,03]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	4/65 (6)	3/65 (5)	1,33 [0,31; 5,72]	0,02 [-0,06; 0,09]	Ś
300			0/64		0,15 [0,01; 2,75]	-0,05 [-0,11; 0,01]	Ś
Hipoglikemia ciężka							
100	Rosenstock 2012	12	0/64	0/65	-	-	Ś
	CANTATA-D	52	1/368 (<1)	1/366 (<1)	0,99 [0,06; 15,84]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	0/65	0/64	-	-	Ś
300	Rosenstock 2012	12	0/64	0/64	-	-	Ś
	CANTATA-D	52	0/367	1/366 (<1)	0,33 [0,01; 8,13]	-0,003 [-0,01; 0,005]	Ś

6.1.3.5. Działania niepożądane

Stosowanie CANA w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, jak również działań niepożądanych

prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia. W większości porównań nie stwierdzono również różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem, z wyjątkiem CANA 100, która zwiększała ryzyko obu rodzajów zdarzeń w porównaniu z SITA po rocznym okresie terapii (Tabela 36).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka zakażeń dróg moczowych. W ramionach otrzymujących CANA częściej raportowano natomiast grzybicę narządów płciowych ogółem oraz działania niepożądane w obrębie żeńskich narządów płciowych (Tabela 36).

W obu grupach z podobną częstością raportowano wystąpienie: biegunek, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych (w tym zapalenia nosogardzieli), bólów pleców, stawów oraz głowy. Ogółem stwierdzono wystąpienie dwóch zgonów, po jednym w grupie CANA 300 oraz SITA (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SITA + MET	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AEs ogółem							
100	Rosenstock 2012	12	30/64 (47)	23/65 (35)	1,32 [0,87; 2,02]	0,11 [-0,05; 0,28]	Ś
	CANTATA-D	26	67/368 (18)	50/366 (14)	1,33 [0,95; 1,87]	0,05 [-0,01; 0,10]	Ś
		52	266/368 (72)	236/366 (65)	1,12 [1,02; 1,24]	NNH = 12 [6, 91]	W
200	Rosenstock 2012	12	26/65 (40)	23/65 (35)	1,13 [0,73; 1,76]	0,05 [-0,12; 0,21]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	26/64 (41)	23/65 (35)	1,15 [0,74; 1,79]	0,05 [-0,11; 0,22]	Ś
	CANTATA-D	26	55/367 (15)	50/366 (14)	1,10 [0,77; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	Ś
		52	230/367 (63)	236/366 (65)	0,97 [0,87; 1,08]	-0,02 [-0,09; 0,05]	W
SAE							
100	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	0/65	3,05 [0,13; 73,41]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
	CANTATA-D	26	12/368 (3)	8/366 (2)	1,49 [0,62; 3,61]	0,01 [-0,01; 0,03]	Ś
		52	15/368 (4)	18/366 (5)	0,83 [0,42; 1,62]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	0/65	3,00 [0,12; 72,31]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	0/65	3,05 [0,13; 73,41]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)	8/366 (2)	1,25 [0,50; 3,12]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś
		52	12/367 (3)	18/366 (5)	0,66 [0,32; 1,36]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś
AEs prowadzące do utraty z badania							
100	Rosenstock 2012	12	3/64 (5)	0/65	7,11 [0,37; 134,90]	0,05 [-0,01; 0,11]	Ś
	CANTATA-D	52	19/368 (5)	16/366 (4)	1,18 [0,62; 2,26]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	0/65	3,00 [0,12; 72,31]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	0/65	5,08 [0,25; 103,72]	0,03 [-0,02; 0,08]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SITA + MET	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
	CANTATA-D	52	12/367 (3)	16/366 (4)	0,75 [0,36; 1,56]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
AEs związane z leczeniem							
100	CANTATA-D	52	97/368 (26)	72/366 (20)	1,34 [1,02; 1,75]	NNH = 14 [7; 162]	W
300			73/367 (20)		1,01 [0,76; 1,35]	0,002 [-0,06; 0,06]	Ś
Zgony							
100	CANTATA-D	52	0/368	1/366 (<1)	0,33 [0,01; 8,11]	-0,003 [-0,01; 0,005]	Ś
300			1/367 (<1)		1,00 [0,06; 15,88]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	Ś
Zakażenia dróg moczowych							
100	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	1/65 (2)	2,03 [0,19; 21,85]	0,02 [-0,04; 0,07]	Ś
	CANTATA-D	26	19/368 (5)	12/366 (3)	1,57 [0,78; 3,20]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
		52	29/368 (8)	23/366 (6)	1,25 [0,74; 2,13]	0,02 [-0,02; 0,05]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	6/65 (9)	1/65 (2)	6,00 [0,74; 48,46]	NNH = 13 [6; 2185]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	1/65 (2)	2,03 [0,19; 21,85]	0,02 [-0,04; 0,07]	Ś
	CANTATA-D	26	13/367 (4)	12/366 (3)	1,08 [0,50; 2,34]	0,003 [-0,02; 0,03]	Ś
		52	19/367 (5)	23/366 (6)	0,82 [0,46; 1,49]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
Grzybica narządów płciowych ogółem							
100	CANTATA-D	52	31/368 (8)	7/366 (2)	4,40 [1,96; 9,87]	NNH = 15 [10; 29]	W
300			24/367 (7)		3,42 [1,49; 7,84]	NNH = 21 [13; 57]	W
Dowolne AE w obrębie pochwy i sromu							
100	Rosenstock 2012	12	7/28 (25)		3,38 [0,77; 14,82]	0,18 [-0,01; 0,36]	W
200			4/32 (13)	2/27 (7)	1,69 [0,33; 8,51]	0,05 [-0,10; 0,20]	W
300			4/28 (14)		1,93 [0,38; 9,68]	0,07 [-0,09; 0,23]	W
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu							
100	Rosenstock 2012	12	2/28 (7)	1/27 (4)	1,93 [0,19; 20,05]	0,03 [-0,08; 0,15]	Ś
	CANTATA-D	52	22/194 (11)	5/194 (3)	4,40 [1,70; 11,38]	NNH = 11 [7; 26]	W
200	Rosenstock 2012	12	4/32 (13)	1/27 (4)	3,38 [0,40; 28,42]	0,09 [-0,05; 0,22]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	1/28 (4)	1/27 (4)	0,96 [0,06; 14,65]	-0,001 [-0,10; 0,01]	Ś
	CANTATA-D	52	20/202 (10)	5/194 (3)	3,84 [1,47; 10,03]	NNH = 13 [8; 37]	W
Grzybica narządów płciowych mężczyzn							
100	CANTATA-D	52	9/174 (5)	2/172 (1)	4,45 [0,98; 20,29]	NNH = 24 [13; 286]	W
300			4/165 (2)		2,08 [0,39; 11,23]	0,01 [-0,02; 0,04]	W
Biegunka							
100	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	2/65 (3)	0,51 [0,05; 5,46]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś
	CANTATA-D	26	12/368 (3)	16/366 (4)	0,75 [0,36; 1,55]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
		52	15/368 (4)	23/366 (6)	0,65 [0,34; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET	SITA + MET	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
200	Rosenstock 2012	12	0/65	2/65 (3)	0,20 [0,01; 4,09]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)	2/65 (3)	1,02 [0,15; 6,99]	0,0005 [-0,06; 0,06]	Ś
300	CANTATA-D	26	18/367 (5)	16/366 (4)	1,12 [0,58; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]	Ś
		52	23/367 (6)	23/366 (6)	1,00 [0,57; 1,75]	-0,0002 [-0,04; 0,03]	Ś
Nudności							
100			1/64 (2)		1,02 [0,06; 15,89]	0,0002 [-0,04; 0,04]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)	1/65 (2)	1,00 [0,06; 15,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	Ś
300			3/64 (5)		3,05 [0,33; 28,53]	0,03 [-0,03; 0,09]	Ś
Zapalenie nosogardzieli							
100	Rosenstock 2012	12	0/64	3/65 (5)	0,15 [0,01; 2,75]	-0,05 [-0,11; 0,01]	Ś
	CANTATA-D	26	15/368 (4)	14/366 (4)	1,07 [0,52; 2,18]	0,003 [-0,03; 0,03]	Ś
		52	18/368 (5)	22/366 (6)	0,81 [0,44; 1,49]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	0/65	3/65 (5)	0,14 [0,01; 2,71]	-0,05 [-0,11; 0,01]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	1/64 (2)	3/65 (5)	0,34 [0,04; 3,17]	-0,03 [-0,09; 0,03]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)	14/366 (4)	0,71 [0,32; 1,58]	-0,01 [-0,04; 0,01]	Ś
		52	16/367 (4)	22/366 (6)	0,73 [0,39; 1,36]	-0,02 [-0,05; 0,02]	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych							
100	CANTATA-D	26	5/368 (1)	18/366 (5)	0,28 [0,10; 0,74]	NNT = 29 [17; 96]	W
		52	12/368 (3)	22/366 (6)	0,54 [0,27; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,003]	Ś
300	CANTATA-D	26	18/367 (5)	18/366 (5)	1,00 [0,53; 1,89]	-0,0001 [-0,03; 0,03]	Ś
		52	23/367 (6)	22/366 (6)	1,04 [0,59; 1,84]	0,003 [-0,03; 0,04]	Ś
Bóle stawów							
100	CANTATA-D	26	7/368 (2)	11/366 (3)	0,63 [0,25; 1,61]	-0,01 [-0,03; 0,01]	Ś
		52	10/368 (3)	17/366 (5)	0,59 [0,27; 1,26]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś
300	CANTATA-D	26	4/367 (1)	11/366 (3)	0,36 [0,12; 1,13]	-0,02 [-0,04; 0,001]	Ś
		52	9/367 (2)	17/366 (5)	0,53 [0,24; 1,17]	-0,02 [-0,05; 0,005]	Ś
Ból pleców							
100	CANTATA-D	26	8/368 (2)	4/366 (1)	1,99 [0,60; 6,55]	0,01 [-0,01; 0,03]	Ś
		52	13/368 (4)	10/366 (3)	1,29 [0,57; 2,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś
300	CANTATA-D	26	12/367 (3)	4/366 (1)	2,99 [0,97; 9,19]	NNH = 45 [23; 1459]	W
		52	15/367 (4)	10/366 (3)	1,50 [0,68; 3,29]	0,01 [-0,01; 0,04]	Ś
Ból głowy							
100	Rosenstock 2012	12	5/64 (8)	1/65 (2)	5,08 [0,61; 42,27]	0,06 [-0,01; 0,13]	Ś
	CANTATA-D	26	12/368 (3)	16/366 (4)	0,75 [0,36; 1,55]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
		52	19/368 (5)	19/366 (5)	0,99 [0,54; 1,85]	-0,0003 [-0,03; 0,03]	Ś
200	Rosenstock 2012	12	2/65 (3)	1/65 (2)	2,00 [0,19; 21,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET		SITA + MET		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)		nk/Nk (%)				
300	Rosenstock 2012	12	3/64 (5)		1/65 (2)		3,05 [0,33; 28,53]	0,03 [-0,03; 0,09]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)		16/366 (4)		0,62 [0,29; 1,36]	-0,02 [-0,04; 0,01]	Ś
		52	13/367 (4)		19/366 (5)		0,68 [0,34; 1,36]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś
Częstomocz									
100	Rosenstock 2012	12	3/64 (5)		2/65 (3)		1,52 [0,26; 8,82]	0,02 [-0,05; 0,08]	Ś
	CANTATA-D	26	21/368 (6)		2/366 (1)		10,44 [2,47; 44,22]	NNH = 19 [13; 37]	W
		52	21/368 (6)		2/366 (1)		10,44 [2,47; 44,22]	NNH = 19 [13; 37]	W
200	Rosenstock 2012	12	1/65 (2)		2/65 (3)		0,50 [0,05; 5,38]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś
300	Rosenstock 2012	12	2/64 (3)		2/65 (3)		1,02 [0,15; 6,99]	0,0005 [-0,06; 0,06]	Ś
	CANTATA-D	26	10/367 (3)		2/366 (1)		4,99 [1,10; 22,60]	NNH = 45 [24; 286]	W
		52	11/367 (3)		2/366 (1)		5,49 [1,22; 24,57]	NNH = 40 [22; 181]	W

6.2. Wyniki porównań bezpośrednich dla CANA w terapii trójlekowej

6.2.1. CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU

6.2.1.1. Kontrola glikemii

CANA 100 oraz CANA 300 podawane w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU w porównaniu z grupą PLC kontynuującą leczenie MET + SU, charakteryzują się lepszym wyrównaniem glikemicznym w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c, glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej (Tabela 37), a także pozwalają na uzyskanie docelowego poziomu HbA1c u większego odsetka chorych (Tabela 38).

Tabela 37. Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do kontroli glikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		PLC + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
100	CANTATA-MSU	26	155	-0,85 (0,08)	150	-0,13 (0,08)	-0,71 [-0,90; -0,52]	W
		52	155	-0,74 (0,08)	150	0,01 (0,08)	-0,75 [-0,95; -0,55]	W
300		26	152	-1,06 (0,08)	150	-0,13 (0,08)	-0,92 [-1,11; -0,73]	W
		52	152	-0,96 (0,08)	150	0,01 (0,08)	-0,97 [-1,17; -0,77]	W

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		PLC + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]								
100	CANTATA-MSU	26	155	-1,01 (0,20)	150	0,23 (0,20)	-1,24 [-1,75; -0,73]	W
		52	155	-1,1 (0,20)	150	0,6 (0,20)	-1,60 [-2,10; -1,10]	W
300		26	152	-1,69 (0,20)	150	0,23 (0,20)	-1,92 [-2,43; -1,41]	W
		52	152	-1,5 (0,20)	150	0,6 (0,20)	-2,10 [-2,60; -1,60]	W
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]								
100	CANTATA-D	26	46	-2,6 (0,6)	38	-1,1 (0,6)	-1,5 [-3,0; -0,1]	W
300		26	38	-3,1 (0,6)	38	1,1 (0,6)	-2,1 [-3,6; -0,5]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 38.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do docelowego HbA1c

CANA dawka	Badanie	OI[tyg.]	CANA + MET + SU		PLC + MET + SU		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)					
100	CANTATA-MSU	26	67/155 (43)	27/150 (18)	2,40 [1,63; 3,53]	4 [3; 7]	W		
		52	61/155 (39)	28/150 (19)	2,11 [1,43; 3,10]	5 [4; 10]	W		
300		26	86/152 (57)	27/150 (18)	3,14 [2,17; 4,55]	3 [3; 4]	W		
		52	80/152 (53)	28/150 (19)	2,82 [1,95; 4,07]	3 [3; 5]	W		

6.2.1.2. Zmiana masy ciała

Zarówno CANA 100, jak i CANA 300 w terapii skojarzonej z MET + SU prowadzą do znamiennej statystycznie większej redukcji masy ciała w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w grupie PLC, kontynuującej leczenie MET + SU po 26 oraz 52 tygodniach (Tabela 39).

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		PLC + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Zmiana masy ciała [kg]								
100	CANTATA-MSU	26	156	-1,86 (0,29)	150	-0,79 (0,29)	-1,10 [-1,80; -0,30]	W
		52	156	-2,00 (bd)	150	-1,00 (bd)	-1,00 [-1,80; -0,20]	W
300		26	154	-2,52 (0,29)	150	-0,79 (0,29)	-1,70 [-2,50; -1,00]	W
		52	154	-3,10 (bd)	150	-1,00 (bd)	-2,10 [-2,90; -1,20]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

6.2.1.3. Zmiana SBP

Zarówno CANA 100, jak i CANA 300 w terapii skojarzonej z MET + SU prowadzą do znamienne statystycznie większej redukcji SBP w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w grupie PLC, kontynuującej leczenie MET + SU po 26 oraz 52 tygodniach (Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		PLC + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Zmiana SBP								
100	CANTATA-MSU	26	156	-4,89 (0,98)	150	-2,65 (0,98)	-2,24 [-4,72; 0,24]	W
		52	156	-3,70 (1,00)	150	0,10 (1,00)	-3,70 [-6,20; -1,30]	W
300		26	154	-4,27 (0,98)	150	-2,65 (0,98)	-1,62 [-4,11; 0,87]	W
		52	154	-2,90 (1,00)	150	0,10 (1,00)	-3,00 [-5,50; -0,50]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

6.2.1.4. Epizody hipoglikemii

Intensyfikacja dotychczasowej terapii MET + SU z wykorzystaniem CANA w porównaniu z jej kontynuacją może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia dowolnego epizodu hipoglikemii ogółem. Epizody ciężkiej hipoglikemii, wymagającej pomocy osób trzecich, występowały rzadko. W sumie raportowano je u trzech pacjentów, po jednym w każdej grupie (CANA 100, CANA 300, PLC) (Tabela 41).

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU	PLC + MET + SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Hipoglikemia ogółem							
100	CANTATA-MSU	26	43/157 (27)	24/156 (15)	1,78 [1,14; 2,79]	8 [4; 33]	W
		52	53/157 (34)	28/156 (18)	1,88 [1,26; 2,81]	6 [3; 15]	W
300		26	47/156 (30)	24/156 (15)	1,96 [1,26; 3,04]	6 [4; 17]	W
		52	57/156 (36)	28/156 (18)	2,02 [1,36; 3,00]	5 [3; 11]	W
Ciężka hipoglikemia							
100	CANTATA-MSU	26	1/157 (1)	1/156 (1)	0,99 [0,06; 15,75]	-0,00004 [-0,02; 0,02]	Ś
		52	1/157 (1)	1/156 (1)	0,99 [0,06; 15,75]	-0,00004 [-0,02; 0,02]	S
300		26	0/156	1/156 (1)	0,33 [0,01; 8,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	S
		52	1/156 (1)	1/156 (1)	1,00 [0,06; 15,85]	-0,00 [-0,02; 0,02]	S

6.2.1.5. Działania niepożądane

CANA w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU w porównaniu z grupą PLC, kontynuującą terapię MET + SU, charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, a także zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu, natomiast zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem (Tabela 42).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka zakażeń dróg moczowych, natomiast ryzyko wystąpienia grzybicy narządów płciowych było wyższe w grupie CANA. Jednocześnie zaobserwowano, iż zakażenia te występują głównie w okresie pierwszych 26 tygodni leczenia i mają w większości charakter łagodny do umiarkowanego. W obu grupach z podobną częstością raportowano natomiast wystąpienie: biegunek, infekcji górnych dróg oddechowych (w tym zapalenia nosogardzieli, zatok), a także dolegliwości bólowych. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono zgonu w trakcie badania (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU	PLC + MET + SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AEs ogółem							
100	CANTATA-MSU	26	90/157 (57)	99/156 (63)	0,90 [0,75; 1,08]	-0,06 [-0,17; 0,05]	W
		52	106/157 (67)	111/156 (71)	0,95 [0,82; 1,10]	-0,04 [-0,14; 0,07]	W
300		26	97/156 (62)	99/156 (63)	0,98 [0,83; 1,16]	-0,01 [-0,12; 0,09]	Ś
		52	114/156 (73)	111/156 (71)	1,03 [0,89; 1,18]	0,02 [-0,08; 0,12]	W
SAE							
100	CANTATA-MSU	26	5/157 (3)	9/156 (6)	0,55 [0,19; 1,61]	-0,03 [-0,07; 0,02]	Ś
		52	7/157 (4)	13/156 (8)	0,54 [0,22; 1,31]	-0,04 [-0,09; 0,02]	Ś
300		26	6/156 (4)	9/156 (6)	0,67 [0,24; 1,83]	-0,02 [-0,07; 0,03]	Ś
		52	8/156 (5)	13/156 (8)	0,62 [0,26; 1,44]	-0,03 [-0,09; 0,02]	S
Zgony							
100	CANTATA-MSU	52	0/157	0/156	n/d	n/d	Ś
300		52	0/156		n/d	n/d	Ś
AEs prowadzące do utraty z badania							
100	CANTATA-MSU	26	8/157 (5)	6/156 (4)	1,32 [0,47; 3,73]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
		52	11/157 (7)	8/156 (5)	1,37 [0,56; 3,30]	0,02 [-0,03; 0,07]	Ś
300		26	8/156 (5)	6/156 (4)	1,33 [0,47; 3,75]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
		52	11/156 (7)	8/156 (5)	1,38 [0,57; 3,33]	0,02 [-0,03; 0,07]	Ś
AEs związane z leczeniem							
100	CANTATA-	52	41/157 (26)	24/156 (15)	1,70 [1,08; 2,67]	9 [5; 54]	W

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU	PLC + MET + SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
300	MSU		57/156 (37)		2,37 [1,56; 3,62]	4 [3; 8]	W
Zakażenia dróg moczowych							
100	CANTATA-MSU	26	10/157 (6)	8/156 (5)	1,24 [0,50; 3,06]	0,01 [-0,04; 0,06]	Ś
		52	13/157 (8)	12/156 (8)	1,08 [0,51; 2,28]	0,01 [-0,05; 0,07]	Ś
300		26	9/156 (6)	8/156 (5)	1,13 [0,45; 2,84]	0,01 [-0,04; 0,06]	Ś
		52	13/156 (8)	12/156 (8)	1,08 [0,51; 2,30]	0,01 [-0,05; 0,07]	S
Grzybica narządów płciowych ogółem							
100	CANTATA-MSU	52	21/157 (13)	5/156 (3)	4,17 [1,61; 10,79]	9 [6; 23]	W
300		52	18/156 (12)		3,60 [1,37; 9,46]	12 [7; 38]	W
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu							
100	CANTATA-MSU	26	13/81 (16)	4/80 (5)	3,21 [1,09; 9,43]	9 [4; 57]	W
		52	15/81 (19)	4/80 (5)	3,70 [1,28; 10,68]	7 [4; 26]	W
300		26	15/69 (22)	4/80 (5)	4,35 [1,51; 12,49]	5 [3; 16]	W
		52	13/69 (19)	4/80 (5)	3,77 [1,29; 11,02]	7 [4; 28]	W
Grzybica narządów płciowych mężczyzn							
100	CANTATA-MSU	26	5/76 (7)	1/76 (1)	5,00 [0,60; 41,80]	0,05 [-0,01; 0,11]	Ś
		52	6/76 (8)	1/76 (1)	6,00 [0,74; 48,65]	0,07 [-0,00003; 0,13]	Ś
300		26	3/87 (3)	1/76 (1)	2,62 [0,28; 24,67]	0,02 [-0,02; 0,07]	Ś
		52	5/87 (6)	1/76 (1)	4,37 [0,52; 36,57]	0,04 [-0,01; 0,10]	S
Biegunka							
100	CANTATA-MSU	26	5/157 (3)	5/156 (3)	0,99 [0,29; 3,36]	-0,0002 [-0,04; 0,04]	Ś
		52	8/157 (5)	5/156 (3)	1,59 [0,53; 4,75]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś
300		26	10/156 (6)	5/156 (3)	2,00 [0,70; 5,72]	0,03 [-0,02; 0,08]	S
		52	11/156 (7)	5/156 (3)	2,20 [0,78; 6,18]	0,04 [-0,01; 0,09]	S
Grypa							
100	CANTATA-MSU	26	0/157	0/156	n/d	n/d	Ś
		52	4/157 (3)	8/156 (5)	0,50 [0,15; 1,62]	-0,03 [-0,07; 0,02]	Ś
300		26	0/156	0/156	n/d	n/d	Ś
		52	8/156 (5)	8/156 (5)	1,00 [0,38; 2,60]	0,00 [-0,05; 0,05]	Ś
Zapalenie zatok							
100	CANTATA-MSU	26	0/157	0/156	n/d	n/d	Ś
		52	8/157 (5)	3/156 (2)	2,65 [0,72; 9,80]	0,03 [-0,01; 0,07]	S
300		26	0/156	0/156	n/d	n/d	S
		52	3/156 (2)	3/156 (3)	1,00 [0,20; 4,88]	0,00 [-0,03; 0,03]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU	PLC + MET + SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Zapalenie nosogardzieli							
100	CANTATA-MSU	26	6/157 (4)	4/156 (3)	1,49 [0,43; 5,18]	0,01 [-0,03; 0,05]	Ś
		52	9/157 (6)	10/156 (6)	0,89 [0,37; 2,14]	-0,01 [-0,06; 0,05]	S
300		26	8/156 (5)	4/156 (3)	2,00 [0,61; 6,51]	0,03 [-0,02; 0,07]	S
		52	9/156 (6)	10/156 (6)	0,90 [0,38; 2,15]	-0,01 [-0,06; 0,05]	S
Infekcje górnych dróg oddechowych							
100	CANTATA-MSU	26	17/157 (11)	10/156 (6)	1,69 [0,80; 3,57]	0,04 [-0,02; 0,11]	Ś
		52	21/157 (13)	13/156 (8)	1,61 [0,83; 3,09]	0,05 [-0,02; 0,12]	Ś
300		26	6/156 (4)	10/156 (6)	0,60 [0,22; 1,61]	-0,03 [-0,07; 0,02]	Ś
		52	9/156 (6)	13/156 (8)	0,69 [0,30; 1,57]	0,03 [-0,08; 0,03]	S
Bóle stawów							
100	CANTATA-MSU	26	0/157	0/156	n/d	n/d	Ś
		52	8/157 (5)	8/156 (5)	0,99 [0,38; 2,58]	-0,0003 [-0,05; 0,05]	Ś
300		26	0/156	0/156	n/d	n/d	Ś
		52	8/156 (5)	8/156 (5)	1,00 [0,38; 2,60]	0,00 [-0,05; 0,05]	Ś
Bóle głowy							
100	CANTATA-MSU	26	0/157	0/156	n/d	n/d	S
		52	11/157 (7)	5/156 (3)	2,19 [0,78; 6,15]	0,04 [-0,01; 0,09]	Ś
300		26	0/156	0/156	n/d	n/d	Ś
		52	2/156 (1)	5/156 (3)	0,40 [0,08; 2,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś

6.2.2. CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU

6.2.2.1. Kontrola glikemii

W populacji pacjentów leczonych nieskutecznie MET lub MET i SU, włączenie CANA w dawce 100 lub 300 mg w porównaniu z PLC pozwala na znamienne statystycznie lepszą kontrolę glikemii wyrażoną redukcją poziomu HbA1c oraz glikemii na czczo, a także zwiększa liczbę pacjentów uzyskujących docelowe wartości glikemii zdefiniowane jako HbA1c < 7% lub HbA1c < 6,5% (Tabela 44).

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do kontroli glikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET ± SU		PLC + MET ± SU		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
100	NCT01381900	18	223	-0,97 (0,1)	226	-0,47 (0,1)	-0,51 [-0,64; -0,37]	W
300			227	-1,06 (0,1)			-0,59 [-0,73; -0,45]	W
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]								
100	NCT01381900	18	223	-0,08 (0,01)	226	-0,02 (0,01)	-0,06 [-0,08; -0,04]	W
300			227	-0,10 (0,01)			-0,08 [-0,10 -0,06]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 44.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do docelowego HbA1c

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET ± SU		PLC + MET ± SU		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	nk/Nk (%)	nk/Nk (%)			
HbA1c <7%									
100	NCT01381900	18	109/223 (49)		63/226 (28)		1,75 [1,37; 2,25]	5 [4; 9]	W
300			120/227 (53)				1,90 [1,49; 2,42]	5 [3; 7]	W
HbA1c <6,5%									
100	NCT01381900	18	48/223 (22)		26/226 (12)		1,87 [1,21; 2,90]	10 [6; 32]	W
300			57/227 (25)				2,18 [1,43; 3,34]	8 [5; 16]	W

6.2.2.2. Zmiana masy ciała

Włączenie CANA do terapii złożonej z MET lub MET i SU prowadzi do większej procentowej redukcji masy ciała niż włączenie do analogicznego schematu PLC (Tabela 45).

Tabela 45.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do zmiany masy ciała

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET ± SU		PLC + MET ± SU		Porównanie LSMD [95% CI] ^a	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Redukcja masy ciała [%]								
100	NCT01381900	18	223	-2,9 (0,4)	226	-0,8 (0,4)	-2,2 [-2,7; -1,6]	W
300			227	-3,1 (0,4)			-2,3 [-2,9; -1,8]	W

a) Różnica raportowana w badaniu.

6.2.2.3. Zmiana ciśnienia

W badaniu NCT01381900 nie przedstawiono wyników dotyczących zmiany wartości ciśnienia tętniczego krwi.

6.2.2.4. Epizody hipoglikemii

Odsetek pacjentów z epizodami hipoglikemii ogółem był wyższy w grupie CANA w porównaniu z ramieniem PLC, jednakże obserwowane różnice pomiędzy interwencjami były istotne statystycznie tylko w przypadku CANA 100 (Tabela 46). W trakcie trwania badania raportowano jeden epizod ciężkiej hipoglikemii w grupie CANA 300.

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hipoglikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET ± SU	PLC + MET ± SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G
			nk/Nk (%)	nk/Nk (%)			
Hipoglikemia ogółem							
100	NCT01381900	18	20/223 (9)	9/226 (4)	2,25 [1,05; 4,84]	NNH = 20 [10; 221]	W
300			17/227 (7)		1,88 [0,86; 4,13]		0,04 [-0,01; 0,08]

6.2.2.5. Działania niepożądane

CANA w terapii dodanej do MET ± SU w porównaniu z brakiem intensyfikacji leczenia MET ± SU charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń o ciężkim nasileniu i prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu. Ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych było porównywalne we wszystkich badanych grupach (Tabela 47). Nie raportowano natomiast danych odnośnie zakażeń układu moczowego, jak również grzybic w obrębie narządów płciowych.

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET ± SU	PLC + MET ± SU	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AEs ogółem (z wykluczeniem SAEs)							
100	NCT01381900	18	27/223 (12)	22/226 (10)	1,24 [0,73; 2,12]	0,02 [-0,03; 0,08]	Ś
300			27/227 (12)		1,22 [0,72; 2,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	Ś
AEs prowadzące do utraty z badania							
100	NCT01381900	18	6/223 (3)	4/226 (2)	1,52 [0,43; 5,31]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
300			7/227 (3)		1,74 [0,52; 5,87]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET ± SU		PLC + MET ± SU		RR [95% CI]	RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)		nk/Nk (%)				
SAE									
100	NCT01381900	18	5/223 (2)		4/226 (2)		1,27 [0,34; 4,66]	0,005 [-0,02; 0,03]	Ś
300			4/227 (2)				1,00 [0,25; 3,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	Ś
Zakażenia górnych dróg oddechowych									
100	NCT01381900	18	7/223 (3)		14/226 (6)		0,51 [0,21; 1,23]	-0,03 [-0,07; 0,01]	S
300			13/227 (6)				0,92 [0,44; 1,92]	-0,005 [-0,05; 0,04]	Ś

6.2.3. CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU

6.2.3.1. Kontrola glikemii

Dodanie CANA 300 zamiast SITA do MET oraz SU stanowi interwencje o nie gorszej skuteczności, pozwala na uzyskanie lepszego wyrównania glikemicznego wyrażonego redukcją poziomu HbA1c, redukcją glikemii na czczo oraz numerycznie większą redukcją glikemii poposiłkowej (Tabela 48), a także zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% (Tabela 49).

Tabela 48. Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do kontroli glikemii

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		SITA + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI]	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]								
300	CANTATA-D2	26	377	-1,16 (0,04)	378	-0,93 (0,04)	-0,23 ^a	Ś
		52	374	-1,03 (0,05)	365	-0,66 (0,05)	-0,37 [-0,50; -0,25]^b	W
Redukcja poziomu FPG [mg/dl]								
300	CANTATA-D2	26	377	-1,79 (0,12)	378	-0,82 (0,12)	-0,97 ^a	Ś
		52	373	-29,9 (2,20)	365	-5,85 (2,23)	-24,1 [-29,89; -18,24]^b	W
Redukcja poziomu PPG [mmol/l]								
300	CANTATA-D2	52	bd	-58,5	bd	-39,9	18,6	N

a) Obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);
b) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 49. Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do docelowego HbA1c

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		SITA + MET + SU		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)		nk/Nk (%)				
HbA1c <7%									
300	CANTATA-D2	26	202/377 (54)		165/378 (48)		1,23 [1,06; 1,42]	NNT = 11 [6; 36]	W

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		SITA + MET + SU		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)					
		52	178/374 (48)	129/365 (35)	1,35 [1,13; 1,60]	NNT = 9 [6; 20]	W		
HbA1c <6,5%									
300	CATATA-D2	52	86/374 (23)	69/365 (19)	1,22 [0,92; 1,61]	0,04 [-0,02; 0,10]	Ś		

6.2.3.2. Zmiana masy ciała

CANA 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET + SU prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji średniej masy ciała w trakcie trwania terapii (Tabela 50).

Tabela 50.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		SITA + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI]	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Zmiana masy ciała [kg]								
300	CANTATA-D2	26	377	-2,4 (0,16)	378	0,16 (0,16)	-2,56 ^a	Ś
		52	375	-2,3 (bd)	367	0,1 (bd)	-2,4; p<0,001^b	W

a) Obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

b) Różnica raportowana w badaniu.

6.2.3.3. Zmiana SBP

CANA 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET + SU prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji średniej wartości SBP w trakcie trwania terapii (Tabela 51).

Tabela 51.
Zmiana SBP dla porównania CANA vs SITA w terapii trójlekowej dodanej do MET + SU

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU		SITA + MET + SU		Porównanie LSMD [95% CI]	G.
			N	LSM (±SE)	N	LSM (±SE)		
Zmiana SBP								
300	CANTATA-D2	26	377	-6,21 (0,64)	378	-1,04 (0,65)	-5,17 ^a	Ś
		52	375	-5,06 (0,66)	367	0,85 (0,67)	-5,91 [-7,64; -4,17]^b	W

a) Obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

b) Różnica raportowana w badaniu.

6.2.3.4. Epizody hipoglikemii

Odsetek pacjentów doświadczających co najmniej 1 epizodu hipoglikemii był porównywalny w obu badanych grupach. Nie raportowano wystąpienia epizodów o charakterze ciężkim (Tabela 52).

Tabela 52.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii

CANA Dawka	Badanie	OI[tyg.]	CANA + MET + SU	SITA + MET + SU	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G.
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Hipoglikemia ogółem							
300	CANTATA-D2	26	140/377 (37)	136/378 (36)	1,03 [0,86; 1,25]	0,01 [-0,06; 0,08]	W
		52	163/377 (43)	154/378 (41)	1,06 [0,90; 1,26]	0,02 [-0,05; 0,10]	W

6.2.3.5. Działania niepożądane

CANA 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET + SU charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu, jak również działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń związanych z przyjmowaną terapią. Ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych było porównywalne we wszystkich badanych grupach, natomiast w grupie CANA częściej raportowano grzybicę narządów płciowych, przy czym żadne ze zdarzeń nie miało charakteru ciężkiego. (Tabela 53).

W obu grupach stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia biegunek, infekcji górnych dróg oddechowych (w tym zapalenia nosogardzieli, grypy) oraz bólów głowy. W trakcie badania w grupie CANA stwierdzono dwa zgony (Tabela 53).

Tabela 53.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU	SITA + MET + SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AEs ogółem							
300	CANTATA-D2	52	289/377 (77)	293/378 (77)	0,99 [0,91; 1,07]	-0,01 [-0,07; 0,05]	W
SAE							
300	CANTATA-D2	52	24/377 (6)	21/378 (6)	1,15 [0,65; 2,02]	0,01 [-0,03; 0,04]	Ś
AEs prowadzące do utraty z badania							
300	CANTATA-D2	52	20/377 (5)	11/378 (3)	1,82 [0,89; 3,75]	0,02 [-0,004; 0,05]	Ś
AEs związane z leczeniem							
300	CANTATA-D2	52	128/377 (34)	105/378 (28)	1,22 [0,99; 1,52]	0,06 [-0,004; 0,13]	Ś
Zgony							
300	CANTATA-D2	52	2/377 (1)	0/378	5,01 [0,24; 104,07]	0,01 [-0,004; 0,01]	Ś
Zakażenia dróg moczowych							
300	CANTATA-D2	52	15/377 (4)	21/378 (6)	0,72 [0,37; 1,37]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś
Grzybica narządów płciowych ogółem							
300	CANTATA-D2	52	45/377 (12)	8/378 (2)	5,64 [2,70; 11,80]	NNH = 10 [7; 16]	W

CANA Dawka	Badanie	OI [tyg.]	CANA + MET + SU	SITA + MET + SU	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	G
			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu							
300	CANTATA-D2	52	26/170 (15)	7/163 (4)	3,56 [1,59; 7,98]	NNH = 9 [5; 21]	W
Grzybica narządów płciowych mężczyzn							
300	CANTATA-D2	52	19/207 (9)	1/215 (<1)	19,73 [2,67; 146,08]	NNH = 11 [7; 21]	W
Biegunka							
300	CANTATA-D2	52	17/377 (5)	26/378 (7)	0,66 [0,36; 1,19]	-0,02 [-0,06; 0,01]	Ś
Grypa							
300	CANTATA-D2	52	22/377 (6)	15/378 (4)	1,47 [0,77; 2,79]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
Zapalenie nosogardzieli							
300	CANTATA-D2	52	33/377 (9)	38/378 (10)	0,87 [0,56; 1,36]	-0,01 [-0,05; 0,03]	S
Infekcje górnych dróg oddechowych							
300	CANTATA-D2	52	33/377 (9)	21/378 (6)	1,58 [0,93; 2,67]	0,03 [-0,005; 0,07]	Ś
Ból głowy							
300	CANTATA-D2	52	29/377 (8)	27/378 (7)	1,08 [0,65; 1,78]	0,01 [-0,03; 0,04]	Ś

6.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Komparator	OR [95% CI]	
	CANA 100mg	CANA 300mg
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

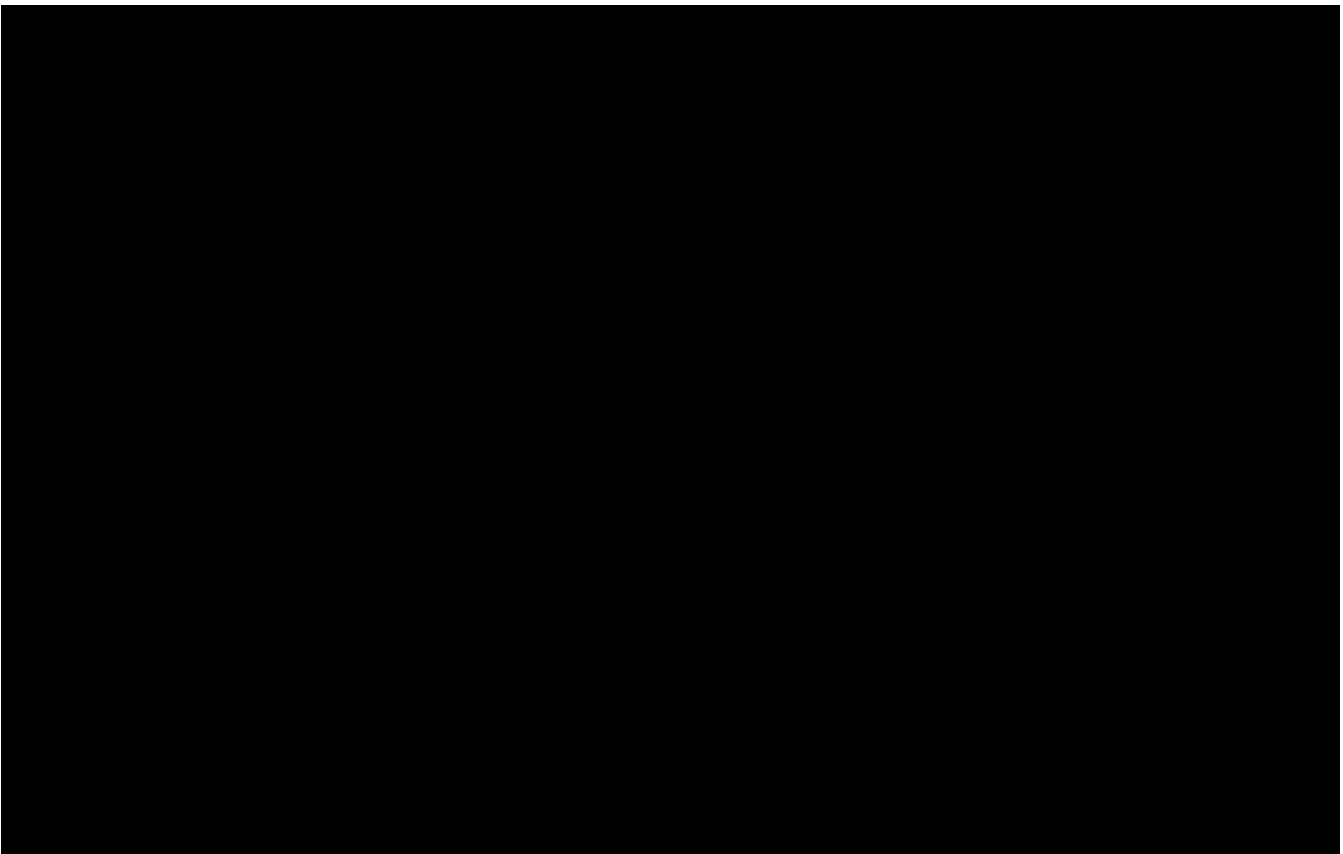
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Komparator	Hipoglikemia ogółem (OR [95% CI])	
	CANA 100 mg	CANA 300 mg
■	■	■
■	■	■

■ [Redacted text block]

6.4.1. [Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
N	M (±SE)	N	M (±SE)	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■	■	■	■

		[Redacted]				[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

6.4.2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

		[Redacted]				[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

CANA								

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Invokana® opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków USA (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa Invokany ani innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2. FDA w ulotce dla pacjenta zwraca jednak uwagę na zwiększoną możliwość wystąpienia odwodnienia lub infekcji grzybiczych dróg moczowo-płciowych u pacjentów stosujących CANA. [89] W grudniu 2013 roku CANA została wpisana na listę leków objętych dodatkowym nadzorem przez EMA, co jednak stanowi standardowe postępowanie w przypadku wszystkich leków uzyskujących rejestrację centralną począwszy od stycznia 2011 roku. [90, 91]

W wyniku dodatkowego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono 2 zbiorcze opracowania wyników uzyskanych w trakcie badań dla preparatu CANA w odniesieniu do ryzyka występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych (Nyrjest 2014) oraz zakażeń dróg moczowych (Usiskin 2013). [92, 93]

W pracy Nyrjest 2014 uwzględniono 8 badań randomizowanych oceniających CANA, przy czym analizowano je w dwóch oddzielnych grupach. Pierwszą populację (N1) stanowili pacjenci z T2DM, którzy uczestniczyli w 26-tygodniowych badaniach, gdzie grupą kontrolną dla CANA było PLC (N = 2312). Druga analizowana grupa (N2), oprócz populacji z wcześniej włączonych badań, uwzględniała także pacjentów uczestniczących w badaniach z aktywnym komparatorem oraz w badaniach przeprowadzonych w szczególnych grupach pacjentów (umiarkowana niewydolność nerek, osoby wieku 55 lat i starsze, pacjenci z historią zdarzeń sercowo-naczyniowych lub o wysokim ryzyku ich wystąpienia). Średni okres przyjmowania CANA w populacji N2 wynosił 68 tyg., a w analizie uwzględniono łącznie 9439 pacjentów. W obu populacjach wyniki raportowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. [92]

Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują, iż ryzyko występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych ogółem oraz prowadzących do utraty z badania w populacji kobiet jest znacząco statystycznie wyższe w grupie CANA100 i CANA300 zarówno w porównaniu z placebo jak i z aktywnymi komparatorami, przy czym zakażenia nawracające stanowiły zaledwie 2% wszystkich infekcji. Zakażenia grzybicze rozwijały się w pierwszych 4 tyg. leczenia, miały charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowały pod wpływem leczenia. Nie zaobserwowano zależności między

podawaną dawką CANA a ryzykiem rozwoju zakażeń grzybiczych. Wyniki analizy przeprowadzonej w populacji mężczyzn były zbieżne z wynikami dla kobiet, przy czym infekcje nie miały charakteru nawracającego. [92] Szczegółowe wyniki umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 62).

Tabela 62.
Częstość występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych

Oceniany punkt końcowy	Dawka CANA	Populacja N1 (opis w tekście)			Populacja N2 (opis w tekście)		
		CANA	Placebo	OR [95% CI]	CANA	Komparator ^a	OR [95% CI]
Kobiety							
Zakażenia grzybicze ogółem	100	44/425 (10%)	10/312 (3%)	3,50 [1,70; 7,00]	189/1289 (15%)	41/1338 (3%)	5,30 [3,80; 7,50]
	300	49/430 (11%)		3,90 [1,90; 7,80]	183/1319 (14%)		5,00 [3,50; 7,10]
Ciężkie zakażenia grzybicze	100	0/425	0/312	n/d	<1% ^b	bd	bd
	300	0/430		n/d	<1% ^b		bd
Zakażenia grzybicze prowadzące do utraty z badania	100	4/425 (1%)	0/312	6,67 [0,36; 124,39] ^c	13/1289 (1%)	0/1338	28,31 [1,68; 476,74]^c
	300	2/430 (1%)		3,65 [0,17; 76,22] ^c	17/1319 (1%)		35,97 [2,16; 598,71]^c
Nawracające zakażenia grzybicze ^d	100	10/425 (2%)	1/312 (<1%)	7,49 [0,95; 58,85] ^c	0,12 (bd) ^e	0,03 (bd) ^e	bd
	300	10/430 (2%)		7,40 [0,94; 58,15] ^c	0,11 (bd) ^e		bd
Mężczyźni							
Zakażenia grzybicze ogółem	100	17/408 (4%)	2/334 (<1%)	7,20 [1,70; 31,50]	1803	bd	5,00 [3,30; 7,40]
	300	15/404 (4%)		6,40 [1,50; 28,20]	1766		6,50 [4,40; 9,60]
Ciężkie zakażenia grzybicze	100	0/408	0/334	n/d	1/1803 (<1%)	bd	3,20 [0,13; 78,68] ^c
	300	0/404		n/d	1/1766 (<1%)		3,27 [0,13; 80,33] ^c
Zakażenia grzybicze prowadzące do utraty z badania	100	2/408 (<1%)	0/334	4,11 [0,20; 86,00] ^c	14/1803 (<1%)	0/1924	31,19 [1,86; 523,19]^c
	300	2/404 (<1%)		4,16 [0,20; 86,85] ^c	19/1766 (1%)		42,95 [2,59; 711,88]^c
Nawracające zakażenia grzybicze	100	2/408 (<1%)	0/334	4,11 [0,20; 86,00] ^c	0,05 (bd) ^e	0,01 (bd) ^e	bd
	300	5/404 (1%)		9,21 [0,51; 167,17] ^c	0,07 (bd) ^e		bd

- a) Liczebność dla porównania względem placebo lub aktywnego komparatora;
b) Wartość podana łącznie dla wszystkich pacjentów leczonych kanagliflozyną;
c) Obliczenia własne na podstawie danych zebranych w opracowaniu;
d) Pacjenci z liczbą zdarzeń >1;
e) Nawracające zakażenia grzybicze ogółem [liczba zdarzeń/pacjent/rok] (SD).

W pracy Usiskin 2013, analizującej wpływ CANA na ryzyko rozwoju zakażeń dróg moczowych, uwzględniono wyniki 9 randomizowanych badań III fazy, porównujących CANA z placebo. W opracowaniu uwzględniono populację pacjentów z czterech 26-tygodniowych badań (DS1; N = 2313), pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek z kolejnych 4 badań, trwających od 18 do

26 tyg. (DS2; N = 1085), oraz populację z badania oceniającego CANA wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej rozwoju (CANVAS; N = 4327). [93]

W wyniku przeprowadzonej analizy istotny statystycznie wzrost ryzyka występowania zakażeń dróg moczowych zauważono jedynie w badaniu CANVAS. W pozostałych przypadkach obserwowano nieznaczny wzrost ryzyka występowania zakażeń, jednak wartości te nie osiągnęły istotności statystycznej. Większość zakażeń dróg moczowych miała charakter łagodny do umiarkowanego i rozwijała się w początkowym okresie przyjmowania CANA. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Tabela 63.
Ryzyko występowania zakażeń dróg moczowych

Oceniany punkt końcowy	Populacja	CANA ^a	Placebo	OR [95% CI] ^b
		n/N (%)	n/N (%)	
Zakażenia dróg moczowych	DS1	85/1667 (5)	26/646 (4)	1,28 [0,82; 2,01]
	DS2	48/703 (7)	23/382 (6)	1,14 [0,68; 1,91]
	CANVAS	154/1445 (5)	63/1441 (4)	2,61 [1,93; 3,53]
Zakażenia dróg moczowych prowadzące do utraty z badania	DS1	1/1667 (<1)	1/646 (<1)	0,39 [0,02; 6,20]
	DS2	1/703 (<1)	2/382 (<1)	0,27 [0,02; 2,99]
	CANVAS	6/1445 (<1)	1/1441 (<1)	6,00 [0,72; 49,93]
Ciężkie zakażenia dróg moczowych	DS1	3/1667 (<1)	0/646	2,72 [0,14; 52,71]
	DS2	1/703 (<1)	3/382 (<1)	0,18 [0,02; 1,74]
	CANVAS	6/1445 (<1)	2/1441 (<1)	3,00 [0,60; 14,89]

a) Uwzględniono zarówno pacjentów leczonych CANA w dawce 100 mg, jak i 300 mg;

b) Obliczenia własne na podstawie danych zebranych w opracowaniu.

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych (EUnetHTA 2014, Clar 2012, Musso 2011, Vasilakou 2013, Nigro 2013, Baker 2014), które dedykowane były ocenie skuteczności różnych schematów terapeutycznych z wykorzystaniem preparatów z grupy inhibitorów SGLT-2 (w tym CANA) u pacjentów z T2DM. [94–98] We wszystkich opracowaniach do analizy kwalifikowano zarówno badania z placebo, jak i z aktywnym komparatorem, a inhibitory SGLT-2 stosowano w dowolnym schemacie terapeutycznym – zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi OAD lub INS. [94–96, 98]

Najnowsze opracowanie, w którym uwzględniono dane z badań RCT III fazy stanowiło raport z pilotowego programu prowadzonego przez europejską sieć agencji HTA (EUnetHTA), mającego na celu ocenę efektywności klinicznej CANA w porównaniu z terapiami alternatywnymi zarówno w terapii dwu-, trójlekowej oraz w połączeniu z insulinami. [63] W ramach raportu wykorzystano dokumentację badań klinicznych dostarczoną przez Janssen-Cilag oraz przeprowadzono dodatkowe przeszkucie weryfikacyjne w bazach PubMed, Cochrane oraz w rejestrach badań klinicznych w celu potwierdzenia aktualności danych. Główne wnioski z programu wskazują, iż skuteczność CANA 300 w odniesieniu do kontroli glikemii wydaje się być wyższa w porównaniu z glimepirydem lub sitagliptyną stosowanymi w dwu- i trójlekowych schematach leczenia. Ponadto, CANA w porównaniu z komparatorami prowadzi do znamiennej statystycznej redukcji masy ciała oraz ciśnienia krwi, co może być szczególnie korzystne w populacji osób z T2DM. Zaobserwowano również, iż efekty kliniczne CANA zależą od wielkości przyjmowanej dawki, stąd CANA 300 w porównaniu z CANA 100 prowadzi do większej redukcji HbA1c, zmniejszenia masy ciała oraz ciśnienia skurczowego krwi. [63] Wyniki długookresowych obserwacji wskazują natomiast na trwałość efektów klinicznych u pacjentów przyjmujących CANA. Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż CANA jest lekiem dobrze tolerowanym, nie zwiększającym ryzyka działań niepożądanych względem PLC. Liczba epizodów hipoglikemii u osób leczonych CANA jest niewielka, a ryzyko ich zdarzeń jest znamienne niższe w porównaniu z SU CANA może zwiększać ryzyko zakażeń dróg moczowo-płciowych ogółem, co związane jest z mechanizmem działania leku, przy czym większość zdarzeń miała charakter lub umiarkowany. [63]

Wnioski z pozostałych opracowań są spójne z wynikami raportu EUnetHTA i wskazują, iż inhibitory SGLT-2 są lekami o wysokiej skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii i prowadzą do znacznej redukcji HbA1c, a także pozwalają na redukcję masy ciała i ciśnienia skurczowego krwi. [94–98] W przeglądzie Baker 2014 wykazano, iż CANA, podobnie jak i pozostałe inhibitory SGLT-2, w istotny statystycznie sposób obniża ciśnienie tętnicze krwi w porównaniu z PLC oraz aktywnymi komparatorami, przy czym analizę porównawczą przeprowadzono łącznie dla wszystkich grup referencyjnych. [97] Odnajdzone opracowania wskazują na dobry profil bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2. Leki te mogą powodować zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, jednak zdarzenia te mają na ogół łagodne nasilenie i poddają się leczeniu. [94, 95]

Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych przeglądów umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 64).

Tabela 64.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Uwzględnione interwencje i komparatory	OI [tyg.]	N chorych	Liczba badań	Główne wnioski
EUnetHTA 2014 [63]	Metaanaliza względem komparatorów, porównania	Ocena efektywności klinicznej CANA terapii dwulekowej (CANA+MET), trójlekowej (MET+SU i inne) lub w skojarzeniu z insulinoterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM	MEDLINE, Cochrane, clinicaltrials.gov, the metaRegister of Controlled Trials, the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry, WHO Clinical Trials Registry, The EU Clinical Trials Register	Interwencje: CANA 100, CANA 300 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi Komparatory: SU, TZD, DPP-4, GLP-1 oraz DAPA w terapii skojarzonej z MET, SU, MET+SU	26-104	Nie podano	3 RCT	<p>CANA 300 pozwala na większą redukcję HbA1c w porównaniu z glimepirydem lub sitagliptyną w dawce 100 mg zarówno w dwu- oraz trójlekowych schematach leczenia.</p> <p>CANA w dawce 300 mg przynosi wyższą korzyść kliniczną niż CANA w dawce 100 mg w odniesieniu do redukcji HbA1c, masy ciała oraz ciśnienia skurczowego krwi.</p> <p>Wyniki długookresowych obserwacji do 104 tygodnia wskazują, iż efekty kliniczne związane z przyjmowaniem CANA są trwałe.</p> <p>CANA prowadzi do redukcji masy ciała oraz ciśnienia skurczowego krwi, co może przynieść korzystne efekty kliniczne u chorych z T2DM.</p> <p>Liczba epidodów hipoglikemii u osób leczonych CANA jest niewielka, a ryzyko ich zdarzeń jest znacznie niższe w porównaniu z SU</p> <p>CANA jest lekiem dobrze tolerowanym, nie zwiększającym ryzyka działań niepożądanych względem PLC. CANA zwiększa ryzyko zakażeń dróg moczowo-płciowych ogółem, przy czym dotyczyły one głównie zdarzeń o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu</p>

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Uwzględnione interwencje i komparatory	OI [tyg.]	N chorych	Liczba badań	Główne wnioski
Baker 2014 [97]	Metaanaliza względem komparatorów (łącznie)/ metaregresja (ocena wpływu dawki CANA na redukcję ciśnienia skurczowego krwi)	Ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w zależności od dawki oraz ocena mechanizmu zachodzących zmian	MEDLINE, SCOPUS, Web of Science (25.06.2013/ doszukanie 01.10.2013)	Interwencje: CANA, DAPA, EMPA, IPRA, REMO (bez względu na schemat leczenia) Komparatory: PLC, MET, SITA, SU	2–52	12 960	27 RCT (w 9 dla CANA)	CANA, podobnie jak pozostałe leki z grupy inhibitorów SGLT-2, w porównaniu z PLC oraz innych OADs (analiza łączna) znacząco statystycznie obniża zarówno ciśnienie skurczowe (WMD = -4,38 [-5,08; -3,69]), jak i rozkurczowe krwi (WMD = -2,02 [-2,48; -1,56]). Efekt ten w przypadku CANA wzrasta wraz z dawką preparatu (p=0,008), czego nie raportuje się w przypadku pozostałych leków. U pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 obserwuje się statystycznie podwyższoną wartość hematokrytu oraz istotny statystycznie spadek masy ciała. Nie zaobserwowano wpływu leków z tej grupy na nadciśnienie ortostaticzne.
Clar 2012 [94]	Metaanaliza (dotyczy tylko porównania DAPA vs PLC)/ opis jakościowy	Ocena efektywności klinicznej leków z grupy inhibitorów SGLT-2	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Science Citation Index, Strony internetowe agencji EMA, FDA, NHS; ClinicalTrials.gov ISRCTNs; Strony internetowe towarzystw: ADA, EASD (lipiec 2012)	Interwencje: CANA, DAPA (dodane do OADs) Komparatory: PLC, MET, SITA, SU	12–52	3849	8 RCTs (w 1 dla CANA)	Inhibitory SGLT-2 są skuteczne pod względem obniżenia poziomu HbA1c u pacjentów z T2DM. CANA dodana do MET już po 12 tygodniach stosowania prowadzi do dawkozależnej redukcji poziomu HbA1c w zakresie od -0,7% do -0,95%. U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, przy czym zakażenia te są łagodne i ustępują, odpowiednio leczone.

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Uwzględnione interwencje i komparatory	OI [tyg.]	N chorych	Liczba badań	Główne wnioski
Musso 2011 [95]	Metaanaliza / opis jakościowy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w leczeniu T2DM	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov Strony internetowe towarzystw: ADA, EASD (grudzień 2010)	DAPA, CANA, EMPA, LX4211, PLC, stosowane w dowolnym schemacie terapeutycznym	2–48	4063	13 (w 2 dla CANA)	Inhibitory SGLT-2 są bezpieczne i skuteczne w leczeniu T2DM, przy czym stopień obniżenia HbA1c oraz FPG nie jest liniowo zależny od dawki leku. Dodatkowo inhibitory SGLT-2 wpływają na umiarkowane obniżenie BMI pacjenta, niezależnie od przyjmowanych kointerwencji. U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, przy czym zakażenia te są łagodne i ustępują leczone.
Nigro 2013 [98]	Opis jakościowy	Zestawienie dostępnych dowodów naukowych dotyczących CANA i próba umiejscowienia jej w aktualnych standardach leczenia T2DM	MEDLINE (15.07.2013) Web of Science (15.07.2013), Clinical Trials (15.07.2013)	CANA, PLC, SITA, SU stosowane w monoterapii lub w terapii dodanej do dwu lub trójlekowej terapii (OAD lub insulina)	12–52	4608	7 (w 7 dla CANA)	CANA jest porównywalna do leków doustnych stosowanych jako druga linia leczenia pod względem efektywności, jednak ograniczeniem do jej stosowania jest cena oraz brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa. U pacjentów przyjmujących CANA obserwuje się znaczącą poprawę parametrów takich jak: HbA1c, SBP, masa ciała.
Vasilakou 2013 [96]	Metaanaliza / opis jakościowy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w leczeniu T2DM	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Strony internetowe towarzystw: ADA, EASD, IDF, AACE Strony internetowe agencji FDA, EMA; ClinicalTrials.gov (kwiecień 2013)	DAPA, CANA, IPRA, EMPA, LUSE, REMO, TOFO, ERTU MET, SITA, SU, PLC stosowane w monoterapii lub w terapii dodanej do dwu- lub trójlekowej terapii (OAD lub insulina)	2–78	11 232	49 (w 12 dla CANA)	Inhibitory SGLT2 wydają się być skuteczną terapią w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM. Mogą wpływać na poprawę krótkoterminowych punktów końcowych, takich jak: redukcja HbA1c, redukcja wagi ciała czy obniżenie SBP. U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest zbliżone do innych terapii. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT2 na długoterminowe rezultaty, rozwój powikłań typowych dla cukrzycy oraz bezpieczeństwo.

EMPA – empagliflozyna; ERTU - ertugliflozyna; IPRA - iveragliflozyna; LUSE - luseogliflozyna; REMO – remogliflozyna; TOFO – tofogliflozyna;
a) W jednym z badań pacjenci przyjmowali dodatkowo INS, w tym 50% nie przyjmowało żadnego OAD.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

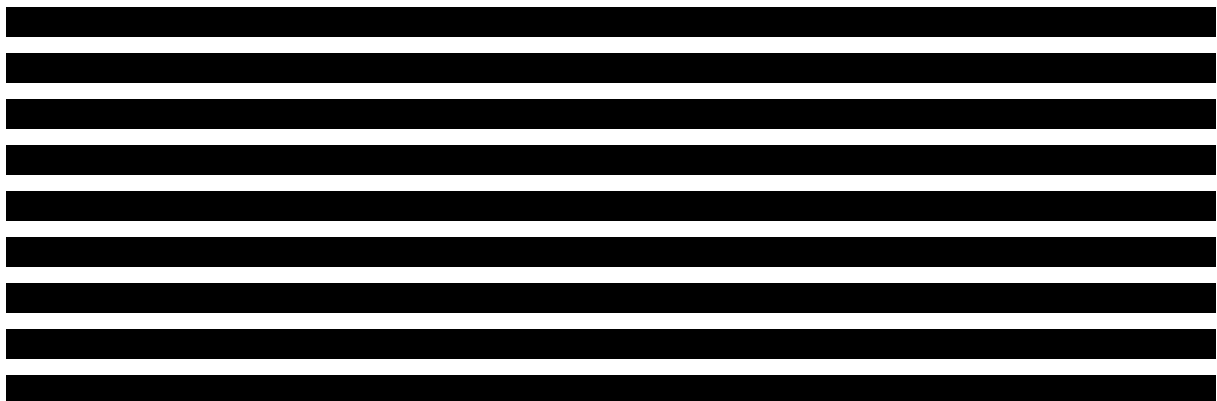
9.1. Efektywność kliniczna terapii dwulekowej w skojarzeniu z MET

Włączenie CANA w ramach intensyfikacji terapii MET w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia pozwala uzyskać znaczącą poprawę wyrównania glikemicznego, wyrażonego niższym poziomem HbA1c, zwiększeniem liczby chorych uzyskujących cele terapeutyczne, a także lepszą kontrolą glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej (Tabela 65).

W terapii dwulekowej zastosowanie CANA zamiast SU pozwala uzyskać lepszą kontrolę glikemii na czczo, większą redukcję masy ciała oraz wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem, jednocześnie zapewniając porównywalną (CANA 100) lub większą (CANA 300) redukcję HbA1c (Tabela 65). CANA w porównaniu z SITA zapewnia lepszą kontrolę glikemii na czczo, większą redukcję masy ciała oraz SBP, przy zbliżonym (CANA 100) lub większym (CANA 300) poziomie redukcji HbA1c. Ponadto stosowanie zarówno CANA, jak i SITA, związane było z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii objawowej, natomiast hipoglikemia ciężka występowała sporadycznie (Tabela 65).

9.2. Efektywność kliniczna terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU

W badaniu RCT wykazano, że dodanie CANA do terapii złożonej z MET i SU przyczynia się do lepszej kontroli glikemii, wyrażonej zarówno zmniejszeniem HbA1c, jak również glikemii na czczo, glikemii poposiłkowej, a ponadto pozwala uzyskać redukcję masy ciała oraz SBP – przy niewielkim wzroście ryzyka hipoglikemii ogółem, natomiast bez wzrostu ryzyka hipoglikemii ciężkiej. Jednocześnie w porównaniu bezpośrednim wykazano przewagę CANA 300 nad SITA pod względem redukcji HbA1c, glikemii na czczo, masy ciała oraz SBP, przy porównywalnym ryzyku hipoglikemii ogółem (Tabela 65).



[REDACTED]

9.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.4. Działania niepożądane

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że CANA bez względu na terapię podstawową oraz dawkę zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji grzybiczych narządów płciowych zarówno względem PLC, jak również w porównaniu z komparatorami (SU, SITA). Zaobserwowane zdarzenia związane z zakażeniami grzybiczymi mają jednak na ogół łagodny charakter i ustępują w wyniku leczenia. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy CANA a komparatorami (PLC, SITA, SU) odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich, jak również prowadzących do utraty z badania.

[Redacted]	[Redacted]														
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

10. OGRANICZENIA

Podczas opracowywania analizy klinicznej napotkano następujące ograniczenia, które należy uwzględnić w trakcie interpretacji wyników oraz wniosków niniejszego opracowania:

1. Dane pozwalające na bezpośrednie porównanie CANA z wymaganymi komparatorami dostępne były wyłącznie w populacji osób po niepowodzeniu monoterapii MET. Z kolei w populacji po niepowodzeniu leczenia MET+SU nie odnaleziono badań porównujących CANA z insulinoterapią prostą, stanowiącą główny komparator w warunkach polskich, stąd konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego w tej grupie chorych.
2. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii ogółem posiadają ograniczoną wartość merytoryczną z uwagi na ich niską precyzję, co wynikało najprawdopodobniej z różnic w odniesieniu do definicji, a tym samym częstości raportowania hipoglikemii ogółem pomiędzy włączonymi badaniami.
3. W ramach przeszukania systematycznego badań do porównania pośredniego nie odnaleziono wiarygodnych dowodów dla NPH będącej głównym komparatorem dla CANA w terapii trójlekowej, stąd porównanie CANA z insulinoterapią prostą przeprowadzono w oparciu o wyniki badań oceniających IGlAR. Podejście takie ma charakter konserwatywny (faworyzuje NPH względem CANA), gdyż skuteczność IGlAR pod względem kontroli glikemii jest co najmniej równa skuteczności NPH, natomiast rzadziej powoduje epizody hipoglikemii.

4. [REDACTED]

5. [REDACTED]

11. DYSKUSJA

[Redacted text block containing the main body of the discussion section, consisting of multiple paragraphs of blacked-out content.]



Wyniki dotyczące ocenianej interwencji w terapii trójlekowej dodanej do MET+SU pozwoliły na bezpośrednie wnioskowanie, iż CANA posiada wyższą skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii, a także redukcji masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii. Wykazano również przewagę CANA w dawce 300 mg/dobę w porównaniu z intensyfikacją leczenia poprzez włączenie SITA do dotychczasowego leczenia schematem SU+MET wyrażoną większą redukcją poziomu HbA1c, lepszą kontrolą glikemii na czczo oraz wyższym prawdopodobieństwem uzyskania docelowej kontroli glikemii, a także lepszym wpływem na masę ciała oraz ciśnienie tętnicze krwi. Nie odnaleziono natomiast badań porównujących w sposób bezpośredni CANA z insulinoterapią prostą u chorych przyjmujących dotąd MET+SU, w związku z czym wnioskowanie odnośnie względnej efektywności wymienionych opcji możliwe było jedynie w oparciu o wyniki porównania pośredniego. W tym celu do analizy włączono 8 dodatkowych badań, w których oceniano kontrole glikemii u chorych leczonych MET+SU i dodatkowo przyjmujących: PLC (6 badań), EXE (3 badania), LIR (1 badanie), SAX (1 badanie), SITA (1 badanie), VLD (1 badanie) oraz insulinę glargine w ramach insulinoterapii prostej (2 badania). Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do MTC, w których w ramach insulinoterapii prostej stosowana była insulina NPH, dlatego też w porównaniu pośrednim efektywność insulinoterapii prostej uzyskano na podstawie danych pochodzących z prac oceniających IGLar. Uzyskane wyniki porównania CANA względem IGLar można traktować jako reprezentatywne również dla NPH, gdyż skuteczność IGLar w odniesieniu do

kontroli glikemii jest co najmniej równa skuteczności insuliny NPH, przy mniejszym ryzyku hipoglikemii. [101] W związku z tym uwzględnienie jedynie IGLar w ramach insulinoterapii prostej należy uznać za zasadne, gdyż stanowi podejście konserwatywne, faworyzujące insulinoterapię prostą względem CANA. W ramach porównania pośredniego przeprowadzono tzw. metaanalizę sieciową, która umożliwiała równoczesne porównanie wszystkich interwencji z wykorzystaniem informacji pochodzących z odnalezionych badań bez wymogu posiadania tzw. wspólnego komparatora. Porównanie pośrednie poprzedzone zostało wnikliwą analizą homogeniczności, której wyniki wskazały na zadowalający stopień jednorodności badań w obrębie metodyki prac, wyjściowego poziomu HbA1c, wieku pacjentów, czy stopnia zaawansowania choroby, w związku z czym można się spodziewać uzyskania wiarygodnych estymacji dotyczących względnej skuteczności ocenianych interwencji w odniesieniu do kontroli glikemii. Zaobserwowano natomiast pewne różnice pomiędzy populacjami badań w odniesieniu do średniej, wyjściowej masy ciała, a także w zakresie definicji epizodów hipoglikemii, co może stanowić czynnik zaburzający wyniki w odniesieniu do redukcji masy ciała w trakcie leczenia oraz ryzyka hipoglikemii.

[REDACTED]

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż CANA jest opcją o korzystnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC, jak również z aktywnymi komparatorami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, zdarzeń o ciężkim nasileniu, jak również prowadzących do utraty z badania. Ze względu na mechanizm działania prowadzący do zahamowanie reabsorpcji glukozy w kanalikach nerkowych objawiającego się cukromoczem, CANA bez względu na terapię podstawową oraz dawkę, zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji grzybiczych narządów płciowych zarówno względem PLC, jak również w porównaniu z komparatorami (SU, SITA). Zaobserwowane zdarzenia związane z zakażeniami grzybiczymi miały jednak na ogół łagodny lub umiarkowany charakter i ustępowały pod wpływem standardowego leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy przeprowadzonej na podstawie badań o najwyższej wiarygodności metodycznej wskazują, iż włączenie CANA do terapii OAD prowadzi do znamiennej poprawy wyrównania glikemii, redukcji masy ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi, a także przynosi dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu z dostępnymi w Polsce interwencjami alternatywnymi. CANA charakteryzuje się dobrym ogólnie profilem bezpieczeństwa, a działania niepożądane charakterystyczne dla mechanizmu działania tej grupy leków miały zazwyczaj łagodny przebieg i poddawały się leczeniu.

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 67.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.3.1	str. 46
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 16
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3	str. 28
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 4	str. 51
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2	str. 43
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	str. 109
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 4.2	str. 43
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2 i 17.4	str. 53 i 139
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.3	str. 73, 84, 68, 68
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5.2	str. 53
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 17.1	str. 134
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	str. 51
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 17.4	str. 139
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6	str. 68
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	str. 106
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

13. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. WHO | Diabetes. available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (20.5.2014).
3. ONZ. Resolution adopted by the General Assembly on 20 December 2006. 61/225. World Diabetes Day. available at: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/87/PDF/N0650787.pdf?OpenElement>.
4. IDF. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013*.
5. Główny Urząd Statystyczny. (2011) Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. available at: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie-opieka-spoeczna/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
6. Główny Urząd Statystyczny. (2012) Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r. available at: http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2011.pdf.
7. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. (2006) Badanie PolDiab, Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):
8. Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. (2012) The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Diabetologia Kliniczna* 1(1):3–11.
9. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. AOTM.
10. Poznańska A, Wojtyniak B, Seroka W. (2011) Najważniejsze przyczyny zgonów Polaków w 2030 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. (65):483–489.
11. Pac A, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyska M, Florek M. (2013) Chronic diseases and mortality in a prospective Krakow elderly cohort. Findings from 25-year observation. *European Geriatric Medicine* 4:S121.
12. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. (2013) Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 36(Supplement_2):S127–S138.
13. Górska-Ciebiada M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J. (2010) Leki działające na układ inkretynowy w terapii cukrzycy typu 2. *Geriatrics* (4):274–278.
14. Sieradzki J. (2000) Otyłość a cukrzyca. *Przewodnik Lekarza* (7):90–97.
15. Del Prato S. (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet. Med.* 26(12):1185–1192.
16. WHO :: Global Database on Body Mass Index. available at: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> (27.5.2014).
17. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. (2001) Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch. Intern. Med.* 161(13):1581–1586.
18. Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Michałajko M, Jankowski M, Strzeszyński L, Sieradzki J, Czupryniak L, ARETAEUS2 Study Group. (2013) Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of short duration: results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Pol. Arch. Med. Wewn.*
19. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2014) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. 3(Supl. A):
20. Filipek B. (2009) Postępy farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Terapia i leki*. 65(6):425–438.
21. Czupryniak L (ed). (2013) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. PDT available at: http://www.cukrzyca.info.pl/content/download/5837/86542/file/Suplement_A_DK_2013.pdf.
22. Skupień J, Klupa T, Małecki MT. (2006) Podłoże genetyczne cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 7(2):67–77.
23. American Diabetes Association. (2012) Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care* 36(Supplement_1):S11–S66.
24. Ejma M. (2010) Neurologiczne powikłania cukrzycy. *Polski Przegląd Neurologiczny* 6(4):179–189.
25. Czech A. (2009) Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przewodnik Lekarza* (1):14–21.
26. Kapica-Topczewska K, Snarska K, Bachórzewska-Gajewska H, Drozdowski W. Powikłania neurologiczne cukrzycy. *Terapia* 236(3):56–61.
27. Korzon-Burakowska A. (2007) Zespół stopy cukrzycowej - patogeneza i praktyczne aspekty postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 4(2):93–98.
28. "Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce". Raport Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego opracowany na zlecenie firmy Novo Nordisk. available at: http://pharmaclub.nazwa.pl/pfed/pliki/RAPORT_Cukrzyca_Sytuacja_w_Polsce.pdf.

29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
30. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, et al. (2012) Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 55(3):636–643.
31. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. available at: <http://www.uj.edu.pl/documents/20028879/65bbb5e-97c5-474f-97ba-0fa3f5be52cf>.
32. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, et al. (2013) AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 19(2):327–336.
33. (2013) Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 37(suppl. 1):A1–A16, S1–S216.
34. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2012) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 35(6):1364–1379.
35. (2013) ChPL Invokana (kanagliflozyna). EMA available at: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127004/anx_127004_pl.pdf.
36. Lekinfo24.pl | Strona główna. available at: <http://www.lekinfo24.pl/> (2.12.2013).
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP available at: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>.
38. (2013) Leki w Polsce. available at: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (13.12.2013).
39. (2013) ChPL Forxiga (dapagliflozyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
40. (2007) ChPL Glipizide BP (glipizyd). URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/GlipizideBP.pdf>.
41. (2011) ChPL Diaril (glimepiryd). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/Diaril_1.pdf.
42. (2008) ChPL Glurenorm (glikwidon). Boehringer Ingelheim available at: http://www.boehringer-ingelheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/Glurenorm_tabletki_30mg_SPC.pdf.
43. ChPL Gliclada (gliklazyd). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/GLICLADA_30.pdf.
44. (2008) ChPL Diabrezide (gliklazyd). URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Diabrezide80tabl.pdf>.
45. (2013) ChPL Byetta (eksenatyd). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf.
46. (2013) ChPL Victoza (liraglutyd). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
47. (2013) ChPL Lyxumia (liksysenatyd). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
48. (2013) ChPL Trajenta (linagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.
49. (2013) ChPL Onglyza (saksagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf.
50. (2013) ChPL Januvia (sitagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.
51. (2013) ChPL Xelavia (sitagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf.
52. (2013) ChPL Galvus (wildagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.

53. (2013) ChPL Insulatard (insuliny NPH). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf.
54. (2013) ChPL Lantus (insulina glargine). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf.
55. (2012) ChPL Levemir (insulina detemir). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf.
56. (2013) ChPL Tresiba (insulina degludec). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf.
57. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17(1):1–12.
58. The BUGS Project - DIC. available at: <http://www2.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/dicpage.shtml#q18> (14.4.2014).
59. Ades A, Welton N, Lu G. (2007) Introduction to Mixed Treatment Comparisons.
60. Joffe D. (2013) ADA 2013: Canagliflozin Update. available at: http://www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&task=view&id=14806&Itemid=8 (11.12.2013).
61. Janssen Research & Development, LLC. The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106677?term=01106677&rank=1>.
62. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. (2013) Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 56(12):2582–2592.
63. EUnetHTA. (2014) Pilot assessment using the HTA Core Model (R) for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. available at: <http://www.eunetha.eu/news/second-pilot-rapid-assessment-canagliflozin-treatment-type-2-diabetes-mellitus-available> (28.5.2014).
64. EMA/374133/2013. Assesment report. Canagliflozin. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf.
65. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W, Canagliflozin DIA 2001 Study Group. (2012) Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(6):1232–1238.
66. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642278?term=00642278&rank=1>.
67. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. (2013) Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 382(9896):941–950.
68. Janssen Research & Development, LLC. CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968812?term=00968812&rank=1>.
69. Langslet G, Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Xie J, Balis D, Millington D, Vercruysee F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin demonstrates durable glycaemic improvements over 104 weeks compared with glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin.
70. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysee F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. (2013) Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract.* 67(12):1267–1282.
71. Janssen. The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea). available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01106625?term=NCT01106625&rank=1§=X43015>.
72. Wilding J, Mathieu C, Deng L, Black S, Vercruysee F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea.

73. Vercruysee F, Charpentier G, Wilding J, Hollander P, Gonzalez G, Mathieu C, Usiskin K, Vijapurkar U, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea over 52 weeks.
74. Janssen Research & Development. A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01381900?term=NCT01381900&rank=1>.
75. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. (2013) Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 36(9):2508–2515.
76. Janssen. The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01137812?term=nct01137812&rank=1>.
77. Schernthaner G, Gross JL, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea.
78. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. (2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Care* 28(5):1083–1091.
79. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, Glass LC. (2010) Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 123(5):468.e9–17.
80. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, GWAA Study Group. (2005) Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 143(8):559–569.
81. Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Rogalska D, Nowakowski A, GWAA Polish Study Group. (2013) Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland - subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. *Endokrynol Pol* 64(5):375–382.
82. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R, Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. (2009) Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52(10):2046–2055.
83. Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Montanaro M, Fisher SA. (2013) A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.*
84. Moses RG. Saxagliptin Triple Oral Therapy. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128153?term=NCT01128153&rank=1>.
85. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, Sitagliptin Study 035 Group. (2007) Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9(5):733–745.
86. Merck Sharp & Dohme Corp. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076075?term=NCT01076075&rank=1>.
87. Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. (2013) Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.*
88. A multi-center, randomised, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes. Novartis.
89. MEDICATION GUIDE INVOKANA™. FDA available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM346637.pdf>.
90. List of medicinal products under additional monitoring. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf.
91. European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Medicines under additional monitoring. available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp (15.5.2014).
92. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. (2014) Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin.*
93. Usiskin K, Nicolle L, Capuano G, Fung A, Meininger G. Urinary tract infection with canagliflozin in subject with type 2 diabetes mellitus.

94. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. (2012) Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2(5):
95. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. (2012) A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann. Med.* 44(4):375–393.
96. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. (2013) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 159(4):262–274.
97. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. (2014) Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.*
98. Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. (2013) Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 47(10):1301–1311.
99. Wojciechowski P, Małowicka M, Mucha E, Ryś P. (2014) Perspektywy finansowania kanagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM). HTA Consulting.
100. (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
101. Wojciechowski P, Rys P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Syta A, Lis J, Malecki MT. (2013) Clinical efficacy and safety of insulin glargine as compared to other insulin preparations in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 56:S419–S419.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	15
Tabela 2.	Międzynarodowa klasyfikacja masy ciała	19
Tabela 3.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii kanagliflozyną [35]	29
Tabela 4.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii dapagliflozyną [39]	30
Tabela 5.	Dawkowanie i sposób podawania pochodnych sulfonilomocznika	31
Tabela 6.	Pochodne sulfonilomocznika dopuszczone do obrotu w Polsce [38].....	31
Tabela 7.	Dawkowanie i sposób podawania preparatów z grupy agonistów GLP-1 dostępnych w Polsce	34
Tabela 8.	Zestawienie działań niepożądanych dla antagonistów GLP-1 dostępnych w Polsce	35
Tabela 9.	Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4.....	38
Tabela 10.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	46
Tabela 11.	Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach H2H dla CANA dodanej do MET	54
Tabela 12.	Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach H2H dla CANA dodanej do MET + SU	56
Tabela 13.	Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach dla leków z grupy agonistów GLP-1	58
Tabela 14.	Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach dla leków z grupy inhibitorów DPP-4	59
Tabela 15.	Zestawienie porównań włączonych do podstawowej analizy klinicznej.....	60
Tabela 16.	Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie metodyki.....	61
Tabela 17.	Dawkowanie interwencji w badaniach włączonych do analizy.....	65
Tabela 18.	Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach zakwalifikowanych do MTC.....	66
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii.....	68
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do docelowego HbA1c	69
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	69
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP.....	69
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii.....	70
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	71
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii.....	73
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do docelowego HbA1c	74
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	74
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP.....	75
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii.....	75
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	76
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii.....	78
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do docelowego HbA1c	78
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	79
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP.....	79

Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii.....	80
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	81
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do kontroli glikemii.....	84
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do docelowego HbA1c	85
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	85
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP.....	86
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii.....	86
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	87
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do kontroli glikemii.....	90
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do docelowego HbA1c	90
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	90
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hipoglikemii	91
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs PLC w terapii dodanej do MET ± SU w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	91
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do kontroli glikemii.....	92
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do docelowego HbA1c	92
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	93
Tabela 51.	Zmiana SBP dla porównania CANA vs SITA w terapii trójlekowej dodanej do MET + SU	93
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii.....	94
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	94
Tabela 54.	Wyniki porównania pośredniego CANA + SU + MET w odniesieniu do zmiany HbA1c [%]	96
Tabela 55.	Wyniki porównania pośredniego CANA + SU + MET w odniesieniu do odsetka pacjentów osiagających HbA1c < 7%	97
Tabela 56.	Wyniki porównania pośredniego CANA + SU + MET w odniesieniu do zmiany FPG [mmol/l]	99
Tabela 57.	Wyniki porównania pośredniego CANA + MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała [kg]	100
Tabela 58.	Wyniki porównania pośredniego CANA+ MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP	101
Tabela 59.	Wyniki porównania pośredniego CANA + MET + SU w odniesieniu do epizodów hipoglikemii ogółem.....	102
Tabela 60.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w podgrupie pacjentów otyłych z niewyrównaną glikemią	103
Tabela 61.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania CANA vs SITA w terapii dodanej do MET + SU w podgrupie pacjentów otyłych z niewyrównaną glikemią	104
Tabela 62.	Częstość występowania zakażeń grzybiczych narządów płciowych	107
Tabela 63.	Ryzyko występowania zakażeń dróg moczowych	108
Tabela 64.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	111
Tabela 65.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla terapii dwulekowej – porównanie bezpośrednie.....	116
Tabela 66.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla terapii trójlekowej – porównanie pośrednie	117

Tabela 67.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne	123
Tabela 68.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed)	134
Tabela 69.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane.....	135
Tabela 70.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE	136
Tabela 71.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 03.04.2014 r.).....	136
Tabela 72.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych ADA i EASD (data przeszukania 03.04.2014 r.).....	137
Tabela 73.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	138
Tabela 74.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	138
Tabela 75.	Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do opracowania.....	139
Tabela 76.	Metodyka badań RCT włączonych do analizy klinicznej	142
Tabela 77.	Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do opracowania.....	144
Tabela 78.	Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do opracowania.....	146
Tabela 79.	. Opis i ocena wiarygodności badań włączonych do opracowania	149
Tabela 80.	Definicja punktów końcowych w badaniach w schemacie trójlekowym włączonych do analizy MTC	152
Tabela 81.	Definicja punktów końcowych dotyczących epizodów hipoglikemii w badaniach oceniających kanagliflozynę w terapii dwulekowej	154
Tabela 82.	Dane wejściowe do analizy MTC dla zmiany HbA1c.....	158
Tabela 83.	Dane wejściowe do analizy MTC dla docelowej poziomu HbA1c < 7%.....	158
Tabela 84.	Dane wejściowe do analizy MTC dla zmiany FPG	159
Tabela 85.	Dane wejściowe do analizy MTC dla zmiany masy ciała [kg]	160
Tabela 86.	Dane wejściowe do analizy MTC dla zmiany SBP	160
Tabela 87.	Dane wejściowe do analizy MTC dla ryzyka wystąpienia hipoglikemii	161
Tabela 88.	Wyniki porównania pośredniego CANA + SU + MET w odniesieniu do zmiany HbA1c [%]	161
Tabela 89.	Wyniki porównania pośredniego CANA + SU + MET w odniesieniu do odsetka pacjentów osiagających HbA1c < 7%	162
Tabela 90.	Wyniki porównania pośredniego CANA + SU + MET w odniesieniu do zmiany FPG [mmol/l]	162
Tabela 91.	Wyniki porównania pośredniego CANA + MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała [kg]	162
Tabela 92.	Wyniki porównania pośredniego CANA + MET + SU w odniesieniu do zmiany BMI [kg / m ²].....	163
Tabela 93.	Wyniki porównania pośredniego CANA + MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP [mmHg]	163
Tabela 94.	Wyniki porównania pośredniego CANA + MET + SU w odniesieniu do epizodów hipoglikemii ogółem.....	163
Tabela 95.	Badania kliniczne w toku dla Kanagliflozyny zidentyfikowane na stronie. ClinicalTrials.gov	165

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Liczba osób chorych na cukrzycę w Polsce. Prognozowane dane na lata 2013 i 2035 [4]	17
Wykres 2.	Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie wyjściowego poziomu HbA1c	63
Wykres 3.	Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie wyjściowej wartości BMI	63
Wykres 4.	Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie czasu trwania T2DM.....	64
Wykres 5.	Ocena homogeniczności badań włączonych do MTC w zakresie średniego wieku pacjentów	64

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań.....	52
Rysunek 2. Sieć połączeń w analizie MTC dla zmiany HbA1c [%] w terapii dodanej do MET + SU	96
Rysunek 3. Sieć połączeń w analizie MTC dla docelowego poziomu HbA1c < 7% w terapii dodanej do MET + SU	97
Rysunek 4. Sieć połączeń w analizie MTC dla zmiany FPG w terapii dodanej do MET + SU.....	98
Rysunek 5. Sieć połączeń w analizie MTC dla zmiany masy ciała w terapii dodanej do MET + SU	100
Rysunek 6. Sieć połączeń w analizie MTC dla zmiany SBP w terapii dodanej do MET + SU.....	101
Rysunek 7. Sieć połączeń w analizie MTC dla ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii	102

17. ANEKS

17.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 68.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	„Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus”	6677
2.	(T2DM OR NIDDM)	89 662
3.	„type 2” OR „type-2” OR „type II” OR „type-II”	261 272
4.	„non insulin dependent” OR (noninsulin* AND depend*) OR „non-insulin dependent” OR „non insulin-dependent” OR noninsulin-dependent OR non-insulin-dependent OR non-insulin-dependent	11 866
5.	slow OR stabl*	545 139
6.	((3 OR 4 OR 5) AND diabet*)	49 598
7.	((adult* or late or matur*) AND onset) AND diabet*)	11 520
8.	#1 OR #2 OR #6 OR #7	136 905
9.	glargine OR insulin glargine OR Iglar OR Lantus OR „A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin” OR HOE 901 OR HOE-901 OR HOE901 OR (long-acting OR long acting) AND (analog OR analogs OR analogue OR analogues)	6372
10.	detemir OR insulin detemir OR levemir OR „NN-304” OR „NN304” OR IDet	753
11.	„insulin aspart” OR „B28-Asp-insulin” OR B28Asp OR Asp(B28) OR „aspart insulin” OR „insulin B28Asp” OR NovoLog OR „NovoMix 30” OR „BIAsp 30” OR „biphasic insulin aspart 30” OR „biphasic insulin aspart 30:70” OR BIAsp30 OR NovoRapid OR „insulin, aspartic acid(B28)-” OR (insulin and aspart) OR „biphasic insulin” OR „biphasic insulins” OR „premixed insulins”	1197
12.	Incretins OR (Insulin AND (secretagogue OR secretagogues)) OR (incretin OR incretins)	10 325
13.	dapagliflozin Or canagliflozin OR ((sodium-glucose OR sodium glucose) AND (cotransporter 2 OR co-transporter 2)) OR (SGLT2 or SGLT-2 OR Dapagliflozin OR Canagliflozin)	1078
14.	dipeptidyl peptidase IV Inhibitor OR (dipeptidyl AND (peptidase-4 OR peptidase 4 OR peptidase IV)) OR (Dipeptidylpeptidase-4 OR Dipeptidylpeptidase 4 OR Dipeptidylpeptidase-IV OR Dipeptidylpeptidase IV OR DPP-4 OR DPP4 OR DPP 4 OR DPP IV OR DPP-IV OR DDPIV OR gliptin* OR vildagliptin OR sitagliptin OR saxagliptin OR linagliptin)	6410
15.	glucagon like peptide 1 receptor agonist OR exendin 4 OR liraglutide OR ((glucagon-like OR glucagon like) AND (peptide-1 OR peptide 1)) OR (GLP-1 OR GLP1 OR GLP 1 OR Exenatide OR Liraglutide)	9501
16.	„Isophane Insulin” OR „Isophane Insulin” OR „NPH Insulin” OR „Protamine Hagedorn Insulin” OR „Neutral Protamine Hagedorn Insulin” OR „Insulin Protamine Zinc” OR „Protamine Zinc Insulin”	1494
17.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	26 836
18.	(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR (randomized or randomised OR placebo OR randomly) OR trial) NOT (animal NOT human)	1 146 144
19.	#8 AND #17 AND #18	2423
20.	(review OR editorial OR letter OR book OR “conference review” OR note OR “short survey”) OR “practice guidelines” OR “meta analysis” OR “cost benefit analysis” OR “phase 1 clinical trial” OR “case study” OR “abstract report” OR letter OR „case report OR „case-reports” OR “case report”	272 693

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
21.	#19 NOT #20	2418
Data ostatniego przeszukania: 11.03.2014		

Tabela 69.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	„Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus”	2537
2.	(T2DM OR NIDDM)	1761
3.	„type 2” OR „type-2” OR „type II” OR „type-II”	15 315
4.	„non insulin dependent” OR (noninsulin* AND depend*) OR „non-insulin dependent” OR „non insulin-dependent” OR noninsulin-dependent OR non-insulin-dependent OR non-insulin-dependent	3225
5.	slow OR stabl*	31 907
6.	((3 OR 4 OR 5) AND diabet*)	15 515
7.	((adult* OR late OR matur*) AND onset) AND diabet*)	1 697
8.	#1 OR #2 OR #6 OR# 7	15 009
9.	glargine OR insulin glargine OR Iglar OR Lantus OR „A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin” OR HOE 901 OR HOE-901 OR HOE901 OR (long-acting OR long acting) AND (analog OR analogs OR analogue OR analogues)	2433
10.	detemir OR insulin detemir OR levemir OR „NN-304” OR „NN304” OR IDet	198
11.	„insulin aspart” OR „B28-Asp-insulin” OR B28Asp OR Asp(B28) OR „aspart insulin” OR „insulin B28Asp” OR NovoLog OR „NovoMix 30” OR „BIAsp 30” OR „biphasic insulin aspart 30” OR „biphasic insulin aspart 30:70” OR BIAsp30 OR NovoRapid OR „insulin, aspartic acid(B28)-” OR (insulin and aspart) OR „biphasic insulin” OR „biphasic insulins” OR „premixed insulins”	404
12.	Incretins OR (Insulin AND (secretagogue or secretagogues)) OR (incretin or incretins)	395
13.	dapagliflozin OR canagliflozin OR ((sodium-glucose OR sodium glucose) AND (cotransporter 2 OR co-transporter 2)) OR (SGLT2 OR SGLT-2 OR Dapagliflozin OR Canagliflozin)	98
14.	dipeptidyl peptidase IV inhibitor OR (dipeptidyl AND (peptidase-4 OR peptidase 4 OR peptidase IV)) OR (Dipeptidylpeptidase-4 OR Dipeptidylpeptidase 4 OR Dipeptidylpeptidase-IV OR Dipeptidylpeptidase IV OR DPP-4 OR DPP4 OR DPP 4 OR DPP IV OR DPP-IV OR DDPIV OR gliptin* OR vildagliptin OR sitagliptin OR saxagliptin OR linagliptin)	622
15.	glucagon like peptide 1 receptor agonist OR exendin 4 OR liraglutide OR ((glucagon-like OR glucagon like) AND (peptide-1 OR peptide 1)) OR (GLP-1 OR GLP1 OR GLP 1 OR Exenatide OR Liraglutide)	807
16.	„Isophane Insulin” OR „Isophane Insulin” OR „NPH Insulin” OR „Protamine Hagedorn Insulin” OR „Neutral Protamine Hagedorn Insulin” OR „Insulin Protamine Zinc” OR „Protamine Zinc Insulin”	464
17.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4372
18.	(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR (randomized OR randomised OR placebo OR randomly) OR trial) NOT (animal NOT human)	2395
19.	#8 AND #17 AND #18	1395
Data ostatniego przeszukania: 11.03.2014		

Tabela 70.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	„Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus”	116 730
2.	(T2DM OR NIDDM)	118 750
3.	„type 2” OR „type-2” OR „type II” OR „type-II”	211 683
4.	„non insulin dependent” OR (noninsulin* NEAR/2 depend*) OR „non-insulin dependent” OR „non insulin-dependent” OR noninsulin-dependent OR non-insulin-dependent OR non-insulin-dependent	119 526
5.	slow OR stabil*	539 721
6.	((3 OR 4 OR 5) AND diabet*)	159 873
7.	((adult* OR late OR matur*) AND onset) AND diabet*)	15 853
8.	#1 OR #2 OR #6 OR #7	171 149
9.	glargine OR insulin glargine OR Iglar OR Lantus OR „A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin” OR HOE 901 OR HOE-901 OR HOE901 OR (long-acting OR long acting) AND (analog OR analogs OR analogue OR analogues)	264 864
10.	detemir OR insulin detemir OR levemir OR „NN-304” OR „NN304” OR IDet	2480
11.	„insulin aspart” OR „B28-Asp-insulin” OR B28Asp OR AspB28 OR „aspart insulin” OR „insulin B28Asp” OR NovoLog OR „NovoMix 30” OR „BIAsp 30” OR „biphasic insulin aspart 30” OR „biphasic insulin aspart 30:70” OR BIAsp30 OR NovoRapid OR „insulin, aspartic acid(B28)-” OR (insulin and aspart) OR „biphasic insulin” OR „biphasic insulins” OR „premixed insulins”	3630
12.	Incretins OR (Insulin AND (secretagogue OR secretagogues)) OR (incretin or incretins)	4344
13.	dapagliflozin OR canagliflozin OR ((sodium-glucose OR sodium glucose) AND (cotransporter 2 OR co-transporter 2)) OR (SGLT2 OR SGLT-2 OR Dapagliflozin OR Canagliflozin)	1171
14.	dipeptidyl peptidase IV Inhibitor OR (dipeptidyl AND (peptidase-4 OR peptidase 4 OR peptidase IV)) OR (Dipeptidylpeptidase-4 OR Dipeptidylpeptidase 4 OR Dipeptidylpeptidase-IV OR Dipeptidylpeptidase IV OR DPP-4 OR DPP4 OR DPP 4 OR DPP IV OR DPP-IV OR DDPIV OR gliptin* OR vildagliptin OR sitagliptin OR saxagliptin OR linagliptin)	8607
15.	glucagon like peptide 1 receptor agonist OR exendin 4 OR liraglutide OR ((glucagon-like OR glucagon like) AND (peptide-1 or peptide 1)) OR (GLP-1 OR GLP1 OR GLP 1 OR Exenatide OR Liraglutide)	15 711
16.	„Isophane Insulin” OR „Isophane Insulin” OR „NPH Insulin” OR „Protamine Hagedorn Insulin” OR „Neutral Protamine Hagedorn Insulin” OR „Insulin Protamine Zinc” OR „Protamine Zinc Insulin”	5910
17.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #17	364 746
18.	(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR (randomized OR randomised OR placebo OR randomly) OR trial) NOT (animal NOT human)	1 305 580
19.	#8 AND #17 AND #18	9826
20.	(review OR editorial OR letter OR book OR conference review OR note OR short survey) OR practice guidelines OR meta analysis OR cost benefit analysis OR phase 1 clinical trial OR case study OR abstract report OR letter OR „case report OR „case-reports” OR (case NEAR / 2 report*)”	2 617 637
21.	#19 NOT #20	9319
Data ostatniego przeszukania : 11.03.2014		

Tabela 71.
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 03.04.2014 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
Strony internetowe producentów leków			
Janssen	Kanagliflozyna	http://www.janssen.com/clinical-trials.html	1

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
Sanofi	Glimepiryd	http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results.aspx#para_11	8
	Glargine		67
Amylin	Eksenatyd	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	–
Novo Nordisk	Liraglutyd	Brak możliwości przeszukania strony	–
Novartis	Wildagliptyna	http://www.novctrd.com/	43
Astra Zeneca	Dapagliflozyna	http://www.astrazenecaclinicaltrials.com	20
	Saksagliptyna		16
Boehringer Ingelheim	Linagliptyna	http://trials.boehringer-ingelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview.html	27
Merck	Sitagliptyna	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	–

Tabela 72.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych ADA i EASD (data przeszukania 03.04.2014 r.)

Słowo kluczowe	ADA (2013)	EASD (2013)
Canagliflozin	18	12
Dapagliflozin	10	11
Exenatide	25	20
Liraglutide	13	32
Vildagliptin	6	12
Saxagliptin	8	6
Sitagliptin	14	25
Linagliptin	11	9
Glargine	20	36
NPH	0	12
biphasic	1	10
Sulfonylurea	8	17
Glipizyde	0	4
Glimeperide	0	13
Gliclazyd	0	5
Metformin	25	115

17.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 73.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

17.3. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 74
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

17.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 75.
Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do opracowania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CANA + MET		
CANTATA-D	1) T2DM; 2) wiek 18–80 lat; 3) HbA1c $\geq 7,0\%$ oraz $\leq 10,5\%$; 4) terapia stabilnymi dawkami MET (≥ 2000 mg/dzień lub ≥ 1500 mg/dzień w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez okres ≥ 8 tyg.; 5) FPG ≤ 15 mmol/l na 2 tyg. przed badaniem; 6) pomiar poziomu glukozy z opuszka palca na czczo $\geq 6,1$ mmol/l oraz < 15 mmol/l w 1 dniu leczenia.	1) powtarzające się FPG lub SMBG ≥ 15 mmol/l w okresie wstępnym; 2) historia T1DM; 3) choroby układu sercowo-naczyniowego (w tym mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja lub udar mózgu), w okresie 3 mies. przed skringiem; 4) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze 5) terapia agonistą receptora PPAR- γ , insuliną, innym inhibitorem SGLT-2, OAD innymi niż MET z/bez SU w okresie 12 tyg. poprzedzających skring; 6) eGFR < 55 ml/min/1,73m ² (lub < 60 ml/min/1,73m ² w przypadku niższej dawki MET); 6) stężenie kreatyniny ≥ 124 μ mol/l (kobiety) lub ≥ 155 μ mol/l (mężczyźni);
CANTATA-SU	1) T2DM; 2) wiek 18–80 lat; 3) HbA1c 7,0%–9,5%; 4) terapia stabilnymi dawkami MET (≥ 2000 mg/dzień lub ≥ 1500 mg/dzień w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez okres ≥ 10 tyg. 5) BMI ≥ 22 oraz ≤ 45 kg/m ² ; 6) FPG ≤ 15 mmol/l 2 tyg. przed badaniem; 6) monoterapia MET w momencie skringu.	1) > 1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed badaniem; 2) FPG lub SMBG ≥ 15 mmol/l w ≥ 2 pomiarach w okresie wstępnym; 3) eGFR < 55 ml/min/1,73m ² (lub < 60 ml/min/1,73m ² w przypadku niższej dawki MET); 4) stężenie kreatyniny ≥ 124 μ mol/l (kobiety) lub ≥ 155 μ mol/l (mężczyźni); 4) terapia TZD w okresie 16 tyg. przed skringiem; 5) historia kwasicy ketonowej lub T1DM; 6) pacjenci o wcześniejszej ekspozycji lub przeciwwskazaniu/podejrzeniu nadwrażliwości na kanagliflozynę, glimepiryd lub metforminę; 7) transplantacja trzustki lub komórek β ; 8) historia czynnej retinopatii cukrzycowej, dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy, pierwotny cukromocz nerkowy; 9) niewydolność nerek wymagająca leczenia immunosupresyjnego w ciągu 12 mies. przed skringiem lub historia dializy lub przeszczepu nerki.
Rosenstock 2012	1) T2DM trwająca ≥ 3 mies.; 2) wiek 18–65 lat; 3) HbA1c $\geq 7,0\%$ oraz $\leq 10,5\%$; 4) monoterapia stabilnymi dawkami MET (≥ 1500 mg/dzień) przez ≥ 3 mies.; 5) stabilna masa ciała; 6) BMI 25–45 kg/m ² (populacja azjatycka 24–45 kg/m ²); 7) stężenie kreatyniny $< 1,5$ mg/dl w przypadku mężczyzn oraz $< 1,4$ mg/dl u kobiet.	1) pacjenci o wcześniejszej ekspozycji lub przeciwwskazaniu/podejrzeniu nadwrażliwości na kanagliflozynę, 2) przeciwwskazaniu lub podejrzeniem nadwrażliwości na sitagliptynę i metforminę; 3) historia kwasicy ketonowej lub T1DM; 4) transplantacja komórek β lub zapalenia trzustki; 5) historia czynnej retinopatii cukrzycowej, dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy, pierwotny cukromocz nerkowy.
CANA + MET \pm SU		
NCT01381900	1) T2DM; 2) wiek 18–80 lat; 3) HbA1c $\geq 7,0\%$ oraz $\leq 10,5\%$; 4) suboptymalna kontrola glikemii z zastosowaniem MET lub MET + SU.	1) historia kwasicy ketonowej; 2) T1DM; 3) transplantacji trzustki lub komórek β ; 4) cukrzyca wtórna do zapalenia trzustki lub jej usunięcia; 5) powtarzające się FPG lub SMBG ≥ 15 mmol/l w okresie wstępnym; 6) epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania; 7) inne klinicznie istotne choroby w wywiadzie.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CANA + MET + SU		
CANTATA-D2	1) T2DM; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) terapia pochodnymi sulfonilomocznika w kombinacji z metforminą 4) HbA1c $\geq 7\%$ oraz $\leq 10,5\%$ przed fazą <i>run-in</i> .	1) FPG lub SMBG $\geq 16,7$ mmol/l w ≥ 2 pomiarach wykonanych w okresie wstępnym poprzedzającym randomizację; 2) historia T1DM; 3) choroby układu sercowo-naczyniowego; 4) niekontrolowane nadciśnienie; 5) leczenie agonistami PPAR- γ , insulinami, oraz inhibitorem SGLT-2 i OAD innymi niż badane preparaty w okresie 12 mies. poprzedzających skringing 6) eGER < 55 ml/min/1,73m ² (lub < 60 ml/min/1,73m ² w przypadku pacjentów przyjmujących niższe dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką); 9) poziom kreatyniny w surowicy ≥ 124 μ mol/l w przypadku mężczyzn oraz ≥ 115 μ mol/l u kobiet.
CANTATA-MSU	1) T2DM; 2) pacjenci leczeni metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w maksymalnych lub prawie maksymalnych efektywnych dawkach; 3) wiek ≥ 18 lat i ≤ 80 lat; 4) HbA1c $\geq 7\%$ oraz $\leq 10,5\%$	1) nawracający poziom FPG < 15 mmol/l w okresie poprzedzającym badanie; 2) historia kwasicy ketonowej lub T1DM; 3) transplantacja trzustki lub komórek β ; 4) cukrzyca wtórna rozwinięta w wyniku zapalenia trzustki lub jej usunięcia; 5) > 1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 mies. przed skringingiem; 6) eGFR < 55 ml/min/1,73m ² (lub < 60 ml/min/1,73m ² w przypadku pacjentów przyjmujących niższe dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką); 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 160 mmHg lub DBP ≥ 100 mmHg); 8) poziom kreatyniny w surowicy ≥ 124 μ mol/l w przypadku mężczyzn oraz ≥ 115 μ mol/l u kobiet; 9) terapia jakimkolwiek innym OAD niż MET i SU w okresie 12 tyg. poprzedzających skringing.
Pozostałe badania umożliwiające przeprowadzenia porównania MTC		
Apovian 2010	1) T2DM; 2) Wiek 18–75 lat; 3) Przyjmowanie przez min. 6 tyg. stabilnej dawki MET lub SU; 4) HbA1c 6,6–10,0%; 5) BMI 25–39,9 kg/m ² ; 6) Stabilna masa ciała (bez wahań $> 5\%$ w ciągu 6 mies. przed skringingiem).	1) Stosowanie egzogennej insuliny, inhibitorów α -glukozydazy, TZD, leków obniżających masę ciała w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) Słabo kontrolowane BP w ciągu 3 mies. przed badaniem; 3) Choroba serca w ciągu 3 lat przed skringingiem.
Heine 2005	1) T2DM; 2) 30-75 lat; 3) terapia maksymalną stabilną efektywną dawką MET i SU przed co najmniej 3 mies. przed skringingiem; 4) HbA1c od 7% do 10%; 5) BMI 25-45kg/m ² ; 6) $\leq 10\%$ zmiana masy ciała w okresie 3 mies. przed skringingiem.	1) pacjenci którzy zostali poddani zabiegowi, operacji lub uczestniczyli w badaniu klinicznym w przeciągu 30 dni przed skringingiem; 2) > 3 epizody ciężkich hipoglikemii w okresie 6 mies. przed badaniem; 3) terapii przeciwnowotworowa z powodu raka innego niż podstawowo-komórkowego lub płasko-komórkowego skóry. 4) choroby układu krążenia klasy III lub IV wg. NYHA; 5) stężenie kreatyniny > 135 μ mol/l (mężczyźni) i > 110 μ mol/l (kobiety) lub wyraźne objawy choroby wątroby; 6) pacjenci, którzy otrzymywali długoterminowe (≥ 2 tygodnie) ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami lub otrzymali taką terapię w ciągu 2 tygodni bezpośrednio przed skringingiem; 7) stosowanie leków wydawanych na receptę które wspomagają odchudzanie (w okresie 3 mies. poprzedzających skringing.); 8) terapia (≥ 2 tyg.) insulina, TZD, α -glukozydazami, meglitynidami w przeciągu 3, 4, 3 i 3 mies. przed skringingiem odpowiednio.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Hermansen 2007	1) T2DM; 2) wiek ≥ 18 oraz ≤ 75 lat; 3) monoterapia glimepidem lub terapia skojarzona z MET lub terapia co najwyżej trzema innymi OA; 4) pacjenci nie przyjmujący OAD przez 8 tyg. przed skringiem.	1) T1DM; 2) terapia insuliną w okresie 8 tyg. przed skringiem; 3) zaburzenia czynności nerek (Klirens kreatyniny <45 ml/min lub <60 ml/min w przypadku terapii MET); 4) nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania glimepirydu, pochodnych sulfonilomocznika, metforminy lub pioglitazonu (które została uwzględniona w tym badaniu jako terapia ratunkowa).
Kendall 2005	1) T2DM; 2) pacjenci leczeni MET (w dawce $\geq 1,500$ mg/dzień) i pochodnymi SU (w maksymalnej efektywnej dawce przez ≥ 3 mies. przed skringiem), 3) HbA1c 7,5%–11%; 4) wiek 22–77 lat; 5) BMI 27–45 kg/m ² ; 6) FPG $<13,3$ mmol/l; 7) stabilna waga przez ≥ 3 miesiące przed skringiem ($\leq 10\%$ zmiany nieistotne w leczeniu T2DM); 8) nieprawidłowe wyniki podstawowych testów laboratoryjnych ($> 25\%$ nieprawidłowości); 9) kobiety po menopauzie, chirurgicznej sterylizacji, lub stosujące środki antykoncepcyjne od co najmniej 3 mies. (oraz w trakcie badania).	1) Pacjenci z udowodnionymi poważnymi przeciwwskazaniami medycznymi do uczestnictwa w badaniu; 2) wcześniejsze leczenie TZD, meglitynidami, inhibitorami α -glukozydazy, egzogenną insuliną; 3) spadek masy ciała w okresie 3 mies. przed badaniem; 4) terapia kortykosteroidami lub lekami wpływającymi na motorykę układu pokarmowego, lekami przyjmowanymi po transplantacji lub jakimkolwiek innym badaniem lekiem.
Lukashevich 2013	1) T2DM; 2) wiek 18–80 lat; 3) BMI ≥ 22 i ≤ 45 kg/m ² ; 4) pacjenci z niedostateczną kontrolą glikemii leczeni OAD (monoterapia MET w dawce ≥ 1500 mg [HbA1c $\geq 8,5$ i $\leq 11\%$] lub w skojarzeniu z pochodnymi SU, TZD lub glinidami [HbA1c $\geq 7,5$ i $\leq 11\%$]) przez ≥ 12 tyg. przed badaniem	1) FPG $\geq 15,0$ mmol/l; 2) poważne zaburzenia funkcji wątroby, nerek lub układu krwionośnego; 3) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; 4) ciąża lub karmienie piersią.
Moses 2013	1) T2DM; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) BMI ≤ 40 kg/m ² ; 4) HbA1c 7,0%–10,0%; 5) terapia metforminą (≥ 1500 mg/dzień) i pochodnymi sulfonilomocznika ($\geq 50\%$ maksymalnej dawki rekomendowanej/dzień) przez ≥ 8 tyg. przed skringiem; 6) kobiety w wieku rozrodczym, stosujące antykoncepcję.	1) kobiety w ciąży lub karmiące piersią, 2) niewłaściwa kontrola glikemii; 3) klirens kreatyniny $<1,0$ ml/s lub stężenia kinazy kreatynowej $\geq 10 \times$ ULN 5-9 dni przed randomizacją; 4) zastoinowa niewydolność serca (NYHA III lub IV i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca $<40\%$); 5) aktywna choroba wątroby i/lub znaczne zaburzenia czynności wątroby (AST $> 3 \times$ ULN i/lub ALT $> 3 \times$ ULN i/lub poziom bilirubiny $> 34,2$ μ mol/l 5-9 dni przed randomizacją); 6) wcześniejsza hemoglobinopatia; 7) uzależnienie od alkoholu lub leków w okresie 12 mies. przed skringiem; 8) stosowanie insulin, inhibitorów DPP-4, analogów GLP-1 lub OAD innych niż metformina i pochodne sulfonilomocznika w okresie 3 mies. porze skringiem; 9) stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów inne niż w terapii zastępczej; 10) leczenie induktorami cytochromu P450 3A4 i silnych inhibitorów 3A4 lub 3A5.
NCT01076075	1) T2DM; 2) wiek 18–78 lat; 3) HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz $\leq 10,5\%$; 4) terapia stabilnymi dawkami metforminy (≥ 1500 mg/dzień) i glimepirydem (≥ 2 mg/dzień) lub gliklazydem ($\geq 50\%$ maksymalnej dawki rekomendowanej/dzień) przez ≥ 10 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) kobiety/mężczyźni w wieku rozrodczym, stosujące antykoncepcję.	1) T1DM; 2) terapia DPP-4, GLP-1 lub insulinami w trakcie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3) stosowanie kuracji odchudzającej lub leków wspomagających utratę masy ciała; 4) historia chorób wątroby, niewydolności serca, chorób serca, udaru, nadciśnienie, zaburzenia krwi, nowotwór; 5) zakażenie wirusem HIV; 6) ciąża.
Russel-Jones 2009	1) T2DM; 2) wiek 18 lat–80 lat; 3) pacjenci leczeni OAD przez ≥ 3 mies. przed skringiem; 4) HbA1c 7,5–10% po wcześniejszej monoterapii lub 7–10% po terapii skojarzonej; 5) BMI ≤ 45 kg/m ² .	1) ≥ 3 mies. insulinoterapia przed rozpoczęciem badania (dopuszczalna krótka terapia chorób współistniejących); 2) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 3) klinicznie istotne choroby układu sercowo-naczyniowego; 4) retinopatia lub zwyrodnienie plamki; 5) nadciśnienie tętnicze $\geq 180/100$ mmHg; 6) rak; 7) ciąża; 8) nawracające epizody hipoglikemii lub wystąpienie śpiączki związanej z hipoglikemią; 9) anty-HBV lub anty HCV seropozytywny; 10) stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi; 11) FPG nie osiąga wartości 7,5–12,8 mmol/L po 6 tyg. okresu <i>run-in</i> w trakcie którego zwiększano dawkowanie MET i glimepirydu.

Tabela 76.
Metodyka badań RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Testowana hipoteza	Oceniane punkty końcowe	
		Skuteczność	Bezpieczeństwo
CANA + MET			
CANTATA-D	<i>non-inferiority/superiority</i>	I-rzędowy PK: zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej II-rzędowe PK: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej, odsetek pacjentów z HbA1c \leq 7,0%, zmiana FPG, PPG, SBP, zmiana masy ciała, trójglicerydy, HDL-C, triacyloglicerole	AE, epizody hipoglikemii, wyniki testów laboratoryjnych, ocena czynności życiowych, 12-odprowadzeniowy EKG, SMBG, sprawność fizyczna, zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego.
CANTATA-SU	<i>non-inferiority</i>	I-rzędowy PK: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej II-rzędowe PK: zmiana masy ciała, odsetek pacjentów z HbA1c \leq 7,0% oraz \leq 6,5%, zmiana FPG, SBP, DBP, profil lipidowy	Epizody hipoglikemii, AE, wyniki testów laboratoryjnych, ocena czynności życiowych, sprawność fizyczna, SMBG, 12-odprowadzeniowy EKG, zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego.
Rosenstock 2012	niejasne	I-rzędowy PK: zmiana HbA1c w 12 tyg. w stosunku do wartości początkowej II-rzędowe PK: zmiana FPG, stosunek poziomu glukozy w moczu do stężenia kreatyniny (pomiar poranny), masa ciała, odsetek pacjentów z HbA1c $<$ 7% oraz $<$ 6,5%, profil lipidowy, ocena funkcji komórek β	AE, SAE, AE prowadzące do utraty z badania, epizody hipoglikemii objawowych, 12-odprowadzeniowy EKG, zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia układu moczowego.
CANA + MET \pm SU			
NCT01381900	<i>superiority</i>	I-rzędowy PK: zmiana HbA1c w 18 tyg. w stosunku do wartości początkowej II-rzędowe PK: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej, odsetek pacjentów z HbA1c \leq 7,0%, odsetek pacjentów z HbA1c \leq 6,5%, zmiana FPG, zmiana masy ciała	AE, SAE, hipoglikemia
CANA + MET + SU			
CANTATA-D2	<i>non-inferiority</i>	I-rzędowe PK: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej. II-rzędowe PK: zmiana FPG, zmiana SBP, procentowa zmiana masy ciała, poziom trójglicerydów i HDL, odsetek pacjentów z HbA1c $<$ 7% i $<$ 6,5%, zmiana DBP, procentowa zmiana w profilu lipidowym na czczo, funkcji komórek β .	AE, wyniki badań laboratoryjnych, oznaki czynności życiowych, SMBG EKG, epizody hipoglikemii.

Badanie	Testowana hipoteza	Oceniane punkty końcowe	
		Skuteczność	Bezpieczeństwo
CANTATA-MSU	<i>superiority</i>	I rządowe PK: zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej II rządowe PK: zmiana HbA1c w 52 tyg. w stosunku do wartości początkowej, odsetek pacjentów osiągających HbA1c na poziomie <7,0%, zmiana FPG, zmiana SBP, zmiana masy ciała, HDL-C i trójglicerydy, po 26 i 52 tygodniach, ocena funkcji komórek β	AE, wyniki badań laboratoryjnych, oznaki czynności życiowych, EKG, sprawność fizyczna, epizody hipoglikemii.
Pozostałe badania umożliwiające przeprowadzenia porównania MTC			
Apovian 2010	<i>superiority</i>	I-rządowy PK: zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej, II-rządowy PK: zmiana masy ciała, docelowy HbA1c ≤6,5%, PPG, obwód talii, ocena funkcji komórek β trzustki, profil lipidowy, zmiana ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała o >5% i >10%	AE, SAE, hipoglikemia, SMBG
Heine 2005	<i>non-inferiority</i>	I-rządowy PK: zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej II-rządowy PK: odsetek pacjentów z HbA1c <7%, FPG, SMBG, masa ciała, glikemia na czczo,	AE (w tym epizody hipoglikemii),
Hermansen 2007	<i>superiority</i>	I-rządowy PK: : zmiana HbA1c w 24 tyg. w stosunku do wartości początkowej, II-rządowy PK: zmiana FPG, profil lipidowy, ocena funkcja komórek β	AE, masa ciała, parametry życiowe, EKG, wyniki badań laboratoryjnych
Kendall 2005	<i>superiority</i>	I rządowy PK: zmiana HbA1c II rządowy PK: FPG, PPG, zmiana masy ciała, poziom lipidów w osoczu na czczo, farmakokinetyka eksenatydu	AE (w tym epizody hipoglikemii), toksyczność, , dawki leków
Lukashevich 2013	<i>superiority</i>	I rządowe PK: zmiana HbA1c w 24 tyg. w stosunku do wartości początkowej II rządowe PK: zmiana FPG, odsetek pacjentów z HbA1c <7% lub ≤ 6,5%	AE (w tym epizody hipoglikemii), wyniki badań laboratoryjnych (biochemicznych i hematologicznych), EKG, oznaki czynności życiowych.
Moses 2013	<i>superiority</i>	I-rządowy PK: zmiana HbA1c, II-rządowe PK: zmiana w PPG (pomiar 2 godz. po posiłku), zmiana FPG, odsetek pacjentów z HbA1c <7%	AE, epizody hipoglikemii, wartości laboratoryjne, zmiana funkcji nerek (klirens kreatyniny wg. oceny Kockroft-Gault), zmiana poziomu albumin w moczu (poziom kreatyniny), parametry życiowe, sprawność fizyczna, masa ciała.
NCT01076075	bd	I-rządowy PK: zmiana HbA1c w 24 tyg. w stosunku do wartości początkowej; II-rządowe PK: zmiana w PPG (pomiar 2 godz. po posiłku), zmiana FPG	I-rządowy PK: AE, AE prowadzące do utraty z badania Inne: SAE
Russel-Jones 2009	<i>non-inferiority/superiority</i>	I rządowe PK: zmiana HbA1c w 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej II rządowe PK: zmiana masy ciała, obwód talii, FPG, 8-punktowy profil glukozy w surowicy, BP, ocena funkcja komórek β	Epizody hipoglikemii, AE, oznaki czynności życiowych, ECG, poziom kalcytoniny, badania biochemiczne i hematologiczne,

Tabela 77.
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do opracowania

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata]*	Płeć [M/K]	Czas trwania choroby [lata]*	BMI [kg/m ²]*	Masa ciała [kg]*	Poziom HbA1c[%]*	Glikemia na czczo [mmol/l]*	SBP [mmHg]*	Wcześniejsza terapia
CANA + MET											
CANTATA-D	CANA 100	368	55,5 (9,4)	174/194	6,7 (5,4)	32,4 (6,4)	88,8 (22,2)	7,9 (0,9)	9,3 (2,3)	128,0 (12,7) ^a	MET
	CANA 300	367	55,3 (9,2)	165/202	7,1 (5,4)	31,4 (6,3)	85,4 (20,9)	7,9 (0,9)	9,6 (2,5)	128,7 (13,0) ^a	
	SITA	366	55,5 (9,6)	172/194	6,8 (5,2)	32,0 (6,1)	87,7 (21,6)	7,9 (0,9)	9,4 (2,3)	128,0 (13,5) ^a	
	PLC	183	55,3 (9,8)	94/89	6,8 (5,3)	31,1 (6,1)	86,6 (22,4)	8,0 (0,9)	9,1 (2,1)	bd	
CANTATA-SU	CANA 100	483	56,4 (9,5)	252/231	6,5 (5,5)	31,0 (5,3)	86,9 (20,1)	7,8 (0,8)	9,2 (2,1)	130,0 (12,4) ^b	MET ± 1 OAD ^c
	CANA 300	485	55,8 (9,2)	241/244	6,7 (5,5)	31,2 (5,4)	86,6 (19,5)	7,8 (0,8)	9,1 (2,0)	130,0 (13,8) ^b	
	Glimepiryd	482	56,3 (9,0)	263/219	6,6 (5,0)	30,9 (5,5)	86,5 (19,8)	7,8 (0,8)	9,2 (2,1)	129,5 (13,5) ^b	
Rosenstock 2012^d	CANA 100	64	51,7 (8,0)	36/28	6,1 (4,7)	31,7 (5,0)	87,7 (15,5)	7,83 (0,96)	9,3 (2,3)	127,0 (13,0)	MET
	CANA 200	65	52,9 (9,6)	33/32	6,4 (5,7)	31,4 (5,2)	87,7 (17,0)	7,61 (0,8)	8,9 (2,1)	124,0 (11,0)	
	CANA 300	64	52,3 (6,9)	36/28	5,9 (5,2)	31,6 (4,9)	87,3 (15,9)	7,69 (1,02)	8,8 (2,4)	126,0 (12,0)	
	SITA	65	51,7 (8,1)	38/27	5,6 (4,7)	31,6 (5,0)	87,2 (18,0)	7,64 (0,95)	8,8 (2,3)	129,0 (13,0)	
	PLC	65	53,3 (7,8)	31/34	6,4 (5,0)	30,6 (4,6)	85,9 (19,5)	7,75 (0,83)	9,1 (2,1)	125,0 (10,0)	
CANA + MET ± SU											
NCT01381900	CANA 100	223	56,5 (8,3)	124/99	bd	bd	bd	bd	bd	bd	MET ± SU
	CANA 300	227	56,4 (9,2)	113/114	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	PLC	226	55,8 (9,4)	125/101	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
CANA + MET + SU											
CANTATA-D2	CANA 300	377	56,6 (9,6)	207/170	9,4 (6,1)	31,5 (6,9)	87,4 (23,2)	8,1 (0,91)	9,4 (2,6)	131,2 (13,2)	MET + SU
	SITA	378	56,7 (9,3)	215/163	9,7 (6,3)	31,7 (6,89)	89,1 (23,2)	8,1 (0,92)	9,2 (2,5)	130,1 (14,0)	

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata]*	Płeć [M/K]	Czas trwania choroby [lata]*	BMI [kg/m ²]*	Masa ciała [kg]*	Poziom HbA1c[%]*	Glikemia na czczo [mmol/l]*	SBP [mmHg]*	Wcześniejsza terapia
CANTATA-MSU	CANA 100	157	57,4 (10,5)	76/81	9,0 (5,7)	33,3 (6,3)	93,8 (22,6)	8,1 (0,9)	9,6 (2,3)	130,4 (13,5)	MET + SU
	CANA 300	156	56,1 (8,9)	87/69	9,4 (6,4)	33,2 (6,3)	93,5 (22,0)	8,1 (0,9)	9,3 (2,1)	130,8 (12,8)	
	PLC	156	56,8 (8,3)	76/80	10,3 (6,7)	32,7 (6,8)	91,2 (22,6)	8,1 (0,9)	9,4 (2,2)	130,1 (13,7)	
Pozostałe badania umożliwiające przeprowadzenia porównania MTC											
Apovian 2010 ^e	EXE 10 µg	33 ^a	55,9 (9,3)	16/17	8,5 (7,5)	34,0 (3,7)	98,6 (20,1)	8,0 (0,8)	9,5 (2,7)	bd	MET + SU
	PLC	36 ^a	55,1 (9,9)	11/25	7,6 (6,9)	34,3 (4,0)	96,5 (17,0)	7,9 (0,9)	8,9 (2,4)	bd	
Heine 2005	EXE	282	59,8	155/127	9,9 (6,0)	31,4 (4,4)	87,5 (16,9)	8,2 (1,0)	10,1 (2,6)	bd	MET + SU
	IGlar	267	58	151/116	9,2 (5,7)	31,3 (4,6)	88,3 (17,9)	8,3 (1,0)	10,4 (2,9)	bd	
Hermansen 2007 ^f	SITA	116	56,6	61/55	9,3 (5,7)	31,3 (5,9)	87,2 (19,7)	8,27 (0,73)	9,96 (2,31)	bd	MET + SU
	PLC	113	57,7	59/54	10,6 (6,8)	30,7 (6,2)	86,7 (21,1)	8,26 (0,68)	9,90 (2,36)	bd	
Kendall 2005	EXE 5 µg	245	55,0 (9,0)	145/100	8,7 (5,9)	33,0 (6,0)	97,0 (19,0)	8,5 (1,0)	10,1 (2,9)	bd	MET + SU
	EXE 10 µg	241	55,0 (10,0)	143/98	8,7 (6,4)	34,0 (6,0)	98,0 (21,0)	8,5 (1,1)	9,9 (2,4)	bd	
	PLC	247	56,0 (10,0)	138/109	9,4 (6,2)	34 (5,0)	99 (19,0)	8,5 (1,0)	10,0 (2,7)	bd	
Lukashevich 2013	Wildagliptyna	158	55,3 (10,2)	80/78	7,1 (6,2)	27,9 (4,6)	73,1	8,7 (0,9)	9,3 (2,4)	bd	MET ± 1 OAD
	PLC	160	55,0 (11,1)	72/88	7,5 (6,1)	28 (4,5)	72,4	8,8 (0,9)	9,5 (2,1)	bd	
Moses 2013	Saksagliptyna	129	57,2 (9,6)	80/49	bd	29,4 (5,3)	82,4 (19,9)	8,4 (0,9)	9,0 (2,6)	bd	MET + SU
	PLC	128	56,8 (11,5)	74/54	bd	29,1 (4,9)	80,3 (18,5)	8,2 (0,8)	8,6 (2,1)	bd	
NCT01076075	SITA	210	54,4 (9,6)	95/115	bd	bd	bd	8,4 (0,8)	9,1 (2,3)	bd	MET + SU
	PLC	212	55,4 (10,2)	98/114	bd	bd	bd	8,4 (0,9)	9,2 (2,4)	bd	
Russel-Jones 2009	LIR	230	57,6 (9,5)	131/99	9,2 (5,8)	30,4 (5,3)	85,5 (19,4)	8,3 (0,9)	9,1 (2,1)	135 (15,0)	1 OAD: 6% >1 OAD: 94%
	IGlar	232	57,5 (10,5)	139/93	9,7 (6,4)	30,3 (5,3)	85,0 (17,9)	8,2 (0,9)	9,1 (2,0)	133 (14,7)	1 OAD: 5% >1 OAD: 95%

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek [lata]*	Płeć [M/K]	Czas trwania choroby [lata]*	BMI [kg/m ²]*	Masa ciała [kg]*	Poziom HbA1c[%]*	Glikemia na czczo [mmol/l]*	SBP [mmHg]*	Wcześniejsza terapia
	PLC	114	57,5 (9,6)	56/58	9,4 (6,2)	31,3 (5,0)	85,7 (16,7)	8,3 (0,9)	9,4 (2,0)	133 (14,0)	1 OAD: 5% >1 OAD: 95%

* średnia (±SD), jeżeli nie wskazano inaczej;

a) Dotyczy odpowiednio 365, 367 oraz 355 pts z grupy kanagliflozyna 100 mg, kanagliflozyna 300 mg oraz sitagliptyna;

b) Dotyczy odpowiednio 479, 480 i 480 pts z grupy kanagliflozyna 100 mg, kanagliflozyna 300 mg oraz glimepiryd;

c) OAD inne niż TZD;

d) W badaniu zrandomizowano także po 64 pacjentów do ramion: kanagliflozyna 50 mg oraz kanagliflozyna 300 mg BID; w opracowaniu grupy te nie zostały uwzględnione;

e) Charakterystyka populacji przedstawiona dla podgrupy pacjentów stosujących terapię dodaną do SU + MET, do badania zrandomizowanych zostało 97 pacjentów do grupy EXE i 99 do grupy PLC;

f) Badanie 4-ramienne (1. PLC+SU; 2. PLC+SU+MET; 3. SITA + SU; 4. SITA + SU + MET) w opracowaniu uwzględniono wyłącznie wyniki dla ramienia 2. i 4.

Tabela 78.
Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do opracowania

Badanie	Interwencja	Grupa	Dobowa dawka	Kointerwencje	Okres interwencji [tyg.]	Okres obserwacji [tyg.]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
CANA + MET/SU								
CANTATA-D	Kanagliflozyna 100 mg	inh. SGLT-2	100 mg	MET	26/52	2 tyg. fazy <i>run-in</i> ; 26 tyg. leczenia; 26 tyg. faza przedłużona; 4 tyg. fazy <i>follow-up</i> .	46	Pacjenci na niestabilnej dawce MET lub przyjmujący MET o przedłużonym czasie uwalniania musieli przed badaniem przejść okres zwiększania oraz stabilizacji dawki, natomiast pacjenci przyjmujący SU zostali włączeni do okresu wymywania trwającego ≤10 tyg. Po zakończeniu 26 tyg. fazy leczenia pacjenci mogli kontynuować badanie (pacjenci przyjmujący placebo otrzymali sitagliptinę)
	Kanagliflozyna 300 mg	inh. SGLT-2	300 mg				44	
	Sitagliptyna	DPP-4	100 mg				47	
	Placebo	x	x				28	
CANTATA-SU	Kanagliflozyna 100 mg	inh. SGLT-2	100 mg	MET	52/104	2 tyg. fazy <i>run-in</i> ; 52 tyg. leczenia; 52 tyg. faza przedłużona.	88	Pacjenci przyjmujący leczenie OAD innym niż MET wstrzymywali tą terapię, natomiast pacjentom przyjmujący MET w dawkach mniejszych niż określone w protokole dawka została zwiększona, po jej ustabilizowaniu pacjenci byli włączani do ≤12 tyg. okresu stabilnej dawki.
	Kanagliflozyna 300 mg	inh. SGLT-2	300 mg				105	
	Glimepiryd	SU	1–8 mg				96	
Rosenstock 2012	Kanagliflozyna 100 mg	inh. SGLT-2	100 mg	MET	12	3–4 tyg. skringingu; 12 tyg. leczenia;	5	x

Badanie	Interwencja	Grupa	Dobowa dawka	Kointerwencje	Okres interwencji [tyg.]	Okres obserwacji [tyg.]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
	Kanagliflozyna 200 mg	inh. SGLT-2	200 mg			2 tyg. fazy <i>follow-up</i> .	9	
	Kanagliflozyna 300 mg o.d.	inh. SGLT-2	300 mg				8	
	Sitagliptyna	DPP-4	100 mg				5	
	Placebo	x	x				10	
CANA + MET ± SU								
NCT01381900	Kanagliflozyna 100 mg	inh. SGLT-2	100 mg				9	
	Kanagliflozyna 300 mg	inh. SGLT-2	300 mg	MET lub MET + SU	18	≤ 2 tyg. fazy <i>run-in</i> ; 18 tyg. leczenia; 4 tyg. fazy <i>follow-up</i> .	12	x
	Placebo	x	x				9	
CANA + MET + SU								
CANTATA-D2	Kanagliflozyna	inh. SGLT-2	300 mg				168	Pacjenci, którzy nie przyjmowali maksymalnej dawki MET i/lub SU lub z HbA1c <7% lub > 10,5% musieli rozpocząć ≤ 12 tyg. okres dostosowania terapii OAD, w trakcie którego przez ≥ 8 tyg. przyjmowali stabilną dawkę MET + SU. Po tym czasie po osiągnięciu odpowiedniego poziomu HbA1c pacjenci spełniający kryteria włączenia rozpoczęli fazę <i>run in</i> .
	Sitagliptyna	DPP-4	100 mg	MET + SU	52	2 tyg. faza <i>run-in</i> 52 tyg. leczenia 4 tyg. okres <i>follow-up</i>	123	
CANTATA-MSU	Kanagliflozyna 100 mg	inh. SGLT-2	100 mg				28	Pacjenci, którzy nie przyjmowali maksymalnej dawki MET i/lub SU musieli rozpocząć ≥4 tyg. okres dostosowania dawki a następnie 8 tyg. okres w trakcie którego przyjmowali stabilną dawkę MET + SU. Po tym pacjenci spełniający kryteria włącznie do badania rozpoczęli 2 tyg. fazę <i>run in</i> . Pacjenci po ukończeniu 26-tyg. o okresu leczenia mogli przez kolejne 26 tyg. uczestniczyć w przedłużeniu badania.
	Kanagliflozyna 300 mg	inh. SGLT-2	300 mg	MET + SU	26	2 tyg. faza <i>run-in</i> 26 tyg. faza leczenia 26 tyg. faza przedłużona	27	
	Placebo	x	x				33	

Badanie	Interwencja	Grupa	Dobowa dawka	Kointerwencje	Okres interwencji [tyg.]	Okres obserwacji [tyg.]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
Pozostałe badania umożliwiające przeprowadzenia porównania MTC								
Apovian 2010	Eksenatyd	GLP-1	10 µg BID.	MET + SU	24	24 tyg. leczenia	27	Wszyscy pacjenci uczestniczyli w programie motywującym do zmiany stylu życia. Początkowa dawka EXE 5 µg BID. przez 4 tyg. następnie 10 µg BID.
	Placebo	x	x				27	
Heine 2005	Eksenatyd	GLP-1	10 µg BID.	MET + SU	26	2 tyg. fazy <i>run-in</i> 26 tyg. leczenia;	55	Początkowa dawka EXE 5 µg BID. przez 4 tyg., następnie 10 µg BID. do końca badania. Dawkowanie INS ustalone indywidualnie.
	IGlar	insulina	10U ^a				26	
Hermansen 2007	Sitagliptyna	DPP-4	100 mg	MET + SU	24	4–10 tyg. okres dostosowania dawki MET i SU; 2 tyg. fazy <i>run-in</i> ; 24 tyg. leczenia.	14	Pacjenci przyjmujący MET ± SU przez ≤10 tyg. rozpoczęli 2 tyg. okres <i>run-in</i> , natomiast pozostali pacjenci spełniający kryteria włączenia musieli zakończyć poprzednią terapię i rozpocząć 4-10 tyg. okres wprowadzający i stabilizujący terapię MET ± SU, a następnie jeżeli poziom HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 10,5% byli kwalifikowani do fazy <i>run-in</i> . W trakcie trwania badania pacjenci mogli stosować pioglitazon jako terapię ratunkową.
	Placebo	x	x				21	
Kendall 2005	Eksenatyd 5 µg BID	GLP-1	5 µg BID.	MET + SU	30	4 tyg. fazy <i>run-in</i> 30 tyg. leczenia	39	W okresie <i>run-in</i> pacjenci otrzymywali iniekcję placebo oraz dotychczas stosowane OAD. Pacjenci w ramionach placebo zostali podzieleni na 2 podgrupy otrzymujące iniekcję w różnej objętości w zależności od analogicznych dawek eksenatyd, jednak podgrupy analizowane były wspólnie.
	Eksenatyd 10 µg BID	GLP-1	10 µg BID.				43	
	Placebo	x	x				59	
Lukashevich 2013	Wildagliptyna	DPP-4	50 mg BID.	MET + SU	24	1–2 tyg. skringingu ≤12 tyg. i okres dostosowania dawki/osiągnięcia stabilizacji pacjenta 24 tyg. leczenia	14	W trakcie trwania badania dawka glimepirydu mogła zostać zmniejszona z powodów bezpieczeństwa. Leczenie ratunkowe (insulina lub pioglitazon) stosowano, gdy FPG >13,3mmol/l między 6 a 12 tyg. leczenia lub FPG >11,1 mmol/l między 12 a 24 tyg. leczenia lub gdy pojawiały się objawy pogorszenia kontroli glikemii podczas którejkolwiek z wizyt.
	Placebo	x	x				5	
Moses 2013	Saksagliptyna	DPP-4	5 mg	MET + SU	24	2 tyg. skringingu; 24 tyg. leczenia	16	x
	Placebo	x	x				15	

Badanie	Interwencja	Grupa	Dobowa dawka	Kointerwencje	Okres interwencji [tyg.]	Okres obserwacji [tyg.]	Utrata pacjentów z badania	Dodatkowe informacje
NCT01076075	Sitagliptyna	DPP-4	100 mg	MET + SU	24	faza <i>run-in</i> ; 24 tyg. leczenia; 24 tyg. faza przedłużona	14	x
	Placebo	x	x				25	
Russel-Jones 2009	Liraglutyd	GLP-1	1,8 mg	MET + SU	26	2 tyg. skrining 3-6 tyg. faza <i>run in</i> 26 tyg. leczenia 1 tyg. faza <i>follow-up</i>	25	2 tyg. eskalacja dawki LIR: początkowa dawka 0,6 mg/d s.c. – co tydzień podnoszona o 0,6 mg/d, aż do uzyskania dawki ostatecznej 1,8 mg/d przyjmowanej przez kolejne 24 tyg. trwania badania. Dawka IGLar ustalana indywidualnie według algorytmu zależnego od FPG w celu osiągnięcia docelowego FPG ≤5,5 mmol/l.
	IGlar	insulina	Indywidualna o.d.				15	
	Placebo	x	x				19	

a) Dawka początkowa.

Tabela 79
Opis i ocena wiarygodności badań włączonych do opracowania

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj i podtyp	Sponsor	Opis metody randomizacji	Opis metod zaślepienia	Zaślepienie			Utrata z badania ^a	Analiza wyników (Sk. / Bp.)	Ukrycie kodu alokacji	J
						Pacjenci	Badacze	Ocena /analiza wyników				
CANA + MET												
CANTATA-D	Wieloośrodkowe	IIA	Janssen Research & Development, LLC.	Komputerowa, metodą bloków permutowanych, stratyfikacja: poprzednia terapia	Tak	✓	✓	x	Tak	mITT	Brak opisu	5
CANTATA-SU	Wieloośrodkowe	IIA	Janssen Research & Development, LLC	Komputerowa, metodą bloków permutowanych, stratyfikacja: pochodzenie, poprzednia terapia	Tak	✓	✓	✓	Tak	mITT	Prawidłowe	5

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj i podtyp	Sponsor	Opis metody randomizacji	Opis metod zaślepienia	Zaślepienie			Utrata z badania ^a	Analiza wyników (Sk. / Bp.)	Ukrycie kodu alokacji	J
						Pacjenci	Badacze	Ocena /analiza wyników				
Rosenstock 2012	Wieloośrodkowe	IIA	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC	Brak opisu	Tak	✓	✓	✓	Tak	ITT/mITT	Brak opisu	4
CANA + MET ± SU												
NCT01381900	Wieloośrodkowe	IIA	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC.	Brak opisu	Tak	✓	✓	x	Tak	mITT	bd	4
CANA + MET + SU												
CANTATA-D2	Wieloośrodkowe	IIA	Janssen Research & Development, LLC	Z zastosowaniem IVRS, metodą bloków permutowanych (stratyfikacja: poziom HbA1c, udział w teście FS-MMTT.	Tak	✓	✓	x	Tak	mITT	Prawidłowe	5
CANTATA-MSU	Wieloośrodkowe	IIA	Janssen Research & Development, LLC	Z zastosowaniem IVRS, metodą permutowanych bloków (stratyfikacja: udział w teście FS-MMTT, uczestnictwo w fazie dostosowania dawki OAD.	Tak	✓	✓	x	Tak	mITT	Prawidłowe	5
Pozostałe badania umożliwiające przeprowadzenia porównania MTC												
Apovian 2010	Wieloośrodkowe	IIA	Lilly USA, LCC	centralna z IVRS, stratyfikacja ze względu na przyjmowane OAD	Nie	✓	✓	x	Tak	mITT	Prawidłowe	4
Heine 2005	Wieloośrodkowe	IIA	Amylin Pharmaceuticals Eli Lilly and Company	Centralana z IVRS, metodą bloków permutowanych , stratyfikacja: wg ośrodka	Brak zaślepienia	x	x	x	Tak	mITT ^b	Prawidłowe	3

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj i podtyp	Sponsor	Opis metody randomizacji	Opis metod zaślepienia	Zaślepienie			Utrata z badania ^a	Analiza wyników (Sk. / Bp.)	Ukrycie kodu alokacji	J
						Pacjenci	Badacze	Oceńca / analiza wyników				
Hermansen 2007	Wieloośrodkowe	IIA	Merck & Co	Z zastosowaniem IVRS	Nie	✓	✓	✓	Tak	mITT/ITT	Prawidłowe	4
Kendall 2005	Wieloośrodkowe	IIA	Amylin Pharmaceuticals, Eli Lilly	Brak opisu metody, stratyfikacja: początkowy poziom HbA1c (< 9,0 oraz ≥ 9,0%)	Nie	✓	✓	×	Tak	mITT	bd	3
Lukashevich 2013	Wieloośrodkowe	IIA	Novartis Pharmaceuticals Corporations	bd	Nie	✓	✓	×	Tak	mITT	bd	3
Moses 2013	Wieloośrodkowe	IIA	Bristol-Myers Squibb; Astra Zeneca	Z zastosowaniem IVRS, metodą bloków permutowanych stratyfikacja: wg pochodzenia	Tak	✓	✓	×	Tak	mITT	Prawidłowe	5
NCT01076075	Wieloośrodkowe	IIA	Merck Sharp & Dohme Corp.	bd	Nie	✓	✓	×	Tak	mITT	bd	3
Russel-Jones 2009	Wieloośrodkowe	IIA	Novo-Nordisk	Z zastosowaniem IVRS, metodą bloków permutowanych, stratyfikacja (liczba stosowanych OAD [1 vs > 1 OAD przed rozpoczęciem badania])	Tak/ Brak zaślepienia ^c	✓/× ^c	✓/× ^c	×	Tak	mITT	Prawidłowe/ Brak	3

a) I przyczynach tej utraty;

b) W badaniu wykonano dodatkową analizę *per-protocol* (PP);

c) Pacjenci przyjmujący insulinę nie podlegali zaślepieniu.

17.5. Definicje punktów końcowych

Tabela 80.
Definicja punktów końcowych w badaniach w schemacie trójlekowym włączonych do analizy MTC

Badanie	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia objawowa	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Hipoglikemia dzienna	Hipoglikemia względna	Hipoglikemia łagodna
IGlar vs Placebo vs Liraglutyd							
Russel-Jones 2009	Brak definicji	Brak definicji	Wymagana pomoc medyczna osoby trzeciej.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Poziom FPG < 3,1 mmol/l
Eksenatyd vs IGLar							
Heine 2005	Brak definicji	Poziom glukozy we krwi < 3,4 mmol/l, lub hipoglikemia której towarzyszą takie objawy jak: pocenie się, drgawki, kołatanie serca lub dezorientacja.	Wymagająca pomocy osoby trzeciej oraz pomiar glukozy we krwi wynosi < 2,8 mmol/l lub gdy pacjent natychmiast otrzymał doustnie węglowodany, zastrzyk glukagonu lub dożylny wlew glukozy.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
Eksenatyd vs Placebo							
Kendall 2005	Brak definicji	Brak definicji	Wymaga pomocy od osób trzecich.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Hipoglikemia łagodna lub umiarkowana utożsamiana była z wystąpieniem objawów charakterystycznych dla astanu niedocukrzenia potwierdzonych pomiarem glukozy na poziomie < 3,33 mmol/l
Apovian 2010	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji

Badanie	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia objawowa	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Hipoglikemia dzienna	Hipoglikemia względna	Hipoglikemia łagodna
Vildagliptin vs Placebo							
Lukashevich 2013	Wystąpienie objawów sugerujących niedocukrzenie i samodzielny pomiar poziomu glukozy we krwi wskazujący < 3,1 mmol/l.	Brak definicji	Epizod niedocukrzenia, gdy pacjent wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji z/bez FPG < 3,1 mmol/l.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
Sitagliptin vs Placebo							
Hermansen 2007	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
NCT01076075	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
Saxagliptyna vs Placebo							
Moses 2013	Objawowa hipoglikemia z lub bez pomiaru poziomu glukozy ^a	Brak definicji	Wymagająca pomocy osób trzecich w związku z ciężkimi zaburzeniami świadomości lub zachowania, z towarzyszącymi objawami oraz FPG < 54 mg/dl i szybkim ustąpieniu objawów po podaniu doustnym węglowodanów lub glukagonu domięśniowo.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
Cana 100mg vs Cana 300mg vs Placebo							
CANTATA-MSU	Epizody niedocukrzenia potwierdzone pomiarem glikemii (wynik testu paskowego ≤ 3,9 mmol/l)	Brak definicji	Wymagająca pomocy osób trzecich lub skutkująca drgawkami lub utratą przytomności.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
Cana 300mg vs Sitagliptin							
CANTATA-D2	Epizody niedocukrzenia potwierdzone pomiarem glikemii (wynik testu paskowego ≤ 3,9 mmol/l)	Brak definicji	Wymagająca pomocy osób trzecich lub skutkująca drgawkami lub utratą przytomności.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji

Tabela 81.

Definicja punktów końcowych dotyczących epizodów hipoglikemii w badaniach oceniających kanagliflozynę w terapii dwulekowej.

Badanie	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia objawowa	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Hipoglikemia dzienna	Hipoglikemia względna	Hipoglikemia łagodna
CANTATA-D	Epizody niedocukrzenia potwierdzone pomiarem glikemii (wynik testu paskowego $\leq 3,9$ mmol/l)	Brak definicji	Wymagająca pomocy osób trzecich lub skutkująca drgawkami lub utratą przytomności.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
CANTATA-SU	Epizody niedocukrzenia potwierdzone pomiarem glikemii (wynik testu paskowego $\leq 3,9$ mmol/l)	Brak definicji	Wymagająca pomocy osób trzecich lub skutkująca drgawkami lub utratą przytomności.	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
Rosenstock 2012	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji
NCT01381900	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji	Brak definicji

17.6. Algorytmy zastosowane w MTC

17.6.1. Algorytmy zastosowane dla punktów końcowych dychotomicznych

Fixed effect model

```

model{
for(i in 1:N) { logit(p[i])<-mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]] # model
                r[i]~dbin(p[i],n[i]) } # binomial likelihood
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0,.0001)} # vague priors for 24 trial baselines
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001)} # vague priors for basic parameters
  for(i in 1:N)
  {
    mu1[i]<-mu[s[i]]*equals(t[i],1)
    muh[i]<-equals(t[i],1)
  }
  Nmu<-sum(muh[])
  mumean<-sum(mu1[])/Nmu
  for(k in 1:NT)
  {
    logit(T[k])<-sum(mumean)+d[k]
  }
# pairwise ORs
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
      rr[c,k]<-or[c,k]*(1+exp(mumean+d[c]))/(1+exp(mumean+d[k]))
      lnrr[c,k]<-log(rr[c,k])
    }
  }
}

```

Random effect model

```

model{
sw[1] <- 0
for(i in 1:N) {
  logit(p[i])<-mu[s[i]]+ delta[i] * (1-equals(t[i],b[i])) # model
  r[i]~dbin(p[i],n[i]) # binomial likelihood
  delta[i] ~ dnorm(md[i],taud[i]) # trial-specific LOR distributions
  taud[i] <- tau * (1 + equals(m[i],3) /3) # precisions of LOR distributions
  md[i] <- d[t[i]] - d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i] # means of LOR distributions
}
for (i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2} # adjustment for 3-arm trials
for(j in 1:NS){ mu[j]~dnorm(0,.0001) } # vague priors for 24 trial baselines

d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,.0001) } # vague priors for basic parameters

sd~dunif(0,10) # vague prior for random effects standard deviation
tau<-1/pow(sd,2)
  for(i in 1:N)
  {
    mu1[i]<-mu[s[i]]*equals(t[i],1)
    muh[i]<-equals(t[i],1)
  }
}

```

```

Nmu<-sum(muh[])
mumean<-sum(mu1[])/Nmu
for(k in 1:NT)
  {
    logit(T[k])<-sum(mumean)+d[k]
  }
# Pairwise ORs
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
      rr[c,k]<-or[c,k]*(1+exp(mumean+d[c]))/(1+exp(mumean+d[k]))
      lnrr[c,k]<-log(rr[c,k])
    }
  }
}

```

17.6.2. Algorytmy zastosowane dla punktów końcowych ciągłych

Fixed effect model

```

model{
for(i in 1:N) {
theta[i] <- mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]]      # model
tau[i] <- 1/(se[i]*se[i])
y[i]~dnorm(theta[i],tau[i]) } # normal likelihood

# vague priors for NS trial baselines
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0,0001)}

# vague priors for basic parameters
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0,0001) }

# ranking and prob{treatment k is best} - if big values of y are good for patients

for (k in 1:NT) {
rk[k] <- NT+1-rank(d[,k])
best[k]<-equals(rk[k],1)}

# All pairwise mean differences

for (c in 1:(NT-1)) {
for (k in (c+1):NT) {
mean_diff[k,c] <- (d[k] - d[c]) }}
}

```

Random effect model

```

Random effects model for continuous outcomes with correlation
structure for 3-arm trials
model{
sw[1] <- 0
for(i in 1:N) {
# model
theta[i] <- mu[s[i]] + delta[i]*(1-equals(t[i],b[i]))
var_inv[i] <- 1/(se[i]*se[i])
# normal likelihood
y[i]~dnorm(theta[i],var_inv[i])
# distribution of delta
delta[i]~dnorm(md[i],taud[i])
taud[i] <- tau * (1+equals(m[i],3)/3)
# mean of delta
md[i]<-d[t[i]]-d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i]
}

```

```
}
# adjustment for 3-arm trials
for(i in 2:N) { sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2 }
# vague priors for NT trial baselines
for(j in 1:NS) { mu[j]~dnorm(0, 0.0001)}

# vague priors for basic parameters
d[1]<-0
for (k in 2:NT) {d[k] ~ dnorm(0, 0.0001) }

# vague prior for RE standard deviation
sd~dunif(0,2)
tau<-1/pow(sd,2)

# compute T, which is an increasing (to check!) function of d
for (i in 1:N) {mu1[i] <- mu[s[i]] * equals(t[i],1) }
for (k in 1:NT) {logit(T[k])<- sum(mu1[])/19 + d[k] }

# ranking and prob{treatment k is best} - if big values of a continuous variable are good
for (k in 1:NT) { rk[k]<- NT+1 - rank(T[],k)
  best[k]<-equals(rk[k],1)}

# All pairwise mean differences
for (c in 1:(NT-1)) {
  for (k in (c+1):NT) {
    mean_dif[k,c] <- (d[k] - d[c]) }}
}
```


[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

17.8. [REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dane przedstawiono jako MD [95% CI].

	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

17.9. Badania w toku

Tabela 95.
Badania kliniczne w toku dla Kanagliflozyny zidentyfikowane na stronie. ClinicalTrials.gov

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (CANVAS-R) (NCT01989754)	Typ: Randomizowane Etap: Rekrutacja pacjentów	Pacjenci w wieku > 30 lat, z T2DM, nie osiągnący kontroli glikemii (HbA1c ≥ 7 i $\leq 10,5$ % na etapie skriningu), z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, dotychczas albo nie leczeni OAD albo przyjmujący monoterapię lub terapię skojarzoną jakimikolwiek zarejestrowanymi OAD.	5700	PLC vs CANA 100 vs CANA 300	Rozpoczęcie: styczeń 2014 Zakończenie: kwiecień 2014 (Janssen Research & Development, LLC)
Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents (NCT01939496)	Typ: Randomizowane Etap: Rekrutacja pacjentów	Pacjenci w wieku 18–75 lat, z T2DM, z nadciśnieniem tętniczym (SBP ≤ 130 mmHg oraz <160 mmHg; DBP ≥ 70 mmHg podczas skriningu oraz okresu 2 tygodnie przed randomizacją), pacjenci leczeni stabilnymi dawkami OAD (1–3 OAD) na 5 tygodni przed skriningiem, w tym MET na 8 tygodni przed skriningiem.	189	CANA vs PLC	Rozpoczęcie: październik 2013 Zakończenie: grudzień 2014 (Janssen Research & Development, LLC)
Treatment Differences Between Canagliflozin and Placebo in Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT02009488)	Typ: Randomizowane Etap: Rekrutacja pacjentów jeszcze nie rozpoczęta	Pacjenci w wieku 25–70 lat, z T2DM od min. 3 msc, leczeni dotychczas metforminą w monoterapii w stabilnej dawce ≥ 1000 mg/dzień, lub terapii skojarzonej z metforminą i DPP-4, FPG ≥ 120 mg/dl i ≤ 240 mg/dl na 4 tygodnie przed randomizacją, pomiar FPG z palca ≥ 120 mg/dl i ≤ 240 mg/dl na 2 tygodnie przed randomizacją, pacjenci stabilni klinicznie pod względem podstawowych badań laboratoryjnych.	56	CANA 100 vs CANA 300 vs PLC	Rozpoczęcie: styczeń 2014 Zakończenie: lipiec 2014 (Janssen Research & Development, LLC)
A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. (NCT02025907)	Typ: Randomizowane Etap: Rekrutacja pacjentów	Pacjenci w wieku 18–75 lat, za T2DM, poziom HbA1c na etapie skriningu $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$, leczeni metforminą w dawce ≥ 2000 mg/dzień (lub 1500 mg/dzień w przypadku nietolerancji wyższych dawek) oraz sitagliptyną w stabilnej dawce 100 mg min 12 tygodni przed skriningiem.	200	CANA 100 vs CANA 300 vs PLC	Rozpoczęcie: luty 2014 Zakończenie: kwiecień 2015 (Janssen Research & Development, LLC)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
A Study of the Effects of Canagliflozin on Plasma Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT01483781)	Typ: Randomizowane Etap: Zakończone (nieopublikowane)	Pacjenci w wieku 25–70 lat, z T2DM, nie osiągnący kontroli glikemii (HbA1c ≥ 7 i $\leq 9\%$ na etapie skriningu), leczeni metforminą w monoterapii oraz przyjmujący leki na nadciśnienie (inhibitory receptora angiotensyny lub inhibitory konwertazy angiotensyny) min. 4 tygodnie przed rozpoczęciem skriningu.	36	CANA vs PLC	Rozpoczęcie: grudzień 2011 Zakończenie: lipiec 2012 (Janssen Research & Development, LLC)
A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise (NCT01809327)	Typ: Randomizowane Etap: Rekrutacja pacjentów	Pacjenci w wieku 18–75 lat, z T2DM z niekontrolowaną glikemią po wdrożeniu zmiany diety i ćwiczeń fizycznych, nie leczeni przeciwcukrzycowo min. 12 tygodni przed skriningiem, HbA1c $\geq 7,5$ i $\leq 12,0\%$, FPG $\geq 16,7$ mmol/l przed randomizacją.	1200	CANA 100 vs. CANA 300 vs MET XR vs CANA 100 + MET XR vs CANA 300 + MET XR	Rozpoczęcie: lipiec 2013 Zakończenie: grudzień 2014 (Janssen Research & Development, LLC)
An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes (NCT01022112)	Typ: Randomizowane Etap: Zakończone (nieopublikowane)	Pacjenci w wieku 20–80 lat, z T2DM zdiagnozowanym min. 3 msc. przed randomizacją, poziom HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,5\%$ na początku okresu <i>run in</i> .	386	TA-7284 ^{ab} vs PLC	Rozpoczęcie: listopad 2009 Zakończenie: wrzesień 2010 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)
Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (NCT01387737)	Typ: Randomizowane Etap: Zakończone (nieopublikowane)	Pacjenci w wieku ≥ 20 lat, z T2DM zdiagnozowanym min. 3 msc. przed rozpoczęciem badania, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$ w przypadku terapii skojarzonej.	1229	TA-7284 (niska dawka) ^a vs TA-7284 (wysoka dawka) ^a	Rozpoczęcie: maj 2011 Zakończenie: grudzień 2012 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)

a) Kanagliflozyna;

b) W 4 dawkach (niska, średnia-niska, średnia-wysoka, wysoka).

17.10. **Badania wykluczone**

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
15.	Bain 2010	Abstrakt konferencyjny	x	Bain S. C ,Stella P ,Cao A. Significantly reduced body mass index with liraglutide 1.2 mg treatment versus glimepiride may have an impact on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Diabetic Medicine. Conference: Diabetes UK Annual Professional Conference Liverpool United Kingdom 2010; '27
16.	Davies 2010	Abstrakt konferencyjny	x	Davies M ,Nauck M ,Bailey T ,Montanya E ,Cuddihy R ,Filetti S., i in. Better glycaemic control and weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, compared with sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, both in combination with metformin in type 2 diabetes Diabetic Medicine. Conference: Diabetes UK Annual Professional Conference Liverpool United Kingdom. 2010 '27
17.	Garber 2010	Abstrakt konferencyjny	x	Garber A ,Thomsen A ,Falahati A ,Pratley R. Liraglutide treatment provides greater weight loss with improved glycaemic control than sitagliptin, both combined with metformin Diabetologia. Conference: 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2010 Stockholm Sweden. 2010 '53
18.	Seck 2010	Abstrakt konferencyjny	x	Seck T ,Williams-Herman D. E ,Chen Y ,Duran L ,Johnson-Levonas A. ,Kaufman K. D., et al. Sitagliptin compared with the sulfonylurea glimepiride provides similar efficacy with less hypoglycemia and no weight gain when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) Diabetologie und Stoffwechsel. Conference: 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Stuttgart Germany. 2010 '5
19.	Bailey 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Bailey C. J ,Gross J. L ,Yadav M ,Iqbal N ,Mansfield T. A ,List J. F. Long-term efficacy of dapagliflozin as add-on to metformin (MET) in T2DM inadequately controlled with MET alone Diabetes. Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States. 2011 '60 'pp A271
20.	Bailey 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Bailey C. J ,Gross J. L ,Yadav M ,Iqbal N ,Mansfield T. A ,List J. F. Sustained efficacy of dapagliflozin when added to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy Diabetologia. Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. 2011 '54 'pp S67
21.	Barnett 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Barnett A. H ,Charbonnel B ,Li J ,Donovan M ,Fleming D. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy Diabetologia. Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. 2011 '54'pp S108-S109
22.	Buse 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Buse J. B ,Nauck M. A ,Forst T ,Sheu W. H. H ,Hoogwerf B. J ,Shenouda S. K., et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study Diabetologia. Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. 2011 '54 'pp S38

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
23.	Charbonnel 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Charbonnel B ,Barnett A. H ,Donovan M ,Fleming D ,Chen R. Saxagliptin (SAX) add-on therapy improves glycemic control in patients (Pts) with poorly controlled type 2 diabetes (T2D) on insulin (INS) alone or INS combined with metformin (MET) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States. 2011 '60 ppA304
24.	Davies 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Davies M ,Nauck M ,Bailey T ,Montanya E ,Cuddihy R ,Filetti S., et al. The GLP-1 analogue liraglutide provides more effective glycaemic control and weight reduction over one year compared with sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, In patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Annual Professional Conference 2011 London United Kingdom. 2011 '28 'pp 70
25.	Del Prato 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Del Prato S ,Nauck M. A ,Rohwedder K ,Theuerkauf A ,Langkilde A. M ,Parikh S. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year resultsDiabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. 2011 '54 ppS348
26.	Diamant 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Diamant M ,van Gaal L ,Stranks S ,Guerci B ,MacConell L ,Trautmann M. Duration-3: efficacy of exenatide once weekly (EQW) and insulin glargine o.d. (IG) after 84 weeks in patients with type 2 diabetes (T2D) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings) 2011 '60 'pp S313
27.	Fonseca 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Fonseca V ,Staels B ,Morgan li J. D ,Shentu Y ,Golm G. T ,Johnson-Levonas A. O., et al. The addition of sitagliptin to metformin and pioglitazone therapy enhances glycemic control in patients with type 2 diabetes Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States..Conference Publication: (var.pagings) 2011 '60 'ppA308
28.	Forst 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Forst T ,Hanefeld M ,Kleine I ,Fuchs W ,Pfutzner A. Effect of adding pioglitazone and/or metformin to insulin treatment on blood pressure and renal function in patients with diabetes mellitus type 2-Results from the PIOCOMB-study Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.2011 '60 'ppA318-A319
29.	Gallwitz 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Gallwitz B ,Uhlig-Laske B ,Bhattacharaya S ,Patel S ,Dugi K. A ,Woerle H. J. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin Diabetes, Stoffwechsel und Herz.Conference: 4th Annual Meeting of the Diabetes and Cardiovascular Disease EASD Study Group Munich Germany. '20 '6

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
30.	Goke 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Goke B ,Gallwitz B ,Eriksson J ,Bokelundsingh S ,Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs glipizide as add-on therapy to metformin for type 2 diabetes mellitus (T2DM): Long-term safety and efficacyDiabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.'60 'pp A305
31.	Hanefeld 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Hanefeld M ,Kleine I ,Fuchs W ,Pftzner A ,Forst T.Comparison of pioglitazone vs metformin and effects of the combina tion of both on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes with stable insulin therapy: The PIOCMB study Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.'60 'ppA317-A318
32.	Henry 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Henry R. R ,Murray A. V ,Herrera Marmolejo M ,Hennicken D ,Ptaszynska A ,List J. F. Dapagliflozin, Metformin-XR, or both together to initiate pharmacologic therapy for type 2 diabetesDiabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.'54 'pp S67
33.	Lukashevich 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Lukashevich V ,Schweizer A ,Foley J ,Shao Q ,Groop P. H ,Kothny W. Efficacy of vildagliptin therapy in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairmentDiabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. '54 'pp S347-S348
34.	Rafeiro 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Rafeiro E ,Ross S. A ,Meinicke T ,Toorawa R ,Woerle H. J. Efficacy and safety of 5 mg daily dosing regimens with linagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metforminDiabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. '54 'pp S347-S348
35.	Vico 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Vico M ,Wei L ,Salsali A ,List J. F ,Rosenstock J.Dapagliflozin added-on to pioglitazone is effective in improving glycaemic control and attenuates weight gain without increasing hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal. '54 'pp S347-S348
36.	Bode 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Bode B ,Stenlof K ,Sullivan D ,Fung A ,Usiskin K ,Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin (CANAG), a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2), in older subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany. '55'pp S315
37.	Bolinder 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Bolinder J ,Ljunggren O ,Johansson L ,Wilding J. P. H ,Langkilde A. M ,Sjostrom C. D., et al. Dapagliflozin produces long-term reductions in body weight, waist circumference and total fat mass in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany. '55 'pp S308

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
38.	Grandy 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Grandy S ,Langkilde A. M ,Ingelgard A ,Sugg J. E ,Parikh S. J. Quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin for 24 weeks. Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.'61'pp A600
39.	Ingelgard 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Ingelgard A ,Grandy S ,Langkilde A ,Sugg J. E ,Parikh S. J. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin for 24 weeks. Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.'55'pp S320
40.	Kothny 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Kothny W ,Kozlovski P ,Foley J ,Shao Q ,Lukashevich V. Vildagliptin added to once or twice daily insulin regimens improves glycaemic control without increasing risk of hypoglycaemia and weight gain in patients with type 2 diabetes Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany. '55'pp S354
41.	Lukashevich 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Lukashevich V ,Kozlovski P ,Foley J ,Kothny W. Vildagliptin combined with insulin reduces HBA1C without increasing risk of hypoglycemia and weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.'61'pp A254
42.	Matthews 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Matthews D. R ,Fulcher G ,Perkovic V ,De Zeeuw D ,Mahaffey K. W ,Rosenstock J., et al.Efficacy and safety of canagliflozin (CAN), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy+/-oral agents in type 2 diabetesDiabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.'55' pp S314-S315
43.	Minervini 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Minervini G ,Barnett A. H ,Charbonnel B ,Monyak J ,Iqbal N. Saxagliptin in combination with insulin for type 2 diabetes: Outcomes stratified by baseline HbA1c and body mass index Endocrine Reviews.Conference: 94th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2012 Houston, TX United States. '33
44.	Niskanen 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Niskanen L ,Cefalu W. T ,Leiter L. A ,Xie J ,Balis D ,Canovatchel W., et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes on background metformin Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany '55 'pp S314
45.	Polidori 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Polidori D ,Vercruysse F ,Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany. '55 'pp S313

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
46.	Rohwedder 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Rohwedder K, Wilding J. P. H, Woo V, Sugg J, Parikh S. Long-term effectiveness of dapagliflozin over 104 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S309
47.	Schernthaler 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Schernthaler G, Gross J, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W., et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S108
48.	Simo 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Simo R, Guerci B, Schernthaler G, Gallwitz B, Guzman J, Dotta F., et al. Long-term administration of exenatide and changes in body weight and markers of cardiovascular risk: A comparative study with glimepiride (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S322
49.	Toubro 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Toubro S, Cefalu W. T, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W., et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces body weight mainly through loss of fat mass in subjects with type 2 diabetes (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S313-S314
50.	Wilding 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Wilding J, Mathieu C, Vercruyse F, Usiskin K, Deng L, Canovatchel W. Canagliflozin (CANA), a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled with metformin (MET) and sulphonylurea (SU) (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A262
51.	Wilding 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Wilding J, Mathieu C, Deng L, Black S, Vercruyse F, Canovatchel W., et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S315-S316
52.	Wintle 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Wintle M, Pencek R, Han J, Miller S, Buse J. Addition of fixed-dose exenatide to insulin glargine therapy improved glycaemic control without increasing hypoglycaemia or weight gain across a range of insulin titration (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S331

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
53.	Aso 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Aso Y, Takebayashi K, Inukai T, Katsumori K, Owada K, Nakamura T., et al. Pioglitazone and cardiovascular events in type 2 diabetes: Effects of pioglitazone on cardiovascular outcomes in Japanese patients with type 2 diabetes in higashi-saitama (EPOCH Trial) (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A557
54.	Charbonnel 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Charbonnel B, Barnett A. H, Monyak J, Minervini G, Iqbal N. Long-term efficacy and safety of saxagliptin in a triple-therapy regimen with insulin and metformin for type 2 diabetes (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A292
55.	Derosa 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Derosa G, Ragonesi P. D, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A., et al. Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after an euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetic patients (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A596
56.	Gallwitz 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson B., et al. Therapy escalation options for patients failing therapy with exenatide BID + metformin or glimepiride + metformin: Results from the EUREXA clinical study (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S8-S9
57.	Gallwitz 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Gallwitz B, Rosenstock J, Emser A, von Eynatten M, Woerle H. J. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of A1C target with no hypoglycemia and no weight gain over 2 years in mildly hyperglycemic T2D pts on metformin (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A268
58.	Rosenstock 2010	Abstrakt konferencyjny	x	J. Rosenstock, D. Polidori, Y. Zhao, S. Sha, D. Arbit, K. Usiskin, G. Capuano and W. Canovatchel Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, improves glycaemic control, lowers body weight, and improves beta cell function in subjects with type 2 diabetes on background metformin (2010) Diabetologia; var.pagings
59.	Salvadeo 2010	Abstrakt konferencyjny	x	S. A. T. Salvadeo, P. Maffio, I. Ferrari, F. Querci, L. Ciccarelli, M. Piccinni, A. D'Angelo, A. F. G. Cicero and G. Dero Comparison between exenatide and glimepiride on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients with metformin therapy (2010) Diabetologia; var.pagings
60.	Soler 2010	Abstrakt konferencyjny	x	N. G. Soler, J. P. H. Wilding, V. Woo, A. Pahor, J. Sugg, A. Langkilde and S. Parikh Dapagliflozin lowered rate of insulin uptitration/study discontinuation from lack of glycaemic control in 48-week study of type 2 diabetes patients poorly controlled on insulin therapy (2010) Diabetologia; var.pagings
61.	Nauck 2010	Abstrakt konferencyjny	x	M. Nauck, P. S. Del, K. Rohwedder, M. Elze and S. Parikh Dapagliflozin vs glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomised, controlled trial (2010) Diabetologia; var.pagings

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
62.	Wolffenbuttel 2010	Abstrakt konferencyjny	x	B. H. R. Wolffenbuttel, J. B. Buse, W. H. Herman, S. E. Hippler, S. A. Martin, H. H. Jiang, J. L. Scism-Bacon and J. L. Fahrbach The DURABLE Trial: Comparing durability of lispro mix 25 vs glargine (2010) Diabetologia; var.pagings
63.	Bergenstal 2010	Abstrakt konferencyjny	x	R. Bergenstal, C. Wysham, P. Yan, L. Macconell, J. Malloy and L. Porter Duration-2: Exenatide once weekly demonstrated significant glycaemic control and weight reduction compared to sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment (2010) Diabetic Medicine; var.pagings
64.	Pullman 2010	Abstrakt konferencyjny	x	J. Pullman, T. C. Blevins, J. Malloy, P. Yan, K. Taylor, C. Schulteis, M. Trautmann and L. Porter DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in significantly greater improvement in glycaemic control than exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes (2010) Diabetologia; var.pagings
65.	Wilding 2010	Abstrakt konferencyjny	x	J. P. H. Wilding, V. Woo, A. Pahor, J. Sugg, A. Langkilde and S. Parikh Effect of dapagliflozin, a novel insulin-independent treatment, over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin (2010) Diabetologia; var.pagings
66.	Strojek 2010	Abstrakt konferencyjny	x	K. Strojek, V. Hrubá, M. Elze, A. Langkilde and S. Parikh Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control on glimepiride monotherapy (2010) Diabetologia; var.pagings
67.	Arakaki 2010	Abstrakt konferencyjny	x	R. F. Arakaki, T. C. Blevins, D. R. Liljenquist, J. K. Wise, H. H. Jiang, K. K. Schneider, J. G. Jacobson, S. A. Martin and J. A. Jackson Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in patients with type 2 diabetes (2010) Diabetologia; var.pagings
68.	Wenying 2010	Abstrakt konferencyjny	x	Y. Wenying, L. Chen, Q. Ji, A. Bhattacharyya, K. W. Ki, K. H. Yoon, H. Xu, A. Shinde and N. Tandon Efficacy and safety of liraglutide compared with glimepiride, both combined with metformin, in an Asian population (2010) Diabetologia; var.pagings
69.	Liutkus 2010	Abstrakt konferencyjny	x	J. Liutkus, G. J. Rosas, P. Norwood, L. Pop, J. Northrup, D. Cao and M. Trautmann Exenatide added to a thiazolidinedione with or without metformin resulted in superior glycaemic control versus placebo after 26 weeks of treatment (2010) Diabetologia; var.pagings
70.	Bergenstal 2010	Abstrakt konferencyjny	x	R. M. Bergenstal, J. B. Buse, L. C. Glass, C. R. Heilmann, M. S. Lewis, A. Y. M. Kwan, B. J. Hoogwerf and J. Rosenstock Exenatide added to insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes provided excellent fasting and postprandial control with weight loss and no increased risk of hypoglycaemia (2010) Diabetologia; var.pagings
71.	Bunck 2010	Abstrakt konferencyjny	x	M. C. Bunck, A. Corner, B. Eliasson, R. J. Heine, R. M. Shaginian, M. R. Taskine, U. Smith, H. Yki-Jarvinen and M. Diamant Extended, 3-year, exenatide therapy shows sustainable effects on beta cell disposition index in metformin treated patients with type 2 diabetes (2010) Diabetologia; var.pagings
72.	Diamant 2010	Abstrakt konferencyjny	x	M. Diamant, L. F. Van Gaal, S. N. Stranks, J. Northrup, D. Cao, K. Taylor and M. Trautmann Impact of exenatide once weekly and insulin glargine on glucose control and cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes (2010) Diabetologia; var.pagings

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
73.	Davies 2011	Abstrakt konferencyjny	x	M. Davies, R. Pratley, E. Montanya, A. Thomsen, A. Falahati and G. Sesti Liraglutide reduces hba1c to a greater extent than sitagliptin regardless of baseline hba1c (2011) Journal of Diabetes; var.pagings
74.	Davies 2011	Abstrakt konferencyjny	x	M. Davies, M. Nauck, T. Bailey, E. Montanya, R. Cuddihy, S. Filetti, A. Garber, A. Thomsen, H. Hartvig and R. Pratley Liraglutide treatment for 1 year offers more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in type 2 diabetes (2011) Journal of Diabetes; var.pagings
75.	Cuddihy 2010	Abstrakt konferencyjny	x	R. Cuddihy, C. J. Tack, T. Heise, J. Davidson, D. Gouet, A. Liebl, E. Romero, H. Mersebach, P. Dykie and R. Jorde Once-daily use of a new generation ultra-long acting basal insulin with a bolus boost in insulin-naive people with type 2 diabetes: Comparison with insulin glargine (2010) Diabetologia; var.pagings
76.	Davies 2013	Abstrakt konferencyjny	x	M. Davies, S. Heller, S. Sreenan, H. Sapin, O. Adetunji, A. Tahbaz and J. Vora Once-weekly exenatide vs once- or twicedaily insulin detemir: Randomised, openlabel clinical trial of efficacy and safety in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone or with sulphonylureas (2013) Diabetic Medicine; var.pagings
77.	Heller 2013	Abstrakt konferencyjny	x	S. Heller, O. Adetunji, A. Tahbaz, M. Wintle and M. Davies Patient-reported outcomes in a trial of exenatide once weekly vs insulin detemir in patients with Type 2 diabetes treated with metformin alone or with sulphonylurea (2013) Diabetic Medicine; var.pagings
78.	Stratmann 2010	Abstrakt konferencyjny	x	B. Stratmann, T. Forst, A. Pfutzner, J. Muller, D. Tschope and M. Hanefeld PIOcomb study interim analysis: Pioglitazone added to insulin treatment reduces chronic systemic inflammation in patients with type 2 diabetes (2010) Diabetologia; var.pagings
79.	Forst 2010	Abstrakt konferencyjny	x	S. Forst, M. Lobig, U. Lehmann, C. Hohberg, C. Friedrich, W. Fuchs, A. Pfutzner and T. Forst Pioglitazone in addition to metformin improves erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from the PIOfix study (2010) Diabetologia; var.pagings
80.	Lewin 2010	Abstrakt konferencyjny	x	A. J. Lewin, L. Arvay, D. Liu, S. Patel and H. J. Woerle Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes (2010) Diabetologia; var.pagings
81.	Maheux 2010	Abstrakt konferencyjny	x	P. Maheux, E. Allen, S. Ravichandran, J. List and R. Chen Saxagliptin added to a thiazolidinedione, metformin or a sulphonylurea improves glycaemic control in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (2010) Endocrine Abstracts; var.pagings
82.	Pfutzner 2010	Abstrakt konferencyjny	x	A. Pfutzner, I. Gurieva, M. Antsiferov, E. Allen, S. Ravichandran and R. Chen Saxagliptin either as add-on therapy to metformin or as initial combination therapy with metformin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes (2010) Endocrine Abstracts; var.pagings
83.	Goldstein 2010	Abstrakt konferencyjny	x	B. J. Goldstein, T. Seck, Y. Chen, L. Duran, A. O. Johnson-Levonas, K. D. Kaufman and D. E. Williams-Herman Sitagliptin compared with glimepiride provides similar efficacy with weight loss and less hypoglycaemia when added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (2010) Diabetologia; var.pagings

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
84.	Pfutzner 2010	Abstrakt konferencyjny	x	A. Pfutzner, M. Hanefeld, C. Hohberg, C. Kohler, J. Muller and T. Forst Treatment with pioglitazone plus insulin is well tolerated and shows metabolic benefits compared to a combination of insulin and metformin. Interim results from the PIOcomb study (2010) Diabetologia; var.pagings
85.	Buse 2011	Abstrakt konferencyjny	x	J. Buse, L. Glass, C. Heilmann, S. Shenouda, A. Y. M. Kwan, L. Macconell and B. Hoogwerf Weight change in placebo-and exenatide (BID)-treated subjects with type 2 diabetes on insulin glargine: Effects of sex, diabetes duration, baseline A1C, and insulin dose (2011) Diabetes; var.pagings
86.	Armstrong 2010	Abstrakt konferencyjny	x	M. J. Armstrong, A. Falahati, D. Houlihan, B. B. Elbroend, W. E. Schmidt, S. Gough and P. N. Newsome Effects of two years of liraglutide treatment on fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: analysis of the LEAD-2 extension trial (2010) Hepatology (Baltimore, Md.); Suppl S1
87.	Diamant 2012	Abstrakt konferencyjny	x	M. Diamant, L. Gaal, S. Stranks, B. Guerci, L. MacConell, H. Haber, J. Scism-Bacon and M. Trautmann Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks (2012) Diabetes care; 4
88.	Henriksen 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Henriksen K ,Byrjalsen I ,Qvist P ,Beck-Nielsen H ,Hansen G ,Riis B. J., et al. Efficacy and safety of the partial PPAR{gamma} agonist balaglitazone compared with pioglitazone and placebo: A Phase III, randomized, parallel-group study in patients with type 2 diabetes on stable insulin therapy (2011) Endocrine Reviews.Conference: 93rd Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2011 Boston, MA United States.Conference Start: 20110604 Conference End: 20110607.Conference Publication: (var.pagings); '3 Meeting Abstracts
89.	Smiley 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Smiley D ,Hudson M ,Randall L ,Begovic J ,Peng L ,Umpierrez G. The effects of pioglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with ketosis-prone diabetes (2011) Endocrine Reviews.Conference: 93rd Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2011 Boston, MA United States.Conference Start: 20110604 Conference End: 20110607.Conference Publication: (var.pagings); '3 Meeting Abstracts
90.	Furtado 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Furtado M ,Arruda A. L ,Rodrigues A. C ,Nogueira K ,Fukui R ,Rocha D., et al. Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 diabetes mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments (2012) Journal of the American Society of Echocardiography.Conference: 23rd Annual Scientific Sessions of the American Society of Echocardiography - Cardiovascular Imaging: A Disease and a Patient-Based Approach, ASE 2012 National Harbor, MD United States.Conf; '6
91.	Kesikli 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Kesikli S. A ,Unluturk U ,Gunaydin G ,Ates C ,Guc D ,Uysal A. R., et al. The impact of early basal insulin treatment on inflammation and endothelial activation/damage related biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus (2012) Immunology.Conference: European Congress of Immunology 2012 Glasgow United Kingdom.Conference Start: 20120905 Conference End: 20120908.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 46-47

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
92.	Murakami 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Murakami T ,Misawa K. Sitagliptin provides multiple antiatherosclerotic effects independent of diabetic improvement for type-2 diabetics with or without insulin therapies (2012) Circulation.Conference: American Heart Association 2012 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium Los Angeles, CA United States.Conference Start: 20121103 Conference End: 20121106.Conference Publication: (var.pagings); '21 SUPPL.#1
93.	Santos-Furtado 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Santos Furtado M ,Nogueira K ,Arruda A. L ,Rodrigues A. C ,Carvalho F ,Silva M. E., et al. Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 Diabetes Mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments (2012) European Heart Journal Cardiovascular Imaging.Conference: 16th Annual Meeting of the European Association of Echocardiography, EUROECHO 2012 Athens Greece.Conference Start: 20121205 Conference End: 20121208.Conference Publication: (var.pagings); 'pp i53
94.	Johnson 2010	Abstrakt konferencyjny	x	Johnson A. Treating to Target in Type 2 diabetes (4-T) study: 3-year results (2010) Diabetologie und Stoffwechsel.Conference: 45.Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Stuttgart Germany.Conference Start: 20100512 Conference End: 20100515.Conference Publication: (var.pagings); 0
95.	Pfutzner 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Pfutzner A. H ,Schondorf T ,Dikta G ,Krajewski V ,Fuchs W ,Forst T., et al. Use of pioglitazone vs. placebo in addition to standard insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus requiring hemodialysis treatment (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A315-A316
96.	Sloan 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Sloan L ,Newman J ,Sauce C ,von Eynatten M ,Patel S ,Woerle H. J. Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with severe renal impairment (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A114
97.	Tinahones 2011	Abstrakt konferencyjny	x	Tinahones F. J ,Gomez-Huelgas R ,Garcia-Alegria J ,Tapia-Guerrero M ,Martos-Perez F. Fat distribution, HbA1C and hypoglycaemia in overweight and obese patients with type 2 diabetes: A comparison of NPH and insulin detemir from a pilot randomised clinical trial (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S273
98.	Asti 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Asti A ,D'Alessandro A ,D'Alessandro G ,Fertuso G ,Perrore G ,Nardi S., et al. Sitagliptin vs saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S343
99.	Barnett 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Barnett A ,Huisman H ,Jones R ,von Eynatten M ,Patel S ,Woerle H. J. Efficacy and safety of linagliptin in elderly patients (>= 70 years) with type 2 diabetes (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A260-A261

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
100.	Cefalu 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Cefalu W ,Leiter L ,DeBruin T ,Gause-Nilsson I ,Sugg J ,Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S305
101.	Cefalu 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Cefalu W. T ,Leiter L. A ,Debruin T. W ,Gausenilsson I ,Sugg J ,Parikh S. J. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A271
102.	Daniele 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Daniele G ,Perez-Cadena Z ,Chavez-Velasquez A ,Kamath S ,Zuo P ,Chang Z., et al. Low-dose (15 mg/day) pioglitazone treatment improves glycemic and sub-inflammatory state in obese type 2 diabetic subjects in 24 week intervention study (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A274
103.	Jabbour 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Jabbour S ,Hardy E ,Sugg J ,Parikh S. Dapagliflozin is safe and effective as add on therapy to sitagliptin with or without background metformin (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S311
104.	Jabbour 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Jabbour S ,Hardy E ,Sugg J ,Parikh S. Dapagliflozin as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A275-A276
105.	Kothny 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Kothny W ,Wang M ,Shao Q ,Groop P. H ,Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate or severe renal insufficiency (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A253
106.	Lee 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Lee J. M ,Park K. S ,Park S. H ,Lim D. M ,Min J ,Yong Park L. K., et al. A multi-center, open, randomized, parallel-group, 2 arm study to compare the efficacy and safety of insulin add-on to glimepiride/ metformin 1/500mg BIDvs. to glimepiride 4mg qd in type 2 DM patients with inadequate glycemic control (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A280-A281

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
107.	Leiter 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Leiter L ,Cefalu W ,DeBruin T ,Gause-Nilsson I ,Sugg J ,Parikh S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with a history of cardiovascular disease (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S310-S311
108.	Leiter 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Leiter L. A ,Cefalu W. T ,Debruin T. W ,Gausenilsson I ,Sugg J ,Parikh S. J. Efficacy and safety of dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus patients with a history of cardiovascular disease (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A287
109.	MAffioli 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Maffioli P ,Franzetti I. G ,Querci F ,Carbone A ,Ciccarelli L ,Piccinni M., et al. Exenatide plus metformin compared to metformin alone on beta cell function in type 2 diabetic patients (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S298
110.	Minervini 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Minervini G ,Charbonnel B ,Barnett A. H ,Monyak J ,Iqbal N. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with insulin in patients with long-standing type 2 diabetes (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A290
111.	Moses 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Moses R. G ,Kalra S ,Brook D ,Sockler J ,Visvanathan J ,Fisher S. A. Saxagliptin (SAX) effectively reduces HbA1c and is well tolerated when added to a combination of metformin (MET) and sulfonylurea (SU) (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A282
112.	Ning 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Ning G ,Hong J ,Zhang Y. Effect of anti-diabetic drugs on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A238
113.	Nyback-Nakell 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Nyback-Nakell A ,Lins P. E ,Adamson U ,Landstedt-Hallin L. Adding glimepiride to insulin+metformin in patients with type 2 diabetes of more than ten years duration-a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S327-S328
114.	Pawaskar 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Pawaskar M ,Chan M ,Imaoka T ,Best J ,Boardman M. Improved diabetes treatment satisfaction and weight-related quality of life for asian patients treated with exenatide once weekly versus twice daily (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A299

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
115.	Wilding 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Wilding J. P ,Woo V. C ,Rohwedder K ,Sugg J. E ,Parikh S. J. Long-term effectiveness of dapagliflozin over 104 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A267-A268
116.	Yki-Jarvinen 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Yki-Jarvinen H ,Rosenstock J ,Duran-Garcia S ,Pinnetti S ,Bhattacharya S ,Thiemann S., et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: A 52-week randomised, placebocontrolled trial (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S9
117.	Salsali 2012	Abstrakt konferencyjny	x	Salsali A ,Rohwedder K ,Mansfield T ,Martin P ,Wei L ,Parikh S. Durability of dapagliflozin treatment response in patients with T2DM: 2-year results (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A264
118.	Ridderstrale 2013b	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Ridderstrale M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L: Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. J Med Econ 2013; 16(4):468-478 ,
119.	Ridderstrale 2013b	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Ridderstrale M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC: Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. Cardiovasc Diabetol 2013; 12:129 ,
120.	Falko 1985	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Falko J. M ,Osei K. Combination insulin/glyburide therapy in type II diabetes mellitus. Effects on lipoprotein metabolism and gluoregulation (1985) American Journal of Medicine; '3B
121.	Willms 1998	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Willms B ,Idowu K ,Holst J. J ,Creutzfeldt W ,Nauck M. A. Overnight GLP-1 normalizes lasting but not daytime plasma glucose levels in NIDDM patients (1998) Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes; '2
122.	Hermann 1999	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Hermann L. S ,Ranstam J ,Vaaler S ,Melander A. Effects of antihyperglycaemic therapies on proinsulin and relation between proinsulin and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes (1999) Diabetes, obesity & metabolism; '4
123.	Rendell 2003	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Rendell M. S ,Glazer N. B ,Ye Z. Combination therapy with pioglitazone plus metformin or sulfonylurea in patients with Type 2 diabetes: influence of prior antidiabetic drug regimen (2003) Journal of Diabetes & its Complications; '4
124.	Wulffele 2003	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Wulffele M. G ,Kooy A ,Lehert P ,Bets D ,Ogterop J. C ,Borger van der Burg B., et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial (2003) Journal of Internal Medicine; '5

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
125.	Taylor 2005	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Taylor K ,Kim D ,Nielsen L. L ,Aisporna M ,Baron A. D ,Fineman M. S. Day-long subcutaneous infusion of exenatide lowers glycemia in patients with type 2 diabetes (2005) <i>Hormone & Metabolic Research</i> ; '10
126.	Jendle 2009	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Jendle J ,Nauck M. A ,Matthews D. R ,Frid A ,Hermansen K ,During M., et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue (2009) <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> ; '12
127.	Erdmann 2010	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Erdmann E ,Spanheimer R ,Charbonnel B ,Investigators P. ROactive Study Pioglitazone and the risk of cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes receiving concomitant treatment with nitrates, renin-angiotensin system blockers, or insulin: results from the PROactive study (PROactive 20) (2010) <i>Journal Of Diabetes</i> ; '3
128.	Allen 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Allen E ,Berglind N. Saxagliptin vs glipezide as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A 2-year assessment of HbA1c, hypoglycaemia, and weight gain in a randomised, double-blind study (2011) <i>Diabetologia</i> .Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S337
129.	Bader 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Bader G ,Ferrannini E ,Bo A ,Fonseca V ,Zinman B ,Matthews D. Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos, and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment (2011) <i>Diabetologia</i> .Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S339-S340
130.	Bouzamondo 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Bouzamondo H ,Karyekar C ,Berglind N ,Allen E. Saxagliptin (SAX) vs Glipizide (GLIP) as add-on therapy to metformin (MET) for type 2 diabetes (T2D): Assessment of HbA1c, hypoglycemia, and weight gain (2011) <i>Diabetes</i> .Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A305
131.	Farmer 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Farmer A. J ,Oke J ,Stevens R ,Holman R. R. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes (2011) <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> ; '12
132.	Gruenberger 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Gruenberger J. B ,Gilet H ,Esteve L ,Viala-Danten M. Association of patient-reported hypoglycemia with health-related quality of life (HRQL) in type 2 diabetes (T2D) patients: Results from a clinical trial (2011) <i>Diabetes</i> .Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A549

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
133.	Tahbaz 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Tahbaz A ,Jones R ,Sapin H ,Baguley J. Exenatide twice daily versus insulin glargine in the HEELA (Helping Evaluate Exenatide Compared with Long-acting Insulin) study in Type 2 diabetes: Evaluation of treatment-emergent nausea and changes in body weight (2011) Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Annual Professional Conference 2011 London United Kingdom.Conference Start: 20110330 Conference End: 20110401.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 70
134.	Foley 2012	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Foley J ,Kozlovski P ,Lukashevich V ,Kothny W. Vildagliptin improves a chronic effect on beta cell function when added to insulin therapy (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S355
135.	Armstrong 2010	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Armstrong M ,Falahati A ,Houlihan D. D ,Elbrand B ,Schmidt W. E ,Gough S., et al. Effects of two years of liraglutide treatment on fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: Analysis of the liraglutide effect and action in diabetes-2 extension trial (2010) Gut.Conference: British Association for the Study of the Liver Annual Meeting, BASL 2010 Edinburgh United Kingdom.Conference Start: 20100908 Conference End: 20100910.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A1-A2
136.	Ingle 2011	Brak ocenianych punktów końcowych	x	Ingle P. V ,Talele G. S. Comparative effects of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on lipid profile in Indian patients with type 2 diabetes mellitus (2011) International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; 'SUPPL.#5
137.	Lv 2013	Brak ocenianych punktów końcowych	x	W. S. Lv, L. Li, J. P. Wen, R. F. Pan, R. X. Sun, J. Wang, Y. X. Xian, C. X. Cao and Y. Y. Gao Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (glargine or detemir once daily plus prandial insulin aspart) and continuous subcutaneous insulin infusion (aspart) in short-term intensive insulin therapy for poorly controlled type 2 diabetes patients (2013) International Journal of Endocrinology Print;
138.	Bergental 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bergental RM, Rosenstock J, Bastyr EJ, III, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ: Lower Glucose Variability and Hypoglycemia Measured by Continuous Glucose Monitoring With Novel Long-Acting Insulin LY2605541 Versus Insulin Glargine. Diabetes Care 2014; 37(3):659-665 ,
139.	Mudaliar 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris AG, Duchesne D, Iqbal N, List J: Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. Diabetes Technol Ther 2014; 16(3):137-144 ,
140.	Jung 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Jung CH, Park JY, Cho JH, Yoon KH, Yang HK, Lee YH, Cha BS, Lee BW: The optimal morning:evening ratio in total dose of twice-daily biphasic insulin analogue in poorly controlled Type 2 diabetes: a 24-week multi-centre prospective, randomized controlled, open-labelled clinical study. Diabet Med 2014; 31(1):68-75 ,
141.	Inagaki 2013	Interwencja	Monoterapia (CANA vs PLC)	Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H: Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. Diabetes Obes Metab 2013; 15(12):1136-1145 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
142.	de Moraes 2013	Interwencja	Brak danych odnośnie ocenianej interwencji	de Moraes MA, Rodrigues J, Cremonesi M, Polanczyk C, Schaan BD : Management of diabetes by a healthcare team in a cardiology unit: a randomized controlled trial. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68(11):1400-1407 ,
143.	Barnett 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Barnett AH, Huisman H, Jones R, von EM, Patel S, Woerle HJ: Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 382(9902):1413-1423 ,
144.	Riddle 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Riddle MC, Rosenstock J, Vljajnic A, Gao L: Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. Diabetes Obes Metab 2013 ,
145.	Ridderstrale 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ridderstrale M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L: Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. J Med Econ 2013; 16(4):468-478 ,
146.	Takahata 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Takahata M, Nakamura A, Tajima K, Inazumi T, Komatsu Y, Tamura H, Yamazaki S, Kondo Y, Yamada M, Kimura M, Terauchi Y: Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2013; 15(5):455-462 ,
147.	Meneghini 2013a	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazari A, Hollander P: Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: A 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:729-736 ,
148.	Herrmann 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Herrmann BL, Kasser C, Keuthage W, Huptas M, Dette H, Klute A: Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013; 121(4):210-213 ,
149.	Rosenstock 2013d	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J, Gross JL, Guilar-Salinas C, Hissa M, Berglind N, Ravichandran S, Fleming D: Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2013; 30(12):1472-1476 ,
150.	Bailey 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF: Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11:43
151.	Kojima 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Kojima Y, Kaga H, Hayashi S, Kitazawa T, Iimura Y, Ohno M, Yoshitsugu M, Fujiwara M, Hiyoshi T: Comparison between sitagliptin and nateglinide on postprandial lipid levels: The STANDARD study. World J Diabetes 2013; 4(1):8-13 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
152.	Lv 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Lv WS, Li L, Wen JP, Pan RF, Sun R, X, Wang J, Xian Y, X, Cao C, X, Gao YY: Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (glargine or detemir once daily plus prandial insulin aspart) and continuous subcutaneous insulin infusion (aspart) in short-term intensive insulin therapy for poorly controlled type 2 diabetes patients. International Journal of Endocrinology 2013 ,
153.	Heerspink 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Lambers-Heerspink HJ, Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:853-862 ,
154.	Yale 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David NE, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G: Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:463-473 ,
155.	Meneghini 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	L. Meneghini, S. L. Atkin, S. C. Gough, I. Raz, L. Blonde, M. Shestakova, S. Bain, T. Johansen, K. Begtrup, K. I. Birkeland and F. L. E. X. Begin The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes (2013) Diabetes Care; 4
156.	Ohta 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ohta A, Arai K, Nishine A, Sada Y, Kato H, Fukuda H, Asai S, Nagai Y, Katabami T, Tanaka Y: Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving preprandial insulin aspart or postprandial insulin glulisine. Endocrine journal 2013; 60:173-177 ,
157.	Ji 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou CW, Haber H, Guerrettaz K, Boardman MK: Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation 2013; 4:53-61 ,
158.	Alba 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Alba M, Ahren B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Goldstein BJ: Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:1101-1110 ,
159.	Mosenzon 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL: Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2013; 29:417-426 ,
160.	Philis - Tsimikas 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Philis TA, Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjoth TV, Rasmussen S, Garber AJ: Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:760-766 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
161.	Kothony 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Kothny W, Wang M, Shao Q, Groop P. H, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate or severe renal insufficiency (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A253
162.	Dobs 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, Hill JS, Chen Y, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Ferreira JC: Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. Journal of diabetes 2013; 5:68-79 ,
163.	Henry 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, Langdon RB, Kaufman KD, Steinberg H, Goldstein BJ: Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone-a factorial study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 16(3):223-230 ,
164.	Jabbour 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A 24-Week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 2014; 37(3):740-750 ,
165.	Harris 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Harris SB, Yale JF, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S, Gerstein HC: Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? results of the start (self-titration with apidra to reach target)study a randomized noninferiority trial. Diabetes Care 2014; 37(3):604-610 ,
166.	Giugliano 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Giugliano D, Tracz M, Shah S, Calle-Pascual A, Mistodie C, Duarte R, Sari R, Woo V, Jiletcovici AO, Deinhart J, Wille SA, Kiljanski J: Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus basal 6 mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. Diabetes Care 2014; 37(2):372-380 ,
167.	Franco 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Franco DR, Baptista J, Abreu FRM, Batista RB, Eliaschewitz FG: Starting glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients based on body mass index is safe. World Journal of Diabetes 2014; 5(1):69-75 ,
168.	Yki-Jarvinen 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ: Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: A (greater-than or equal to)52-week randomized, double-blind study. Diabetes Care 2013; 36(12):3875-3881 ,
169.	Umpierrez 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, Jacobs S, Rizzo M, Peng L, Reyes D, Pinzon I, Ferreira ME, Hunt V, Gore A, Toyoshima MT, Fonseca VA: Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial. Diabetes Care 2013; 36(8):2169-2174 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
170.	Guo 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Guo L, Yue X, Xianxiang Z, Yong L, Weijuan L, Bing C: Insulinization: A promising strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> 2013; 6(5):1300-1306 ,
171.	Onishi 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S: Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2013; 4(6):605-612 ,
172.	Rodbard 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjoth TV, Rana A, Mathieu C: Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: A 2-year randomized, treat-to-target trial. <i>Diabetic Medicine</i> 2013; 30(11):1298-1304 ,
173.	Umpierrez 2013b	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F: Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: A pilot, randomized, controlled study. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(11):3430-3435 ,
174.	Scirica 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>New Engl J Med</i> 2013; 369(14):1317-1326 ,
175.	Kadowaki 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Kadowaki T, Tajima N, Odawara M, Minamide T, Kawashima M, Yanagida D, Okamoto T, rjona Ferreira JC: Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. <i>Diabetol Int</i> 2013; 4(3):160-172 ,
176.	Rosenstock 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, Balena R: The fate of taspoglutide, a weekly glp-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(3):498-504
177.	Gough 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM: Low-volume insulin degludec 200 Units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The begin low volume trial. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(9):2536-2542 ,
178.	Riddle 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, Ping L, Ye J, Rosenstock J: Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(9):2489-2496 ,
179.	Ji 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou CW, Haber H, Guerrettaz K, Boardman MK: Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2013; 4:53-61 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
180.	Lonn 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Lonn EM, Bosch J, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Ramachandran A, Hancu N, Hanefeld M, Krum H, Ryden L, Smith S, McQueen MJ, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC: Effect of insulin glargine and n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events: The glucose reduction and atherosclerosis continuing evaluation study (ORIGIN-GRACE). <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(9):2466-2474 ,
181.	Riddle 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, Ping L, Rosenstock J: Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: A 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(9):2497-2503 ,
182.	Strain 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM: Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): A 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>The Lancet</i> 2013; 382(9890):409-416 ,
183.	Varewijck 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Varewijck AJ, Yki-Jarvinen H, Schmidt R, Tennagels N, Janssen JAMJ: Concentrations of insulin glargine and its metabolites during long-term insulin therapy in type 2 diabetic patients and comparison of effects of insulin glargine, its metabolites, IGF-I, and human insulin on insulin and IGF-I receptor signaling. <i>Diabetes</i> 2013; 62(7):2539-2544 ,
184.	Adibe 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Adibe MO, Aguwa CN, Ukwe CV: Cost-utility analysis of pharmaceutical care intervention versus usual care in management of nigerian patients with type 2 diabetes. <i>Value Health Reg Issues</i> 2013; 2(2):189-198 ,
185.	Chilton 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Chilton R: Linagliptin versus glimepiride add-on for the long-term treatment of Type 2 diabetes mellitus. <i>Expert Rev Endocrinol Metab</i> 2013; 8(4):345-349 ,
186.	Piatti 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Piatti PM, Marone E, Mantero M, Setola E, Galluccio E, Lucotti P, Shehaj E, Villa V, Perticone F, Venturini M, Palini A, Airolidi F, Faglia E, Del Maschio A, Colombo A, Chiesa R, Bosi E, Monti LD: Effect of normalization of fasting glucose by intensified insulin therapy and influence of eNOS polymorphisms on the incidence of restenosis after peripheral angioplasty in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label clinical trial. <i>Acta Diabetologica</i> 2013; 50(3):373-382 ,
187.	Wilding 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez GG, Mathieu C, Vercruyse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G: Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: A randomised trial. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2013; 67:1267-1282 ,
188.	Onishi 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Y. Onishi, Y. Ono, R. Rabol, L. Endahl and S. Nakamura Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial (2013) <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> ; 9

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
189.	Bergenstal 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bergenstal RM, Rosenstock J, Bastyr EJ, III, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ: Lower Glucose Variability and Hypoglycemia Measured by Continuous Glucose Monitoring With Novel Long-Acting Insulin LY2605541 Versus Insulin Glargine. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37(3):659-665 ,
190.	Mudaliar 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris AG, Duchesne D, Iqbal N, List J: Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2014; 16(3):137-144 ,
191.	Jung 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Jung CH, Park JY, Cho JH, Yoon KH, Yang HK, Lee YH, Cha BS, Lee BW: The optimal morning:evening ratio in total dose of twice-daily biphasic insulin analogue in poorly controlled Type 2 diabetes: a 24-week multi-centre prospective, randomized controlled, open-labelled clinical study. <i>Diabet Med</i> 2014; 31(1):68-75 ,
192.	Inagaki 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H: Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15(12):1136-1145 ,
193.	de Moraes 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	de Moraes MA, Rodrigues J, Cremonesi M, Polanczyk C, Schaan BD : Management of diabetes by a healthcare team in a cardiology unit: a randomized controlled trial. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> 2013; 68(11):1400-1407 ,
194.	Barnett 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D, Iqbal N: Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2013; 33(10):707-717 ,
195.	Riddle 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Riddle MC, Rosenstock J, Vlajnic A, Gao L: Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013 ,
196.	Cefalu 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G: Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2013; 382(9896):941-950 ,
197.	Ridderstrale 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ridderstrale M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC: Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2013; 12:129 ,
198.	Takahata 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Takahata M, Nakamura A, Tajima K, Inazumi T, Komatsu Y, Tamura H, Yamazaki S, Kondo Y, Yamada M, Kimura M, Terauchi Y: Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15(5):455-462 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
199.	Meneghini 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	L. Meneghini, S. L. Atkin, S. C. Gough, I. Raz, L. Blonde, M. Shestakova, S. Bain, T. Johansen, K. Begtrup, K. I. Birkeland and F. L. E. X. Begin The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes (2013) Diabetes Care; 4
200.	Herrmann 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	B. L. Herrmann, C. Kasser, W. Keuthage, M. Huptas, H. Dette and A. Klute Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipozytokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus (2013) Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes; 4
201.	Rosenstock 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, Balena R: The fate of taspoglutide, a weekly glp-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(3):498-504 ,
202.	Bailey 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF: Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11:43 ,
203.	Kojima 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kojima Y, Kaga H, Hayashi S, Kitazawa T, Iimura Y, Ohno M, Yoshitsugu M, Fujiwara M, Hiyoshi T: Comparison between sitagliptin and nateglinide on postprandial lipid levels: The STANDARD study. World J Diabetes 2013; 4(1):8-13 ,
204.	Lv 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	W. S. Lv, L. Li, J. P. Wen, R. F. Pan, R. X. Sun, J. Wang, Y. X. Xian, C. X. Cao and Y. Y. Gao Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (glargine or detemir once daily plus prandial insulin aspart) and continuous subcutaneous insulin infusion (aspart) in short-term intensive insulin therapy for poorly controlled type 2 diabetes patients (2013) International Journal of Endocrinology Print;
205.	Heerspink 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Lambers-Heerspink HJ, Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:853-862
206.	Yale 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David NE, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G: Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:463-473 ,
207.	Meneghini 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	L. Meneghini, S. L. Atkin, S. C. Gough, I. Raz, L. Blonde, M. Shestakova, S. Bain, T. Johansen, K. Begtrup, K. I. Birkeland and F. L. E. X. Begin The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes (2013) Diabetes Care; 4
208.	Ohta 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ohta A, Arai K, Nishine A, Sada Y, Kato H, Fukuda H, Asai S, Nagai Y, Katabami T, Tanaka Y: Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving preprandial insulin aspart or postprandial insulin glulisine. Endocrine journal 2013; 60:173-177

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
209.	Ji 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou CW, Haber H, Guerretaz K, Boardman MK: Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2013; 4:53-61 ,
210.	Alba 2013	Interwencja	Brak danych odnośnie stosowanej interwencji	Alba M, Ahren B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Goldstein BJ: Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2013; 15:1101-1110 ,
211.	Mosenzon 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Mosenzon O, Raz I: Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patients in primary care: Basal-bolus regimen versus premix insulin analogs: When and for whom? <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(SUPPL.2):S212-S218 ,
212.	Philis - Tsimikas 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	A. Philis-Tsimikas, P. S. Del, I. Satman, A. Bhargava, M. Dharmalingam, T. V. Skjoth, S. Rasmussen and A. J. Garber Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents (2013) <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> ; 8
213.	Kothony 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V: Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2013; 15:252-257 ,
214.	Dobs 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, Hill JS, Chen Y, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Ferreira JC: Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of diabetes</i> 2013; 5:68-79 ,
215.	Henry 2014	Interwencja	Monoterapia lub terapia dwulekowa	Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, Langdon RB, Kaufman KD, Steinberg H, Goldstein BJ: Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone-a factorial study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2014; 16(3):223-230 ,
216.	Jabbour 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A 24-Week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37(3):740-750 ,
217.	Harris 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Harris SB, Yale JF, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S, Gerstein HC: Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? results of the start (self-titration with apidra to reach target) study a randomized noninferiority trial. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37(3):604-610 ,
218.	Giugliano 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Giugliano D, Tracz M, Shah S, Calle-Pascual A, Mistodie C, Duarte R, Sari R, Woo V, Jiletcovici AO, Deinhard J, Wille SA, Kiljanski J: Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus basal 6 mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37(2):372-380 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
219.	Franco 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Franco DR, Baptista J, Abreu FRM, Batista RB, Eliaschewitz FG: Starting glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients based on body mass index is safe. World Journal of Diabetes 2014; 5(1):69-75 ,
220.	Yki-Jarvinen 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ: Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: A (greater-than or equal to)52-week randomized, double-blind study. Diabetes Care 2013; 36(12):3875-3881 ,
221.	Umpierrez 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	G. E. Umpierrez, D. Smiley, K. Hermayer, A. Khan, D. E. Olson, C. Newton, S. Jacobs, M. Rizzo, L. Peng, D. Reyes, I. Pinzon, M. E. Ferreira, V. Hunt, A. Gore, M. T. Toyoshima and V. A. Fonseca Randomized study comparing a Basal-bolus with a Basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial (2013) Diabetes Care; 8
222.	Guo 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Guo L, Yue X, Xianxiang Z, Yong L, Weijuan L, Bing C: Insulinization: A promising strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Experimental and Therapeutic Medicine 2013; 6(5):1300-1306 ,
223.	Onishi 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S: Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. Journal of Diabetes Investigation 2013; 4(6):605-612 ,
224.	Rodbard 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjoth TV, Rana A, Mathieu C: Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: A 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabetic Medicine 2013; 30(11):1298-1304 ,
225.	Umpierrez 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	G. E. Umpierrez, D. Smiley, K. Hermayer, A. Khan, D. E. Olson, C. Newton, S. Jacobs, M. Rizzo, L. Peng, D. Reyes, I. Pinzon, M. E. Ferreira, V. Hunt, A. Gore, M. T. Toyoshima and V. A. Fonseca Randomized study comparing a Basal-bolus with a Basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial (2013) Diabetes Care; 8
226.	Scirica 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. New Engl J Med 2013; 369(14):1317-1326 ,
227.	Kadowaki 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Kadowaki T, Tajima N, Odawara M, Minamide T, Kawashima M, Yanagida D, Okamoto T, rjona Ferreira JC: Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. Diabetol Int 2013; 4(3):160-172 ,
228.	Hermansen 1969	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Hermansen K ,Davies M ,Derezhinski T ,Martinez Ravn G ,Clauson P ,Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. [Erratum appears in Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):1035] (1269) Diabetes Care; '6
229.	Harrison 1906	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Harrison L. B ,Adams-Huet B ,Raskin P ,Lingvay I. -cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy (1406) Diabetes Care; '7

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
230.	Bunck 2010	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Bunck M. C ,Diamant M ,Eliasson B ,Corner A ,Shaginian R. M ,Heine R. J., et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition (2010) Diabetes Care; '8
231.	Grinnell 1967	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Grinnell E. H ,Skillman T. G ,Brooks A. M., Jr. A clinical pharmacologic comparison of glyhexamide, tolbutamide and chlorpropamide in the treatment of stable diabetes (1967) American Journal of the Medical Sciences; '3
232.	Peacock 1984	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Peacock I ,Tattersall R. B. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin? (1984) 0; '6435
233.	Peacock 1987	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Peacock I ,Watts R ,Selby C ,Tattersall R. B. Serum C-peptide after 6 months on glibenclamide remains higher than during insulin treatment (1987) 0; '2
234.	Collier 1989	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Collier A ,Watson H. H ,Patrick A. W ,Ludlam C. A ,Clarke B. F. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients (1989) 0; '6
235.	Groop 1989	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Groop L ,Widen E ,Franssila-Kallunki A ,Ekstrand A ,Saloranta C ,Schalin C., et al. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus (1989) Diabetologia; '8
236.	Jennings 1991	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Jennings A. M ,Lewis K. S ,Murdoch S ,Talbot J. F ,Bradley C ,Ward J. D. Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas (1991) Diabetes Care; '8
237.	Klein 1991	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Klein W. Sulfonylurea-metformin-combination versus sulfonylurea-insulin-combination in secondary failures of sulfonylurea monotherapy. Results of a prospective randomized study in 50 patients (1991) Diabete et Metabolisme; '1 BIS
238.	Riddle 1992	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Riddle M ,Hart J ,Bingham P ,Garrison C ,McDaniel P. Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea (1992) American Journal of the Medical Sciences; '3
239.	Calle-pascual 1995	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Calle-pascual A. L ,Garcia-Honduvilla J ,Martin-Alvarez P. J ,Vara E ,Calle J. R ,Munguira M. E., et al. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment (1995) Diabete et Metabolisme; '4
240.	Ravnik-Oblak 1995	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ravnik-Oblak M ,Mrevlje F. Insulin versus a combination of insulin and sulfonylurea in the treatment of NIDDM patients with secondary oral failure (1995) Diabetes Research and Clinical Practice; '1
241.	Shank 1995	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Shank M. L ,Del Prato S ,DeFronzo R. A. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM (1995) Diabetes; '2

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
242.	Feinglos 1997	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Feinglos M. N ,Thacker C. H ,English J ,Bethel M. A ,Lane J. D. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes (1997) Diabetes Care; '10
243.	Anonim 1998	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	0 UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group (1998) 0; '1
244.	Niazi 1998	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Niazi R ,Muzaffar Z. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients (1998) JPMA.The Journal of the Pakistan Medical Association; '11
245.	Relimpio 1998	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Relimpio F ,Pumar A ,Losada F ,Mangas M. A ,Acosta D ,Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: An open-label randomized trial (1998) Diabetic Medicine; '12
246.	Wright 1998	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Wright A. D ,Cull C. A ,Holman R. R ,Turner R. C. UKPDS 28: A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes (1998) Diabetes Care; '1
247.	Abraira 1999	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Abraira C ,McGuire D. K. Intensive insulin therapy in patients with type 2 diabetes: Implications of the veterans affairs (VA CSDM) feasibility trial (1999) American Heart Journal; '5 I
248.	Erle 1999	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Erle G ,Lovise S ,Stocchiero C ,Lora L ,Coppini A ,Marchetti P., et al. A comparison of preconstituted, fixed combinations of low-dose glyburide plus metformin versus high-dose glyburide alone in the treatment of type 2 diabetic patients (1999) Acta Diabetologica; '1-2
249.	Landstedt 1999	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Landstedt-Hallin L ,Arner P ,Lins P. E ,Bolinder J ,Olsen H ,Groop L. The role of sulphonylurea in combination therapy assessed in a trial of sulphonylurea withdrawal (1999) Diabetic Medicine; '10
250.	Willms 1999	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Willms B ,Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: A randomized, placebo-controlled study (1999) Diabetic Medicine; '9
251.	Bastyr 2000	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Bastyr Iii E. J ,Stuart C. A ,Brodows R. G ,Schwartz S ,Graf C. J ,Zagar A., et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA(1c) (2000) Diabetes Care; '9
252.	Horton 2000	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Horton E. S ,Clinkingbeard C ,Gatlin M ,Foley J ,Mallows S ,Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes (2000) Diabetes Care; '11
253.	Gutniak 2001	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Gutniak M. K ,Svartberg J ,Hellstrom P. M ,Holst J. J ,Adner N ,Ahren B. Antidiabetogenic action of glucagon-like peptide-1 related to administration relative to meal intake in subjects with type 2 diabetes (2001) Journal of Internal Medicine; '1

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
254.	Tong 2002	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Garber A. J ,Larsen J ,Schneider S. H ,Piper B. A ,Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes (2002) Diabetes, Obesity and Metabolism; '3
255.	Dickerson 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Tong P. C ,Chow C. C ,Jorgensen L. N ,Cockram C. S. The contribution of metformin to glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin (2002) 0; '2
256.	Fritsche 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Fritsche A ,Schweitzer M. A ,Haring H. U ,Study Group Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial (2003) Annals of Internal Medicine; '12
257.	Kabadi 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kabadi M. U ,Kabadi U. M. Efficacy of Sulfonylureas with Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus (2003) Annals of Pharmacotherapy; '11
258.	Kilo 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kilo C ,Mezitis N ,Jain R ,Mersey J ,McGill J ,Raskin P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin (2003) Journal of Diabetes and its Complications; '6
259.	Koki 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Koki S ,Bukovi D ,Radman M ,Capkun V ,Gabri N ,Lesko V., et al. Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure (2003) 0; '1
260.	Malone 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Malone J. K ,Beattie S. D ,Campaigne B. N ,Johnson P. A ,Howard A. S ,Milicevic Z. Therapy after single oral agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture? (2003) 0; '3
261.	Purnell 2003	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Purnell J. Q ,Dev R. K ,Steffes M. W ,Cleary P. A ,Palmer J. P ,Hirsch I. B., et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the diabetes control and complications trial (2003) Diabetes; '10
262.	Dailey 2004	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Dailey G ,Rosenstock J ,Moses R. G ,Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes (2004) Diabetes Care; '10
263.	Goudswaard 2004	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Goudswaard A. N ,Stolk R. P ,Zuithoff P ,de Valk H. W ,Rutten G. E. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care (2004) Journal of Family Practice; '5
264.	Hanefeld 2004	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Hanefeld M ,Brunetti P ,Schernthaner G. H ,Matthews D. R ,Charbonnel B. H. One-Year Glycemic Control with A Suifonyurea Plus Pioglitazone Versus A Sulfonylurea Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (2004) Diabetes Care; '1
265.	Malone 2004	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Malone J. K ,Kerr L. F ,Campaigne B. N ,Sachson R. A ,Holcombe J. H. Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: A 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy (2004) Clinical Therapeutics; '12

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
266.	Raslova 2004	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Raslova K ,Bogoev M ,Raz I ,Leth G ,Gall M. A ,Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: A promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes (2004) Diabetes Research and Clinical Practice; '2
267.	Douek 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Douek I. F ,Allen S. E ,Ewings P ,Gale E. A ,Bingley P. J ,Metformin Trial Group Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial (2005) Diabetic Medicine; '5
268.	Gerich 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Gerich J ,Raskin P ,Jean-louis L ,Purkayastha D ,Baron M. A. PRESERVE-beta: Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin (2005) Diabetes Care; '9
269.	Haak 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Haak T ,Tiengo A ,Draeger E ,Suntum M ,Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes (2005) Diabetes, Obesity & Metabolism; '1
270.	Malone 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Malone J. K ,Bai S ,Campaigne B. N ,Reviriego J ,Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes (2005) 0; '4
271.	Raz 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Raz I ,Stranks S ,Filipczak R ,Joshi P ,Lertoft B ,Rastam J., et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: An 18-week, randomized, open-label study (2005) Clinical Therapeutics; '9
272.	Roberts 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Roberts V. L ,Stewart J ,Issa M ,Lake B ,Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: Results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (2005) Clinical Therapeutics; '10
273.	Standl 2005	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Standl E ,Maxeiner S ,Raptis S ,Karimi-Anderesi Z ,Schweitzer M. A. Good glycemic control with flexibility in timing of basal insulin supply: A 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride (2005) Diabetes Care; '2
274.	Fonseca 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Fonseca V. A ,Theuma P ,Mudaliar S ,Leissinger C. A ,Clejan S ,Henry R. R. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors (2006) Journal of Diabetes & its Complications; '1
275.	Kabadi 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kabadi U. M ,Kabadi M. Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes (2006) Diabetes Research & Clinical Practice; '3
276.	Kann 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kann P. H ,Wascher T ,Zackova V ,Moeller J ,Medding J ,Szocs A., et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride (2006) 0; '9

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
277.	Kautzky-Willer 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kautzky-Willer A ,Tura A ,Winzer C ,Wagner O. F ,Ludvik B ,Hanusch-Enserer U., et al. Insulin sensitivity during oral glucose tolerance test and its relations to parameters of glucose metabolism and endothelial function in type 2 diabetic subjects under metformin and thiazolidinedione (2006) 0; '5
278.	Kvapil 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kvapil M ,Swatko A ,Hilberg C ,Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes (2006) Diabetes, Obesity & Metabolism; '1
279.	Md Isa 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Md Isa S. H ,Najihah I ,Nazaimoon W. M ,Kamarudin N. A ,Umar N. A ,Mat N. H., et al. Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control (2006) Diabetes Research & Clinical Practice; '1
280.	Ristic 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ristic S ,Collober-Maugeais C ,Pecher E ,Cressier F. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone (2006) Diabetic Medicine; '7
281.	Rosenstock 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Brazg R ,Andryuk P. J ,Lu K ,Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (2006) Clinical Therapeutics; '10
282.	Yki-Jarvinen 2006	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Yki-Jarvinen H ,Kauppinen-Makelin R ,Tiikkainen M ,Vahatalo M ,Virtamo H ,Nikkila K., et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study (2006) Diabetologia; '3
283.	Barnett 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Barnett A. H ,Burger J ,Johns D ,Brodows R ,Kendall D. M ,Roberts A., et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial (2007) Clinical Therapeutics; '11
284.	Comaschi 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Comaschi M ,Demicheli A ,Di Pietro C ,Bellatreccia A ,Mariz S ,Investigators C. O. M. Study Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes (2007) Diabetes Technology & Therapeutics; '4
285.	Davies 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Davies M. J ,Thaware P. K ,Tringham J. R ,Howe J ,Jarvis J ,Johnston V., et al. A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin (2007) Diabetic Medicine; '7
286.	Derosa 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Derosa G ,D'Angelo A ,Fogari E ,Salvadeo S ,Gravina A ,Ferrari I., et al. Effects of nateglinide and glibenclamide on prothrombotic factors in naïve type 2 diabetic patients treated with metformin: a 1-year, double-blind, randomized clinical trial (2007) 0; '22
287.	Garber 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Garber A. J ,Schweizer A ,Baron M. A ,Rochotte E ,Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study (2007) Diabetes, Obesity & Metabolism; '2

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
288.	Labrousse-Lhermine 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Labrousse-Lhermine F ,Cazals L ,Ruidavets J. B ,Group Gedec Study;Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes (2007) Diabetes & Metabolism; '4
289.	Pala 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Pala L ,Mannucci E ,Dicembrini I ,Rotella C. M. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients (2007) 0; '1
290.	Pan 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Pan C. Y ,Sinnassamy P ,Chung K. D ,Kim K. W ,Group Lead Study Investigators Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients (2007) Diabetes Research & Clinical Practice; '1
291.	Ristic 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ristic S ,Collober-Maugeais C ,Cressier F ,Tang P ,Pecher E. Nateglinide or gliclazide in combination with metformin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone: 1-year trial results (2007) 0; '4
292.	Robbins 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Robbins D. C ,Beisswenger P. J ,Ceriello A ,Goldberg R. B ,Moses R. G ,Pagkalos E. M., et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: A multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison (2007) Clinical Therapeutics; '11
293.	Wang 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Wang X. L ,Lu J. M ,Pan C. Y ,Mu Y. M ,Dou J. T ,Ba J. M., et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system (2007) Diabetes Research & Clinical Practice; '1
294.	Comaschi 2008	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Comaschi M ,Corsi A ,Di Pietro C ,Bellatreccia A ,Mariz S ,Investigators C. O. M. Study The effect of pioglitazone as add-on therapy to metformin or sulphonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide on diabetic dyslipidaemia (2008) Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases; '5
295.	Davies 2008	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Davies M ,Lavalle-Gonzalez F ,Storms F ,Gomis R. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabetic agents: Results from the AT.LANTUS trial (2008) Diabetes, Obesity and Metabolism; '5
296.	Klonoff 2008	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Klonoff D. C ,Buse J. B ,Nielsen L. L ,Guan X ,Bowlus C. L ,Holcombe J. H., et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years (2008) Current Medical Research and Opinion; '1
297.	Bunck 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bunck M. C ,Diamant M ,Corner A ,Eliasson B ,Malloy J. L ,Shaginian R. M., et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial (2009) Diabetes Care; '5

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
298.	Lingvay 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Lingvay I ,Legendre J. L ,Kaloyanova P. F ,Zhang S ,Adams-Huet B ,Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: Which is better? (2009) Diabetes Care; '10
299.	Lund 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Lund S. S ,Tarnow L ,Frandsen M ,Nielsen B. B ,Hansen B. V ,Pedersen O., et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 Month, randomised, double blind trial (2009) BMJ; '7730
300.	Milicevic 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Milicevic Z ,Hancu N ,Car N ,Ivanyi T ,Schwarzenhofer M ,Jermendy G. Effect of two starting insulin regimens in patients with type II diabetes not controlled on a combination of oral antihyperglycemic medications (2009) Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes; '5
301.	Raskin 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Raskin P ,Matfin G ,Schwartz S. L ,Chaykin L ,Chu P. L ,Braceras R., et al. Addition of biphasic insulin aspart 30 to optimized metformin and pioglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus: The ACTION Study (Achieving Control Through Insulin plus Oral agents) (2009) Diabetes, Obesity & Metabolism; '1
302.	Rosenstock 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Rendell M. S ,Gross J. L ,Fleck P. R ,Wilson C. A ,Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia (2009) Diabetes, Obesity and Metabolism; '12
303.	Rosenstock 2009	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Reusch J ,Bush M ,Yang F ,Stewart M. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: A randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing (2009) Diabetes Care; '10
304.	Derosa 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Derosa G ,Maffioli P ,Ferrari I ,Mereu R ,Ragonesi P. D ,Querci F., et al. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients (2010) Hormone & Metabolic Research; '9
305.	Derosa 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Derosa G ,Maffioli P ,Salvadeo S. A ,Ferrari I ,Ragonesi P. D ,Querci F., et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients (2010) Metabolism: Clinical & Experimental; '6
306.	Forst 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Forst T ,Larbig M ,Hohberg C ,Forst S ,Diessel S ,Borchert M., et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes (2010) Diabetes, Obesity & Metabolism; '5
307.	Fritsche 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Fritsche A ,Larbig M ,Owens D ,Haring H. U ,group Ginger study Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. [Erratum appears in Diabetes Obes Metab. 2010 Nov;12(11):1022] (2010) Diabetes, Obesity & Metabolism; '2
308.	Jain 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Jain S. M ,Mao X ,Escalante-Pulido M ,Vorokhobina N ,Lopez I ,Ilag L. L. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes (2010) Diabetes, Obesity & Metabolism; '11

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
309.	Jonker 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Jonker J. T ,Wang Y ,de Haan W ,Diamant M ,Rizewijk L. J ,Van Der Meer R. W., et al. Pioglitazone decreases plasma cholesteryl ester transfer protein mass, associated with a decrease in hepatic triglyceride content, in patients with type 2 diabetes (2010) Diabetes Care; '7
310.	Kikuchi 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kikuchi M ,Haneda M ,Koya D ,Tobe K ,Onishi Y ,Couturier A., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus (2010) Diabetes Research & Clinical Practice; '3
311.	Kokic 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kokic S ,Kokic V ,Krnac M ,Miric L ,Jovanovic Z ,Orlic-Crnecic Z. Advantage of prandial insulin as a therapeutic approach in initial secondary pancreatic beta-cell exhaustion in type 2 diabetic patients (2010) Diabetologia Croatica; '1
312.	Meneghini 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Meneghini L. F ,Traylor L ,Schwartz S. L. Improved glycemic control with insulin glargine versus pioglitazone as add-on therapy to sulfonylurea or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus (2010) 0; '4
313.	Meyer 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Meyer C ,Boron A ,Plummer E ,Votchenok M ,Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: A randomized double-blind study (2010) Diabetes Care; '12
314.	Miser 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Miser W. F ,Arakaki R ,Jiang H ,Scism-Bacon J ,Anderson P. W ,Fahrbach J. L. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial (2010) Clinical Therapeutics; '5
315.	Naka 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Naka K. K ,Pappas K ,Papathanassiou K ,Papamichael N. D ,Kazakos N ,Kanioglou C., et al. Lack of effects of pioglitazone on cardiac function in patients with type 2 diabetes and evidence of left ventricular diastolic dysfunction: a tissue doppler imaging study (2010) Cardiovascular Diabetology; '57
316.	Retnakaran 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Retnakaran R ,Qi Y ,Opsteen C ,Vivero E ,Zinman B. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin (2010) 0; '10
317.	Swinnen 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Swinnen S. G ,Dain M. P ,Aronson R ,Davies M ,Gerstein H. C ,Pfeiffer A. F., et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs (2010) Diabetes Care; '6
318.	Bunck 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bunck M. C ,Corner A ,Eliasson B ,Heine R. J ,Shaginian R. M ,Taskinen M. R., et al. Effects of exenatide on measures of beta-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (2011) Diabetes Care;9

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
319.	Farcasiu 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Farcasiu E ,Ivanyi T ,Mozejko-Pastewka B ,Birkus Z ,Csog J ,Kowalska I., et al. Efficacy and safety of prandial premixed therapy using insulin lispro mix 50/50 3 times daily compared with progressive titration of insulin lispro mix 75/25 or biphasic insulin aspart 70/30 twice daily in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, 16-week, open-label study (2011) Clinical Therapeutics; '11
320.	Fonseca 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Fonseca V, Staels B, Morgan li J. D, Shentu Y, Golm G. T, Johnson-Levonas A. O., et al. The addition of sitagliptin to metformin and pioglitazone therapy enhances glycemic control in patients with type 2 diabetes (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A308
321.	Gallwitz 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, Molle A, Milek K, Becker B., et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia (2011) Diabetes Care; '3
322.	Gallwitz 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharaya S, Patel S, Dugi K. A, Woerle H. J. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (2011) Diabetes, Stoffwechsel und Herz.Conference: 4th Annual Meeting of the Diabetes and Cardiovascular Disease EASD Study Group Munich Germany.Conference Start: 20111027 Conference End: 20111029.Conference Publication: (var.pagings); '6
323.	Giugliano 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Giugliano D, Cleall S, Pontiroli A. E, Koivisto V. Randomised open-label trial of insulin lispro protamin suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S421-S422
324.	Gomis 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Gomis R, Espadero R. M, Jones R, Woerle H. J, Dugi K. A. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (2011) Diabetes, Obesity & Metabolism; '7
325.	Hermans 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Hermans M. P, Delibasi T, Farmer I, Lohm L, Piatti P. M, Malvolti E., et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: Results from the PROMPT study (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S337
326.	Hollander 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Hollander P, Raslova K, Skjoth T. V, Rastam J, Liutkus J. F. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial (2011) Diabetes, Obesity & Metabolism; '3
327.	Kumar 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kumar S, Hermansen K, Mersebach H, Svendsen A. L, Meneghini L. Stepwise addition of insulin aspart to intensify basal-oral therapy (2011) Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Annual Professional Conference 2011 London United Kingdom.Conference Start: 20110330 Conference End: 20110401.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 200

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
328.	Lee 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Lee J. H, Park S. H, Kim S. J, Park K. Y, Lim D. M, Chun S. W., et al. Efficacy and safety of a fixed dose combination of glimepiride and metformin versus glimepiride when added in to insulin glargine in patients with type 2 diabetes (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S422
329.	Lee 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Lee Y. H, Lee B. W, Chun S. W, Cha B. S, Lee H. C. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure (2011) International Journal of Clinical Practice; '10
330.	Ligthelm 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ligthelm R. J, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study (2011) 0; '1
331.	Meneghini 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen A. L, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study (2011) Endocrine Practice; '5
332.	Mu 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Mu P. W, Zeng L. Y, Chen Y. M, Lu H. Y, Wen X. Q, Zhang G. C., et al. Effect of basal insulin plus oral antidiabetes drug therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A288
333.	Racah 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Racah D, Gao L, Berria R. Effects of basal bolus vs basal plus insulin regimens on weight in patients with type 2 diabetes (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S416
334.	Ratner 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ratner R. E, Hanefeld M, Shamanna P, Min K, Boka G, Miossec P., et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on sulfonylurea +/- metformin (GetGoal-S) (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S317
335.	Riddle 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Riddle M. C, Vlajnic A, Jones B, Rosenstock J. Comparison of 3 intensified insulin regimens added to oral therapy for type 2 diabetes: Twice-daily aspart premixed vs glargine plus 1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S421
336.	Rosenstock 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J, Racah D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P., et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus exenatide twice-daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-X) (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S317-S318

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
337.	Rosenstock 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List J. Dapagliflozin added-on to pioglitazone reduces HbA1c and mitigates weight gain with low incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A270
338.	Schlosser 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Schlosser A, Owens D, Taskinen M. R, Del Prato S, Gomis R, Patel S., et al. Long-term safety and efficacy of the DPP-4 inhibitor linagliptin: Data from a large 2-year study in subjects with type 2 diabetes mellitus (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S108
339.	Seino 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Seino Y, Min K, Niemoeller E, Takami A. Lixisenatide significantly improves glycemic control in asian patients with T2DM insufficiently controlled on basal insulin+/-su (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A76
340.	Sogaard 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Sogaard Lund S, Tarnow L, Nielsen B, Hansen B, Frandsen M, Pedersen O., et al. Effect of one year treatment with insulin and oral glucose-lowering agents on lipid levels in non-obese patients with type 2-diabetes (2011) Atherosclerosis Supplements.Conference: 79th European Atherosclerosis Society Congress, EAS 2011 Gothenburg Sweden.Conference Start: 20110626 Conference End: 20110629.Conference Publication: (var.pagings); '1
341.	Tinahones 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Tinahones F. J, Gomez-Huelgas R, Garciaalegria J, Tapia-Guerrero M. J, Perez F. M. The effect of insulin detemir on fat distribution and weight parameters in overweight and obese subjects with type 2 diabetes (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A309
342.	Aronson 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Aronson R, Riddle M, Home P, Marre M, Niemoeller E, Ping L., et al. Efficacy and safety of once-daily lixisenatide in type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin +/- metformin: GetGoal-L study (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S8
343.	Aschner 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Aschner P, Chan J, Owens D. R, Picard S, Wang E, Dain M. P., et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial (2012) 0; '9833
344.	Davies 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Davies M. J, Pratley R. E, Nauck M. A, Bailey T, Garber A. J, Filetti S., et al. Improved treatment satisfaction in patients with Type 2 diabetes who switched from sitagliptin to liraglutide, both added to metformin (2012) Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Professional Conference 2012 Glasgow United Kingdom.Conference Start: 20120307 Conference End: 20120309.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 71

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
345.	DeVires 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	DeVries J. H, Ratner R. E, Bode B. W, Russell-Jones D. L, Begtrup K, Johansen T., et al. Two phase 3 trials of 3-times weekly insulin degludec versus once-daily insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S21-S22
346.	Fleck 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Fleck P, Wilson C. Effect of alogliptin in combination with pioglitazone on glycemic control by baseline A1C (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A295
347.	Fonseca 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Fonseca V. L, Ahren B, Chow F, Gross J, Ratner R, Johnson S., et al. Once weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs prandial lispro added to basal glargine in type 2 diabetes: Similar glycaemic control with weight loss and less hypoglycaemia (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S241
348.	Gomis 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Gomis R, Owens D. R, Taskinen M. R, Del Prato S, Patel S, Pivovarov A., et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: Up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension (2012) International Journal of Clinical Practice; '8
349.	Harrison 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Harrison L. B, Adams-Huet B, Raskin P, Lingvay I. beta-cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy (2012) Diabetes Care; '7
350.	Hong 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Hong E. S, Khang A. R, Yoon J. W, Kang S. M, Choi S. H, Park K. S., et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study (2012) Diabetes, Obesity & Metabolism; '9
351.	Matsushita 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Matsushita T, Kaji A, Kaji K, Takahashi E, Usui T, Asahi N., et al. Effects of pioglitazone and metformin combination therapy on high-molecular-weight adiponectin compared with metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus patients (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A626
352.	Matthews 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Matthews D. R, Fulcher G, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey K. W, Rosenstock J., et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CAN), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy +/-oral agents in type 2 diabetes (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S314-S315

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
353.	Moller-Goede 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Moller-Goede D. L, Eliasson B, Van Raalte D. H, Mari A, Tura A, Eeg-Olofsson K., et al. The effect of alogliptin and alogliptin combined with pioglitazone on beta-cell function in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind controlled trial (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A267
354.	Oliveira 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Oliveira J. H. A, Violante R, Yoon K. H, Reed V. A, Yu M. B, Bachmann O. P., et al. A non-inferiority trial comparing adding exenatide twice daily to sitagliptin versus switching to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes (2012) Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Professional Conference 2012 Glasgow United Kingdom.Conference Start: 20120307 Conference End: 20120309.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 61
355.	Pinget 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlenbartmer I, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P) (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S334
356.	Pinget 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GETGOAL-P) (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A258
357.	Pratley 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pratley R, Wilson C, Fleck P. Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A299
358.	Pratley 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pratley R. E, Barnett A, Feinglos M. M, Harman-Boehm I, Nauck M, Ovalle F., et al. Efficacy and safety of once-weekly (QW) albiglutide vs. once-daily (o.d.) liraglutide in type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on oral agents: Harmony 7 trial (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A240-A241
359.	Pratley 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pratley R. E, Nauck M. A, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber A. J., et al. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes a randomized, open-label trial (2012) Diabetes Care; '10
360.	Raccach 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Raccach D ,Gao L ,Berria R. Effects of basal bolus vs basal plus insulin regimens on weight in patients with type 2 diabetes (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S416

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
361.	Riddle 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Riddle M. C ,Vlajnic A ,Jones B ,Rosenstock J. Comparison of 3 intensified insulin regimens added to oral therapy for type 2 diabetes: Twice-daily aspart premixed vs glargine plus 1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S421
362.	Rosenstock 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Hans Devries J ,Seufert J ,D'Alessio D ,Rodbard H. W ,Thomsen A. B., et al. A New type 2 diabetes treatment paradigm: sequential addition of liraglutide to metformin and then basal insulin detemir (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A76
363.	Rosenstock 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Lewin A. J ,Norwood P ,Somayaji V ,Nguyen T. T ,Teeter J. G., et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in Type 2 diabetes (2011) Diabetic Medicine; '4
364.	Violante 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Violante R ,Oliveira J. H. A ,Yoon K. H ,Reed V. A ,Yu M. B ,Bachmann O. P., et al. A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin (2012) Diabetic Medicine; '11
365.	Williams-Herman 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Williams-Herman D ,Xu L ,Teng R ,Golm G. T ,Johnson J ,Davies M. J., et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes (2012) Diabetes, Obesity and Metabolism; '1
366.	Wilson 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Wilson C ,Fleck P. Effect of alogliptin in combination with pioglitazone on glycaemic control by baseline HbA1c (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S348
367.	Xing 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Xing Y ,Ye S ,Hu Y ,Chen Y. Podocyte as a potential target of inflammation: role of pioglitazone hydrochloride in patients with type 2 diabetes (2012) Endocrine Practice; '4
368.	Zougrafou 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Zougrafou I ,Sampanis C ,Papageorgiou A ,Nikolaidou B ,Doukelis P ,Papadopoulou D., et al. The combination therapy with metformin and vildagliptin decreases lymphocytes count in patients with type 2 diabetes mellitus (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A600
369.	Quatraro 1986	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Quatraro A ,Consoli G ,Ceriello A ,Giugliano D. Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a one year follow-up (1986) Diabète & métabolisme; '6

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
370.	Rosenstock 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List J. F. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy (2012) Diabetes Care; 7
371.	Charbonnel 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	B. Charbonnel, H. Steinberg, E. Eymard, L. Xu, P. Thakkar, V. Prabhu, M. J. Davies and S. S. Engel Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial (2013) Diabetologia; 7
372.	Derosa 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	G. Derosa, A. F. Cicero, I. G. Franzetti, F. Querci, A. Carbone, M. N. Piccinni, A. D'Angelo, E. Fogari and P. Maffioli A randomized, double-blind, comparative therapy evaluating sitagliptin versus glibenclamide in type 2 diabetes patients already treated with pioglitazone and metformin: a 3-year study (2013) Diabetes Technology & Therapeutics; 3
373.	Hettihewa 2008	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	L. M. Hettihewa, S. S. Jayasinghe, K. G. Imendra and T. P. Weerathna Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy (2008) International Journal Of Diabetes In Developing Countries; 1
374.	Meneghini 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	L. Meneghini, S. L. Atkin, S. C. Gough, I. Raz, L. Blonde, M. Shestakova, S. Bain, T. Johansen, K. Begtrup, K. I. Birkeland and F. L. E. X. Begin The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes (2013) Diabetes Care; 4
375.	Meneghini 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	L. Meneghini, J. Kesavadev, M. Demissie, A. Nazeri and P. Hollander Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes (2013) Diabetes, Obesity & Metabolism; 8
376.	Piatti 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	P. M. Piatti, E. Marone, M. Mantero, E. Setola, E. Galluccio, P. Lucotti, E. Shehaj, V. Villa, F. Perticone, M. Venturini, A. Palini, F. Airoidi, E. Faglia, M. A. Del, A. Colombo, R. Chiesa, E. Bosi and L. D. Monti Effect of normalization of fasting glucose by intensified insulin therapy and influence of eNOS polymorphisms on the incidence of restenosis after peripheral angioplasty in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label clinical trial (2013) Acta Diabetologica; 3
377.	Pratley 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	R. E. Pratley, M. A. Nauck, T. Bailey, E. Montanya, S. Filetti, A. J. Garber, A. B. Thomsen, S. Furber, M. Davies and D. P. P. Lira Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial (2012) Diabetes Care; 10
378.	Raccach 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	D. Raccach, T. J. Haak, D. Huet, L. Monnier, D. Robertson, P. Labard, J. Soler and A. Penforis Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study (2012) Diabetes & Metabolism; 6

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
379.	Seino 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Y. Seino, K. W. Min, E. Niemoeller, A. Takami and L. Getgoal Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia) (2012) Diabetes, Obesity & Metabolism; 10
380.	Umpierrez 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	G. E. Umpierrez, D. Smiley, K. Hermayer, A. Khan, D. E. Olson, C. Newton, S. Jacobs, M. Rizzo, L. Peng, D. Reyes, I. Pinzon, M. E. Ferreira, V. Hunt, A. Gore, M. T. Toyoshima and V. A. Fonseca Randomized study comparing a Basal-bolus with a Basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial (2013) Diabetes Care; 8
381.	Wang 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Y. Wang, S. Ye, Y. Hu, L. Zhao and M. Zheng The effect of hydrochloride pioglitazone on urinary 8-hydroxy -deoxyguanosine excretion in type 2 diabetics (2013) Journal of Diabetes & its Complications; 1
382.	Fritsche 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	A. Fritsche, M. Larbig and H. U. Haring A basal-bolus regimen of insulin glargine and insulin glulisine results in a lower rate of hypoglycaemia relative to endpoint HbA1c versus twicedaily premixed insulin in type 2 diabetes patients (2010) Diabetologia; var.pagings
383.	Derosa 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	G. Derosa, A. F. G. Cicero, I. G. Franzetti, F. Querci, A. Carbone, M. N. Piccinni, A. D'Angelo, E. Fogari and P. Maffioli A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: The triple oral therapy (2013) Diabetic Medicine; 7
384.	Anonim 2007	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial (Annals of Internal Medicine (2007) 146 (477-485)) (2007) Annals of Internal Medicine; 12
385.	Rosenstock 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	J. Rosenstock, A. Jelaska, L. Seman, S. Pinnetti, S. Hantel and H. J. Woerle Efficacy and safety of BI 10773, a new sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (2011) Diabetes; var.pagings
386.	Bunck 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	M. C. Bunck, M. Diamant, B. Eliasson, A. Corner, R. M. Shaginian, R. J. Heine, M. R. Taskinen, H. Yki-Jarvinen and U. Smith Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition (2010) Diabetes Care; 8
387.	Kapur 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	R. Kapur, A. Philis-Tsimikas, P. S. Del, I. Satman, A. Bhargava, M. Dharmalingham, T. V. Skjoth and A. J. Garber Insulin degludec is superior to sitagliptin in improving glycaemic control in insulin-naive patients with type 2 diabetes (2013) Primary Care Diabetes; var.pagings
388.	Mathieu 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	C. Mathieu, G. Fulcher, P. V. Rao, N. Thomas, L. Endahl, T. Johansen, A. J. Lewin, J. Rosenstock, M. Pinget and B. Zinman Insulin degludec, a new generation ultra-long acting insulin, used once daily or 3-times weekly in people with type 2 diabetes: Comparison to insulin glargine (2010) Diabetologia; var.pagings
389.	Cariou 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	B. Cariou, H. Rodbard, B. Zinman, A. Philis-Tsimikas, Y. Handlesman, T. V. Skoth, P. L. Chu and C. Mathieu Reduced nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec vs insulin glargine: A two year trial in Type 2 diabetes (2013) Diabetic Medicine; var.pagings

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
390.	Guevara-Aguirre 2004	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Guevara-Aguirre J ,Guevara M ,Saavedra J ,Mihic M ,Modi P. Beneficial Effects of Addition of Oral Spray Insulin (Oralin) on Insulin Secretion and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Suboptimally Controlled on Oral Hypoglycemic Agents (2004) Diabetes Technology and Therapeutics; '1
391.	Barnett 2007	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Barnett A. H ,Burger J ,Johns D ,Brodows R ,Kendall D. M ,Roberts A., et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial (2007) Clinical Therapeutics; '11
392.	Standl 2006	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Standl E ,Maxeiner S ,Raptis S ,Karimi-Anderesi Z ,Schweitzer M. A. Good glycemic control with flexibility in timing of basal insulin supply: A 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride (2005) Diabetes Care; '2
393.	Rosenstock 2008	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Davies M ,Home P. D ,Larsen J ,Koenen C ,Scherthner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes (2008) Diabetologia; '3
394.	Cucinotta 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Cucinotta D ,Smirnova O ,Christiansen J. S ,Kanc K ,Devehat C ,Wojciechowska M., et al. Three different premixed combinations of biphasic insulin aspart - comparison of the efficacy and safety in a randomized controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes (2009) 0; '7
395.	Swinnen 2010	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Swinnen S. G ,Dain M. P ,Aronson R ,Davies M ,Gerstein H. C ,Pfeiffer A. F., et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs (2010) Diabetes Care; '6
396.	Fadini 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Fadini G. P ,Albiero M ,Menegazzo L ,De Kreutzenberg S. V ,Avogaro A. The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients (2012) Diabetes, Obesity and Metabolism; '6
397.	Herrmann 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	B. L. Herrmann, C. Kasser, W. Keuthage, M. Huptas, H. Dette and A. Klute Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipozytokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus (2013) Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes; 4
398.	Riddle 1989	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Riddle M. C ,Hart J. S ,Bouma D. J ,Phillipson B. E ,Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects (1989) Diabetes Care; '9
399.	Pasmantier 1990	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pasmantier R ,Chaiken R. L ,Hirsch S. R ,Lebovitz H. E. Metabolic effects of combination glipizide and human proinsulin treatment in NIDDM (1990) Diabetes Care; 0
400.	Sane 1992	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Sane T ,Helve E ,Yki-Jarvinen H ,Taskinen M. R. One-year response to evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes (1992) Journal of Internal Medicine; '3
401.	Ahren 2004	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes (2004) Diabetes Care; '12

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
402.	Ahren 2005	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ahren B ,Pacini G ,Foley J. E ,Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year (2005) Diabetes Care; '8
403.	Home 2007	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ahren B ,Gomis R ,Standl E ,Mills D ,Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes (2004) Diabetes Care; '12
404.	Esposito 2008	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Esposito K ,Ciotola M ,Maiorino M. I ,Gualdiro R ,Schisano B ,Ceriello A., et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. [Summary for patients in Ann Intern Med. 2008 Oct 21;149(8):1-52; PMID: 18936499], [Summary for patients in Ann Intern Med. 2008 Oct 21;149(8):1-46; PMID: 18936498] (2008) Annals of Internal Medicine; '8
405.	Blonde 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Blonde L ,Dagogo-Jack S ,Banerji M. A ,Pratley R. E ,Marcellari A ,Braceras R., et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: Results of the GALIANT trial - A primary care, type 2 diabetes study (2009) Diabetes, Obesity and Metabolism; '10
406.	Goodman 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Goodman M ,Thurston H ,Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (2009) Hormone & Metabolic Research; '5
407.	Nauck 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Nauck M. A ,Ellis G. C ,Fleck P. R ,Wilson C. A ,Mekki Q ,Alogliptin Study Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (2009) International Journal of Clinical Practice; '1
408.	Nauck 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Nauck M. A ,Ratner R. E ,Kapitza C ,Berria R ,Boldrin M ,Balena R. Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: A double-blind placebo-controlled study (2009) Diabetes Care; '7
409.	Pratley 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pratley R. E ,Kipnes M. S ,Fleck P. R ,Wilson C ,Mekki Q ,Alogliptin Study Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy (2009) Diabetes, Obesity & Metabolism; '2
410.	Pratley 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pratley R. E ,Reusch J. E. B ,Fleck P. R ,Wilson C. A ,Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (2009) Current Medical Research and Opinion; '10
411.	Banerji 2010	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Banerji M. A ,Purkayastha D ,Francis B. H. Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: A retrospective analysis of the GALIANT study (2010) Diabetes Research and Clinical Practice; '2

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
412.	Pattzi 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Pattzi H. M ,Pitale S ,Alpizar M ,Bennett C ,O'Farrell A. M ,Li J., et al. Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial (2010) Diabetes, Obesity & Metabolism; '4
413.	Ratner 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ratner R ,Nauck M ,Kapitza C ,Asnaghi V ,Boldrin M ,Balena R. Safety and tolerability of high doses of tasoglutide, a once-weekly human GLP-1 analogue, in diabetic patients treated with metformin: A randomized double-blind placebo-controlled study (2010) Diabetic Medicine; '5
414.	Eliasson 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Eliasson B ,Goede-Moller D ,Eeg-Olofsson K ,Wilson C ,Cederholm J ,Fleck P., et al. The DPP-4 inhibitor alogliptin reduces postprandial TG and TG-rich lipoproteins in type 2 diabetes (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S341
415.	Heise 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Heise T ,Tack C. J ,Cuddihy R ,Davidson J ,Gouet D ,Liebl A., et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial (2011) Diabetes Care; '3
416.	Hollander 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Hollander P. A ,King A. B ,Francisco A. O ,Endahl L ,Garber A. Basal-bolus therapy with insulin degludec improves long-term glycaemic control with fewer nocturnal hypoglycaemic events compared with insulin glargine in people with type 2 diabetes (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S421
417.	Kadowaki 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Kadowaki T ,Tajima N ,Odawara M ,Minamide T ,Kawashima M ,Yanagida D., et al. Addition of sitagliptin, an oral, highly-selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improved glycemic control and was well tolerated in japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A279-A280
418.	Mathieu 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Mathieu C ,Fulcher G. R ,Rao P. V ,Thomas N ,Endahl L ,Johansen T., et al. Insulin degludec, An ultra-long-acting insulin, Used in a novel three-times-weekly dosing regimen in people with Type 2 diabetes (2011) Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Annual Professional Conference 2011 London United Kingdom.Conference Start: 20110330 Conference End: 20110401.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 69
419.	Rosenstock 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rosenstock J ,Hans Devries J ,Seufert J ,D'Alessio D ,Rodbard H. W ,Thomsen A. B., et al. A New type 2 diabetes treatment paradigm: sequential addition of liraglutide to metformin and then basal insulin detemir (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A76

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
420.	Terra 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Terra S. G ,Somayaji V ,Schwartz S ,Lewin A. J ,Teeter J. G ,Dai H., et al. A dose-ranging study of the DPP-IV inhibitor PF-734200 added to metformin in subjects with type 2 diabetes (2011) <i>Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes</i> ; '7
421.	Umpierrez 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Umpierrez G. E ,Blevins T ,Rosenstock J ,Cheng C ,Anderson J. H ,Bastyr E. J., 3rd, et al. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study (2011) <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> ; '5
422.	Vaag 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Vaag A ,Leiter L. A ,Franek E ,Weng J ,Damci T ,Munoz Torres M., et al. IDegAsp, a soluble insulin combination of ultra-long-acting insulin degludec and insulin aspart, in type 2 diabetes: Comparison with biphasic insulin aspart 30 (2011) <i>Diabetologia</i> .Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S423
423.	Vagg 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Vaag A ,Leiter L. A ,Franek E ,Weng J ,Damci T ,Torres M. M., et al. Use of a new basal insulin with a bolus boost (IDegAsp) in type 2 diabetes: Comparison with biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) (2011) <i>Diabetes</i> .Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A313
424.	Zinman 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Zinman B ,Fulcher G ,Rao P. V ,Thomas N ,Endahl L. A ,Johansen T., et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: A 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial (2011) <i>The Lancet</i> ; '9769
425.	Bergental 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Bergental R. M ,Rosenstock J ,Arakaki R. F ,Prince M. J ,Qu Y ,Sinha V. P., et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes (2012) <i>Diabetes Care</i> ; '11
426.	De Fronzo 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	De Fronzo R. A ,Burant C. F ,Fleck P ,Wilson C ,Mekki Q ,Pratley R. E. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes (2012) <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> ; '5
427.	DeVries 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	DeVries J. H ,Bain S. C ,Rodbard H. W ,Seufert J ,D'Alessio D ,Thomsen A. B., et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets (2012) <i>Diabetes Care</i> ; '7
428.	Garber 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Garber A. J ,King A. B ,Del Prato S ,Sreenan S ,Balci M. K ,Munoz-Torres M., et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial (2012) <i>The Lancet</i> ; '9825

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
429.	Garber 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Garber A. J ,King A. B ,Francisco A. M. O ,Endahl L ,Hollander P. A. Insulin degludec has less hypoglycaemia and improves long-term glycaemic control compared with insulin glargine in a randomised basal-bolus trial in patients with Type 2 diabetes (2012) Diabetic Medicine.Conference: Diabetes UK Professional Conference 2012 Glasgow United Kingdom.Conference Start: 20120307 Conference End: 20120309.Conference Publication: (var.pagings); 'pp 15
430.	Henry 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Henry R. R ,Mudaliar S ,Kanitra L ,Woloschak M ,Balena R. Efficacy and safety of taspoglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus pioglitazone over 24 weeks: T-emerge 3 trial (2012) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; '7
431.	Mannucci 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Mannucci E ,Meneghini L ,Atkin S. L ,Bain S ,Gough S ,Raz I., et al. Flexible once-daily dosing of insulin Degludec does not compromise glycemic control or safety compared to insulin Glargine given once daily at the same time each day in people with type 2 diabetes (2012) Italian Journal of Medicine.Conference: 17th Congresso Nazionale FADOI Rimini Italy.Conference Start: 20120505 Conference End: 20120508.Conference Publication: (var.pagings); '1 SUPPL.#1
432.	Niskanen 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Niskanen L ,Leiter L. A ,Franek E ,Weng J ,Damci T ,Munoz-Torres M., et al. Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. [Erratum appears in Eur J Endocrinol. 2012 Sep;167(3):453] (2012) European Journal of Endocrinology; '2
433.	Philis-Tsimikas 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Philis-Tsimikas A ,Del Prato S ,Satman I ,Bhargava A ,Dharmalingam M ,Skjoth T. V., et al. Insulin degludec is superior to sitagliptin in improving glycaemic control in uncontrolled patients with type 2 diabetes on oral agents (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S22
434.	Philis-Tsimikas 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Philis-Tsimikas A ,Del Prato S ,Satman I ,Bhargava A ,Dharmalingam M ,Skjoth T. V., et al. Insulin degludec is superior to sitagliptin in improving glycemic control in insulin-naive patients with type 2 diabetes (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A263
435.	Piatti 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Piatti P ,Garber A. J ,King A. B ,Francisco A. M. O ,Endahl L ,Nicoziani P., et al. Insulin Degludec improves long-term glycemic control with less nocturnal hypoglycemia compared with insulin Glargine: 1-year results from a randomized basal-bolus trial in people with type 2 diabetes (2012) Italian Journal of Medicine.Conference: 17th Congresso Nazionale FADOI Rimini Italy.Conference Start: 20120505 Conference End: 20120508.Conference Publication: (var.pagings); '1 SUPPL.#1
436.	Rodbard 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rodbard H. W ,Handelsman Y ,Cariou B ,Johansen T ,Christensen T. E ,Mathieu C. Insulin degludec reduces hypoglycemia and improves health status vs. insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetes (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A307-A308

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
437.	Rodbard 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Rodbard H. W ,Zinman B ,Cariou B ,Philis-Tsimikas A ,Handelsman Y ,Skjoth T. V., et al. Reduced nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec as compared to insulin glargine: Results of a 2-year randomised trial in type 2 diabetes (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S378
438.	Zinman 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Zinman B ,Philis-Tsimikas A ,Cariou B ,Handelsman Y ,Rodbard H. W ,Johansen T., et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) (2012) Diabetes Care; '12
439.	Zinman 2012	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Zinman B ,Philis-Tsimikas A ,Handelsman Y ,Rodbard H. W ,Cariou B ,Johansen T., et al. The effect of insulin degludec on glycaemic control and nocturnal hypoglycemia compared with insulin glargine: A 1-year randomized trial in insulin-naive people with type 2 diabetes (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A269
440.	Nauck 2013	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Nauck M ,Horton E ,Andjelkovic M ,Ampudia-Blasco F. J ,Parusel C. T ,Boldrin M., et al. Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type2 diabetes: An open-label randomized trial (2013) Diabetic Medicine; '1
441.	Ampudia-Blasco 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ampudia-Blasco F. J ,Nauck M ,Andjelkovic M ,Horton E ,Boldrin M ,Balena R. Taspoglutide added to metformin provides comparable glycaemic control as insulin glargine with superior weight loss and less hypoglycaemia in type 2 diabetes: The T-emerge 5 Trial (2010) Diabetologia.Conference: 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2010 Stockholm Sweden.Conference Start: 20100920 Conference End: 20100924.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S344-S345
442.	Bolli 2010	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bolli G. B ,Rosenstock J ,Balas B ,Charbonnel B ,Boldrin M ,Ratner R., et al. Superior glycaemic control with taspoglutide, a once-weekly human GLP-1 analogue, compared with twice daily exenatide in type 2 diabetes: The T-emerge 2 Trial (2010) Diabetologia.Conference: 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2010 Stockholm Sweden.Conference Start: 20100920 Conference End: 20100924.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S38
443.	Bolli 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bolli G ,Munteanu M ,Dotsenko S ,Niemoeller E ,Boka G ,Hanefeld M. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1) (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S316-S317
444.	Bosi 2011	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Bosi E ,Ellis G. C ,Wilson C. A ,Fleck P. R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: A 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study (2011) Diabetes, Obesity and Metabolism; '12

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
445.	Onishi 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Y. Onishi, Y. Ono, R. Rabol, L. Endahl and S. Nakamura Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial (2013) <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> ; 9
446.	Philis-Tsimikas 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	A. Philis-Tsimikas, P. S. Del, I. Satman, A. Bhargava, M. Dharmalingam, T. V. Skjoth, S. Rasmussen and A. J. Garber Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents (2013) <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> ; 8
447.	Zinman 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	B. Zinman, A. Philis-Tsimikas, B. Cariou, Y. Handelsman, H. W. Rodbard, T. Johansen, L. Endahl, C. Mathieu and I. Trial Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) (2012) <i>Diabetes Care</i> ; 12
448.	Niskanen 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	L. Niskanen, L. A. Leiter, E. Franek, J. Weng, T. Damci, M. Munoz-Torres, J. P. Donnet, L. Endahl, T. V. Skjoth and A. Vaag Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: A randomised trial (<i>European Journal of Endocrinology</i> 167 (287-294)) (2012) <i>European Journal of Endocrinology</i> ; 3
449.	Rana 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia	A. Rana, B. Zinman, A. Philis-Tsimikas, Y. Handelsman, H. W. Rodbard, B. Cariou, L. Endahl and C. Mathieu Effect of insulin degludec vs insulin glargine in a oneyear randomized trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes (2013) <i>Primary Care Diabetes</i> ; var.pagings
450.	CANVAS-SU	Interwencja	Niezgodna kointerwencja	Canagliflozin (CANA) in Subjects with type 2 diabetes Mellitus (T2DM) Inadequately Controlled on sulfonylurea (SU) Monotherapy. A CANVAS Substudy. Canagliflozin (CANA) in Subjects with type 2 diabetes Mellitus (T2DM) Inadequately Controlled on sulfonylurea (SU) Monotherapy. A CANVAS Substudy.
451.	Forst 2014 (CANTATA-MP)	Interwencja	Niezgodna kointerwencja	Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, i in. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> . 2014
452.	Deng 2013	Język publikacji	Publikacja w języku chińskim	Deng YM, Li SZ, Chen SX, Li C, Zou M, Gong YB, Huang Q, Wang QJ: Efficiency of exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus patients with inadequately controlled blood glucose in plateau area. <i>Acad J Second Mil Med Univ</i> 2013; 34(3):341-343 ,
453.	Papa 2011	Język publikacji	Niezgodna z kryteriami włączenia	Papa G ,Degano C ,Iurato P ,Licciardello C ,Maiorana R ,Finocchiaro C. A randomised, 24-week trial comparing efficacy and safety of detemir with glargine when administered as add-on to metformin and repaglinide in insulin-naive type 2 diabetics with poor glycaemic control (2011) <i>Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo</i> ; '4
454.	Zdarska 2014	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, Krcma M, Broz J, Krivska B, Kadlecova P: Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 2014 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
455.	Rosenstock 2013c	Metodyka	Opracowanie wtórne	Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, Balena R: Thefateof tasoglutide,aweeklyglp-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(3):498-504 ,
456.	Schweizer 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	Schweizer A, Dejager S: Experience with vildagliptin in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. <i>Diabetes Ther</i> 2013; 4(2):257-267 ,
457.	Song 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Song KH, Kim JM, Noh JH, Park Y, Son HS, Min KW, Ko KS: Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Oral Antidiabetic Therapy in Korea: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study (<i>Diabetes Metab J</i> 2013;37:117-24). <i>Diabetes and Metabolism Journal</i> 2013; 37(3):214-215 ,
458.	Fujii 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Fujii Y, Abe M, Higuchi T, Mizuno M, Suzuki H, Matsumoto S, Ito M, Maruyama N, Okada K, Soma M: The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2013; 14(3):259-267 ,
459.	Giampietro 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Giampietro O, Giampietro C, Bartola LD, Masoni MC, Matteucci E: Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2013; 7:99-104 ,
460.	Tuzcu 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Tuzcu H, Aslan I, Aslan M: The effect of high-dose insulin analog initiation therapy on lipid peroxidation products and oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. 2013 ,
461.	Marso 2013	Metodyka	Badanie w toku, brak wyników	Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JFE, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB: Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. <i>American Heart Journal</i> 2013; 166(5):823-830 ,
462.	Al Hamarneh 2013	Metodyka	Badanie typu <i>pretest-posttest</i>	Al Hamarneh YN, Charrois T, Lewanczuk R, Tsuyuki RT: Pharmacist intervention for glycaemic control in the community (the RxING study). <i>BMJ Open</i> 2013; 3(9) ,
463.	Gupta 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Gupta S, Sharma T, Dhasmana DC, Dher M, Bisht M: Comparison of the effect of glitazones and DPP-IV inhibitors in type 2 diabetics as add on therapy on insulin sensitivity and serum hs-CRP levels. <i>JK Science</i> 2013; 15(2):69-72 ,
464.	Russell 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Russell AW, Baxter KA, Askew DA, Tsai J, Ware RS, Jackson CL: Model of care for the management of complex Type 2 diabetes managed in the community by primary care physicians with specialist support: An open controlled trial. <i>Diabetic Medicine</i> 2013; 30(9):1112-1121 ,
465.	Mosenzon 2013	Metodyka	Praca poglądowa	Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL: Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> 2013; 29:417-426 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
466.	Gallwitz 2013	Metodyka	Praca pogładowa	B. Gallwitz, J. Rosenstock, A. Emser, E. M. von and H. J. Woerle Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA1c < 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years (2013) International Journal of Clinical Practice; 4
467.	Viljoen 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Viljoen A, Meek CL, Gadsby R, Viljoen S, Langerman H, Sinclair AJ: The tolerability and safety of DPP-4 inhibitors for the treatment of older people with type 2 diabetes mellitus: An observational study. Br J Diabetes Vasc Dis 2013; 13(4):187-191 ,
468.	Song 2013	Metodyka	Typ publikacji (List)	Song KH, Kim JM, Noh JH, Park Y, Son HS, Min KW, Ko KS: Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Oral Antidiabetic Therapy in Korea: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study (Diabetes Metab J 2013;37:117-24). Diabetes and Metabolism Journal 2013; 37(3):214-215 ,
469.	Lee 2013	Metodyka	Typ publikacji (List)	Lee J. M, Park K. S, Park S. H, Lim D. M, Min J, Yong Park L. K., et al. A multi-center, open, randomized, parallel-group, 2 arm study to compare the efficacy and safety of insulin add-on to glimepiride/ metformin 1/500mg BID vs. to glimepiride 4mg qd in type 2 DM patients with inadequate glycemc control (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A280-A281
470.	New molecular	Metodyka	Badanie nierandomizowane	New molecular entity: Canagliflozin: Formulary 2013; 48(6):205-206 ,
471.	Del Prato 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Eynatten M, Emser A, Gong Y, Chiavetta S, Patel S, Woerle HJ: Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemc control: Pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. Journal of Diabetes and its Complications 2013; 27:274-279 ,
472.	Sakamoto 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Sakamoto Y, Oyama JI, Ikeda H et al. Effects of sitagliptin beyond glycemc control: Focus on quality of life. Cardiovascular diabetology 2013; 12(1) ,
473.	Idris 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Idris I, Abdulla H, Tilbrook S, Dean R, Ali N: Exenatide improves excessive daytime sleepiness and wakefulness in obese patients with type 2 diabetes without obstructive sleep apnoea. J Sleep Res 2013; 22(1):70-75 ,
474.	Zdarska 2014	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, Krcma M, Broz J, Krivska B, Kadlecova P: Comparision of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study. Wien Klin Wochenschr 2014 ,
475.	Rosenstock 2013c	Metodyka	Opracowanie wtórne	Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, Balena R: The fate of taspoglutide, a weekly glp-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(3):498-504 ,
476.	Schweizer 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	Schweizer A, Dejager S: Experience with vildagliptin in patients >=75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. Diabetes Ther 2013; 4(2):257-267 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
477.	Song 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Song KH, Kim JM, Noh JH, Park Y, Son HS, Min KW, Ko KS: Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30/70 in Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Oral Antidiabetic Therapy in Korea: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study (Diabetes Metab J 2013;37:117-24). Diabetes and Metabolism Journal 2013; 37(3):214-215 ,
478.	Fujii 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Fujii Y, Abe M, Higuchi T, Mizuno M, Suzuki H, Matsumoto S, Ito M, Maruyama N, Okada K, Soma M: The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. Expert Opin Pharmacother 2013; 14(3):259-267 ,
479.	Giampietro 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Giampietro O, Giampietro C, Bartola LD, Masoni MC, Matteucci E: Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2013; 7:99-104 ,
480.	Tuzcu 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Tuzcu H, Aslan I, Aslan M: The effect of high-dose insulin analog initiation therapy on lipid peroxidation products and oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. 2013 ,
481.	Marso 2013	Metodyka	Badanie w toku, brak wyników	Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JFE, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB: Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. American Heart Journal 2013; 166(5):823-830 ,
482.	Al Hamarneh 2013	Metodyka	Badanie typu <i>pretest / posttest</i>	Al Hamarneh YN, Charrois T, Lewanczuk R, Tsuyuki RT: Pharmacist intervention for glycaemic control in the community (the RxING study). BMJ Open 2013; 3(9) ,
483.	Jackson 1969	Metodyka	Badanie jednoramienne	Jackson W. P ,Vinik A. I. Preliminary trial of a powerful new sulphonylurea in maturity-onset diabetes--HB419 (glibenclamide) (1969) South African Medical Journal. Suid Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde; '32
484.	Seftel 1969	Metodyka	Badanie jednoramienne	Seftel H. C. Clinical trial of a new sulphonylurea in maturity-onset diabetes--HB419 (glibenclamide) (1969) South African Medical Journal. Suid Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde; '32
485.	Schofl 2005	Metodyka	Badanie obserwacyjne	Schofl C ,Luebben G. Pioglitazone improves diabetic dyslipidaemia in patients with type 2 diabetes mellitus with or without lipid-lowering therapy (2005) Clinical Drug Investigation; '5
486.	Doherty 2006	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Doherty R. Vildagliptin successful in treating type 2 diabetes (2006) Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism; '1
487.	Edelman 2006	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Edelman S. Does a patient-administered titration algorithm of insulin glargine improve glycemic control? (2006) Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism; '2
488.	Edelman 2006	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Edelman S. Does a patient-administered titration algorithm of insulin glargine improve glycemic control? (2006) Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism; '2
489.	Lofthouse 2006	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Lofthouse M. Exenatide and insulin glargine are equally effective in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes (2006) Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism; '1

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
490.	Anonim 2007	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Basal-bolus insulin regimen is effective for hospitalized patients with type 2 diabetes (2007) Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism; '1
491.	Buse 2010	Metodyka	Badanie jednoramienne	Buse J. B ,Sesti G ,Schmidt W. E ,Montanya E ,Chang C. T ,Xu Y., et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents (2010) Diabetes Care; '6
492.	Pareek 2010	Metodyka	Badanie jednoramienne	Pareek A ,Chandurkar N ,Zawar S ,Agrawal N. Evaluation of efficacy and tolerability of gliclazide and metformin combination: A multicentric study in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin (2010) American Journal of Therapeutics; '6
493.	Taylor 2011	Metodyka	Brak porównania	Taylor K, Gurney K, Han J, Pencek R, Walsh B, Trautmann M. Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycemic control and weight loss over 2 years (2011) BMC Endocrine Disorders; 0
494.	Ueki 2011	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ueki K, Inagaki N, Yamamura A, Saito H, Imaoka T. Long-term glycemic control in patients treated with exenatide twice daily and reduced body weight with 10 mug exenatide: A 52-week, randomized, phase 3 study in japanese patients with type 2 diabetes mellitus (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A614
495.	White 2011	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	White A, Fisher M. Making sense of outcomes in the ACCORD trial (2011) Practical Diabetes International; '3
496.	Hardin 2013	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	D. S. Hardin, R. D. Rohwer, B. H. Curtis, A. Zagar, L. Chen, K. S. Boye, H. H. Jiang and I. A. Lipkovich Understanding heterogeneity in response to antidiabetes treatment: a post hoc analysis using SIDES, a subgroup identification algorithm (2013) Journal of Diabetes Science & Technology; 2
497.	Thrasher 2012	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	J. Thrasher, K. Daniels, S. Patel and J. Whetteckey Black/African American patients with type 2 diabetes mellitus: study design and baseline patient characteristics from a randomized clinical trial of linagliptin (2012) Expert Opinion on Pharmacotherapy; 17
498.	Venskutonyte 2013	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	L. Venskutonyte, K. Brismar, T. Ryden-Bergsten, L. Ryden and B. Kjellstrom Satisfaction with glucose-lowering treatment and well-being in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a DIGAMI2 QoL sub-study (2013) Diabetes & Vascular Disease Research; 3

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
499.	Vaccaro 2012	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	O. Vaccaro, M. Masulli, E. Bonora, P. S. Del, C. B. Giorda, A. P. Maggioni, P. Mocarelli, A. Nicolucci, A. A. Rivellese, S. Squatrito and G. Riccardi Addition of either pioglitazone or a sulfonylurea in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin alone: Impact on cardiovascular events: A randomized controlled trial (2012) Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases; 11
500.	Hermansen 2007	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	K. Hermansen, M. Davies, T. Derezinski, R. G. Martinez, P. Clauson and P. Home Erratum: A 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes (Diabetes Care (2006) 29, (1269-1274)) (2007) Diabetes Care; 4
501.	Pratley 2010	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	R. E. Pratley, M. Nauck and T. Bailey Erratum: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial (Lancet (2010) 375 (1447-1456)) (2010) The Lancet; 9737
502.	Anonim 2010	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	Erratum: Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial (International Journal of Clinical Practice (2009) 63 (1395-1406)) (2010) International Journal of Clinical Practice; 2
503.	Woerle 2013	Metodyka	Niezgodna z kryteriami włączenia	H. J. Woerle, D. Neubacher, S. Patel and E. M. Von Safety and efficacy of linagliptin and basal insulin combination therapy in elderly patients (age >=70 years) with type 2 diabetes (T2D) (2013) Journal of the American Geriatrics Society; var.pagings
504.	Derosa 2009	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i> .	Derosa G ,Maffioli P ,Salvadeo S. A ,Ferrari I ,Gravina A ,Mereu R., et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study (2009) Metabolism: Clinical & Experimental; '8
505.	Goldstein 1979	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i>	Goldstein B. J ,Feinglos M. N ,Lunceford J. K ,Johnson J ,Williams-Herman D. E ,Sitagliptin 036 Study Group Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. [Erratum appears in Diabetes Care. 2008 Aug;31(8):1713] (1979) Diabetes Care; '8
506.	Garber 2002	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i>	Garber A. J ,Larsen J ,Schneider S. H ,Piper B. A ,Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes (2002) Diabetes, Obesity and Metabolism; '3
507.	Jadzinsky 2009	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i>	Jadzinsky M ,Pfützner A ,Paz-Pacheco E ,Xu Z ,Allen E ,Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial (2009) Diabetes, Obesity and Metabolism; '6

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
508.	Williams-Herman 2009	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i>	Williams-Herman D ,Johnson J ,Teng R ,Luo E ,Davies M. J ,Kaufman K. D., et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study (2009) Current Medical Research & Opinion; '3
509.	Pfutzner 2011	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i>	Pfutzner A. H ,Schondorf T ,Dikta G ,Krajewski V ,Fuchs W ,Forst T., et al. Use of pioglitazone vs. placebo in addition to standard insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus requiring hemodialysis treatment (2011) Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A315-A316
510.	Henry 2012	Metodyka	Pacjenci nie leczeni wcześniej oraz brak okresu <i>run in</i>	Henry R. R, Murray A. V, Herrera Marmolejo M, Hennicken D, Ptaszynska A, List J. F. Dapagliflozin, Metformin-XR, or both together to initiate pharmacologic therapy for type 2 diabetes (2011) Diabetologia.Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S67
511.	Bieger 1984	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Bieger W. P ,Dlugosch R ,Rettenmeier A ,Holler H. D ,Bert H ,Schwarz W., et al. Trial of sulfonylurea in combination with insulin in the therapy of diabetes type I and II. Evidence against a primary extrapancreatic receptor effect (1984) Klinische Wochenschrift; '13
512.	Groop 1984	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Groop L ,Harno K ,Tolppanen E. M. The combination of insulin and sulphonylurea in the treatment of secondary drug failure in patients with type II diabetes (1984) Acta Endocrinologica; '1
513.	Groop 1985	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Groop L ,Harno K ,Nikkila E. A ,Pelkonen R ,Tolppanen E. M. Transient effect of the combination of insulin and sulfonylurea (glibenclamide) on glycemic control in non-insulin dependent diabetics poorly controlled with insulin alone (1985) Acta Medica Scandinavica; '1
514.	Castillo 1987	Metodyka	Czas leczenia < 2 tygodni	Castillo M ,Scheen A. J ,Paolisso G ,Lefebvre P. J. The addition of glipizide to insulin therapy in type-II diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas is useful only in the presence of a significant residual insulin secretion (1987) Acta Endocrinologica; '3
515.	Holman 1987	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Holman R. R ,Stemson J ,Turner R. C. Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement (1987) 0; '5
516.	Sotaniemi 1990	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Sotaniemi E. A ,Vierimaa E ,Huupponen R ,Karvonen I ,Vuoti M. J ,Rytomaa K. Insulin and sulphonylurea in the therapy of type 2 diabetes (1990) Diabetes Research & Clinical Practice; '3
517.	McIntyre 1992	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	McIntyre H. D ,Ma A ,Bird D. M ,Patterson C. A ,Cameron D. P. Chronic sulfonylurea therapy augments basal and meal-stimulated insulin secretion while attenuating insulin responses to sulfonylurea per se (1992) Diabetes Care; '11
518.	Trischitta 1992	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Trischitta V ,Italia S ,Mazzarino S ,Buscema M ,Rabuzzo A. M ,Sangiorgio L., et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide (1992) Diabetes Care; '4

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
519.	Bastyr 1999	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Trischitta V ,Italia S ,Mazzarino S ,Buscema M ,Rabuzzo A. M ,Sangiorgio L., et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide (1992) Diabetes Care; '4
520.	Ehlers 2003	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Ehlers M. R ,Klaff L. J ,D'Alessio D. A ,Brazg R ,Kay H. D ,Harley R. E., et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) lowers fasting serum glucose in a broad spectrum of patients with type 2 diabetes (2003) 0; '10
521.	Fineman 2003	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Fineman M. S ,Bicsak T. A ,Shen L. Z ,Taylor K ,Gaines E ,Varns A., et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes (2003) Diabetes Care; '8
522.	Gallagher 2005	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Gallagher A ,Home P. D. The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with Type 2 diabetes (2005) Diabetes Research & Clinical Practice; '3
523.	Nauck 2006	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Nauck M. A ,Hompesch M ,Filipczak R ,Le T. D ,Zdravkovic M ,Gumprecht J. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes (2006) 0; '8
524.	Tooke 2006	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Tooke J. E ,Elston L. M ,Gooding K. M ,Ball C. I ,Mawson D. M ,Piper J., et al. The insulin sensitiser pioglitazone does not influence skin microcirculatory function in patients with type 2 diabetes treated with insulin (2006) Diabetologia; '5
525.	Wang 2006	Metodyka	Czas leczenia < 2 tygodni	Wang C. H ,Ting M. K ,Verma S ,Kuo L. T ,Yang N. I ,Hsieh I. C., et al. Pioglitazone increases the numbers and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus (2006) American Heart Journal; '6
526.	Brazg 2007	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Brazg R ,Xu L ,Dalla Man C ,Cobelli C ,Thomas K ,Stein P. P. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes (2007) Diabetes, Obesity & Metabolism; '2
527.	He 2007	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	He Y. L ,Horowitz A ,Watson C. E ,Foley J. E ,Sallas W ,Ligueros-Saylan M. Vildagliptin does not affect C-peptide clearance in patients with type 2 diabetes (2007) Journal of Clinical Pharmacology; '1
528.	Arnolds 2010	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Arnolds S ,Dellweg S ,Clair J ,Dain M. P ,Nauck M. A ,Rave K., et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study (2010) 0; '7
529.	Stenlof 2010	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Stenlof K ,Raz I ,Neutel J ,Ravichandran S ,Berglind N ,Chen R. Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin (2010) Current Medical Research and Opinion; '10

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
530.	Nogueira 2011	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Nogueira K. C ,Fukui R. T ,Rossi F. B ,Santos A. S ,Silva M. E. R. Sitagliptina (DPP-4 Inhibitor) and bedtime NPH insulin as third-line antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes (DM2) inadequately controlled with sulfonylurea and metformin: Interim results (2011) Endocrine Reviews.Conference: 93rd Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2011 Boston, MA United States.Conference Start: 20110604 Conference End: 20110607.Conference Publication: (var.pagings); '3 Meeting Abstracts
531.	Guerci 2012	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Guerci B ,Monnier L ,Serusclat P ,Petit C ,Valensi P ,Huet D., et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study (2012) Diabetes and Metabolism; '4
532.	Kim 2012	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Kim H. S. The comparative study of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on the effect of improving glucose variability and oxidative stress in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control on metformin (2012) Diabetes.Conference: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association Philadelphia, PA United States.Conference Start: 20120608 Conference End: 20120612.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A619
533.	Tsujino 2012	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Tsujino D ,Nishimura R ,Seo C ,Andou K ,Morimoto A ,Utsunomiya K. Comparing the efficacy of biphasic insulin aspart-30 and insulin detemir given in the morning as an add-on to type 2 diabetic patients treated with OHA by using CGM (2012) Diabetologia.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 Berlin Germany.Conference Start: 20121001 Conference End: 20121005.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S390
534.	Schade 1987	Metodyka	Czas leczenia < 12 tygodni	Schade D. S ,Mitchell W. J ,Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial (2441) Jama; '18
535.	Zhao 2014	Populacja	Pacjenci z T1DM	Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains beta-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2014;jc20133633 ,
536.	Ferreira 2013	Populacja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, Kaufman KD, Goldstein BJ: Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care 2013; 36:1067-1073 ,
537.	White 2013	populacja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine 2013; 369:1327-1335 ,
538.	Huang 2013	populacja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Huang QX, Lou FC, Wang P, Liu Q, Wang K, Zhang L, Zhu L, Yu S, Xu H, Wang Q, Zhang Y, Hou WK: Basal insulin therapy strategy is superior to premixed insulin therapy in the perioperative period blood glucose management. Chin Med J 2013; 126(21):4030-4036 ,
539.	Sridhar 2013	Populacja	Nie zgodna z kryteriami włączenia	Sridhar S ,Walia R ,Sachdeva N ,Bhansali A. Effect of pioglitazone on testosterone in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled study (2013) Clinical Endocrinology; '3

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
540.	McGill 2013	Populacja	Niezgodna z kryteriami włączenia	McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Von Eynatten M, Woerle HJ: Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(2):237-244 ,
541.	Zhao 2014	Populacja	Pacjenci z T1DM	Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains beta-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2014;jc20133633 ,
542.	Ferreira 2013	Populacja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, Kaufman KD, Goldstein BJ: Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36:1067-1073 ,
543.	White 2013	Populacja	Niezgodna z kryteriami włączenia	White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. <i>The New England journal of medicine</i> 2013; 369:1327-1335 ,
544.	Huang 2013	Populacja	Niezgodna z kryteriami włączenia	Huang QX, Lou FC, Wang P, Liu Q, Wang K, Zhang L, Zhu L, Yu S, Xu H, Wang Q, Zhang Y, Hou WK: Basal insulin therapy strategy is superior to premixed insulin therapy in the perioperative period blood glucose management. <i>Chin Med J</i> 2013; 126(21):4030-4036 ,
545.	Lins 1988	Populacja	Pacjenci z dobrą kontrolą glikemii	Lins P. E, Lundblad S, Persson-Trotzig E, Adamson U. Glibenclamide improves the response to insulin treatment in non-insulin-dependent diabetics with second failure to sulfonylurea therapy (1988) <i>Acta Medica Scandinavica</i> ; '2
546.	Mezitis 1992	Populacja	Pacjenci z dobrą kontrolą glikemii	Mezitis N. H ,Heshka S ,Saitas V ,Bailey T. S ,Costa R ,Pi-Sunyer F. X. Combination therapy for NIDDM with biosynthetic human insulin and glyburide (1992) <i>Diabetes Care</i> ; '2
547.	D'Alessio 2009	Populacja	Pacjenci z dobrą kontrolą glikemii	D'Alessio D. A ,Denney A. M ,Hermiller L. M ,Prigeon R. L ,Martin J. M ,Tharp W. G. , et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes (2009) <i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> ; '1
548.	Mitry 2011	Populacja	Pacjenci z dobrą kontrolą glikemii	Mitry M ,Forst T ,Michelson G ,Ratter F ,Weber M. M ,Anders S. , et al. Addition of liraglutide improves retinal endothelial function and vascular risk profile in type 2 diabetic patients well controlled by metformin monotherapy (2011) <i>Diabetologia</i> .Conference: 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011 Lisbon Portugal.Conference Start: 20110912 Conference End: 20110916.Conference Publication: (var.pagings); 'pp S454-S455
549.	Mitry 2011	Populacja	Pacjenci z dobrą kontrolą glikemii	Mitry M ,Forst T ,Michelson G ,Ratter F ,Wilhelm B ,Pftzner A. Pilot study on the effect of liraglutide on retinal microvascular function in type 2 diabetic patients (2011) <i>Diabetes</i> .Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A264-A265
550.	Sridhar 2013	Populacja	Pacjenci z dobrą kontrolą glikemii	Sridhar S, Walia R, Sachdeva N, Bhansali A. Effect of pioglitazone on testosterone in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled study (2013) <i>Clinical Endocrinology</i> ; '3

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
551.	Hermann 1991	Populacja	Pacjenci rozpoczynający terapię	Hermann L. S, Karlsson J. E, Sjostrand A. Prospective comparative study in NIDDM patients of metformin and glibenclamide with special reference to lipid profiles (1991) <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> ; '3
552.	DeFronzo 1995	Populacja	Pacjenci rozpoczynający terapię	DeFronzo R. A, Goodman A. M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group (1995) 0; '9
553.	Drouin 2004	Populacja	Pacjenci rozpoczynający terapię	Drouin P, Standl E, Diamicon M. R. Study Group Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes (2004) <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> ; '6
554.	Nelson 2007	Populacja	Pacjenci rozpoczynający terapię	Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes (2007) 0; '4
555.	Rokeya 2011	Populacja	Pacjenci rozpoczynający terapię	Rokeya B, Parvin M, Bhowmik A, Chowdhury A. K. A. Randomized double-blind clinical trial comparing efficacy and safety of pioglitazone and metformin in patients with type 2 diabetes (2011) <i>Diabetes.Conference: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego, CA United States.Conference Start: 20110624 Conference End: 20110628.Conference Publication: (var.pagings); 'pp A618</i>
556.	Joffe 2013	Typ publikacji	dodatkowa do CANVAS-SU	offe D. ADA 2013: Canagliflozin Update. http://www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&task=view&id=14806&Itemid=8 (11.12.2013)
557.	Neal 2013	Typ publikacji	dodatkowa do CANVAS-SU	Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, i in. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. <i>American heart journal</i> . 2013; 166(2):217–223.e11.
558.	NCT0110669	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do CANTATA-MP	Janssen Research & Development, LLC. The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01106690?term=NCT01106690&rank=1&sect=X430125 .
559.	Bailey 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Cantata-D2	Bailey RA, Damaraju CV, Martin SC, Meininger GE, Rupnow MF, Blonde L: Attainment of diabetes-related quality measures with canagliflozin versus sitagliptin. <i>Am J Manag Care</i> 2014; 20(1 Suppl):s16-s24 ,
560.	Wilding 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Wilding 2012	Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S: Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: A randomized trial. [German]. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> 2013; 138:S27-S38 ,
561.	Matyjaszek 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Heine 2005	Matyjaszek MB, Lenart LM, Rogalska D, Nowakowski A: Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland - Subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. <i>Endokrynologia Polska</i> 2013; 64:375-382 ,

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
562.	Spinar 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do SAVOR-TIMI 53	Spinar J, Smahelova A: SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech]. <i>Vnitřní Lekarství</i> 2013; 59:1003-1007 ,
563.	Gastaldelli 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Rosenstock 2013	Gastaldelli A, Balas B, Ratner R, Rosenstock J, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Balena R: A direct comparison of long- and short-acting GLP-1 receptor agonists (taspoglutide once weekly and exenatide twice daily) on postprandial metabolism after 24 weeks of treatment. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2014; 16(2):170-178 ,
564.	MacConell 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do DURATION-1	MacConell L, Pencek R, Li Y, Maggs D, Porter L: Exenatide once weekly: Sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years. <i>Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy</i> 2013; 6:31-41 ,
565.	Bailey 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Cantata-D2	Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF: Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. <i>BMC Med</i> 2013; 11:43 ,
566.	Wilding 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Wilding 2012	Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez GG, Mathieu C, Vercruyse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G: Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: A randomised trial. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2013; 67:1267-1282 ,
567.	Matyjaszek 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Heine 2005	Matyjaszek MB, Lenart LM, Rogalska D, Nowakowski A: Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland - Subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. <i>Endokrynologia Polska</i> 2013; 64:375-382 ,
568.	Spinar 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do SAVOR-TIMI 53	Spinar J, Smahelova A: SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech]. <i>Vnitřní Lekarství</i> 2013; 59:1003-1007 ,
569.	Gastaldelli 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Rosenstock 2013	Gastaldelli A, Balas B, Ratner R, Rosenstock J, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Balena R: A direct comparison of long- and short-acting GLP-1 receptor agonists (taspoglutide once weekly and exenatide twice daily) on postprandial metabolism after 24 weeks of treatment. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2014; 16(2):170-178 ,
570.	Bergental 2009	Interwencja	Niezdolna kointerwencja	Bergental R, Lewin A, Bailey T, i in. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulphonylurea. <i>Current medical research and opinion</i> . 2009; 25(1):65-75.
571.	Strojek 2009	Interwencja	Niezdolna kointerwencja	Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT, i in. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. <i>Current medical research and opinion</i> . 2009; 25(12):2887-2894
572.	Kalra 2010	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Strojek 2009	Kalra S, Plata-Que T, Kumar D, i in. Initiation with once-daily BIAsp 30 results in superior outcome compared to insulin glargine in Asians with type 2 diabetes inadequately controlled by oral anti-diabetic drugs. <i>Diabetes research and clinical practice</i> . 2010; 88(3):282-288.

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia	Referencje
573.	Yang 2013	Interwencja	Niezgodna ko interwencja	Yang W, Xu X, Liu X, Yang G, Seino Y, Andersen H, Jinnouchi H: Treat-to-target comparison between once daily biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in Chinese and Japanese insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2013; 29:1599-1608 ,
574.	Kvistgaard 2012	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Yang 2013	Louise Kvistgaard. Comparison of the Blood Sugar Lowering Effect of Biphasic Insulin Aspart 30 and Insulin Glargine Both Combined With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Subjects With Type 2 Diabetes New to Insulin Treatment (EasyMix). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123980?term=01123980&rank=1 .
575.	Herman 2011	Interwencja	Niezgodna ko interwencja	Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, i in. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated treatment outcomes after initiation of insulin therapy. <i>Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists</i> . 2011; 17(4):563–567.
576.	Buse 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Herman 2011	Buse JB, Wolffenbuttel BHR, Herman WH, i in. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> . 2009; 32(6):1007–1013.
577.	Fahrbach 2008	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Herman 2011	Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, i in. The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of diabetes science and technology</i> . 2008; 2(5):831–838