

ANEKS DO ANALIZY KLINICZNEJ



**TOUJEO® (INSULINA GLARGINE U300, GLA-300) W LECZENIU
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2., KTÓRZY
AKTUALNIE NIE MAJĄ WSKAZAŃ DO REFUNDACJI
DŁUGODZIAŁAJĄCYCH ANALOGÓW INSULIN (POSZERZENIE
AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCYCH KRYTERIÓW
REFUNDACYJNYCH GLA-300)**

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością

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

Projekt zakończono: 01.03.2023 (wersja 1.0)

W dniu 10 maja 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.0.8.2023.2.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [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:

Sanofi

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]

Spis treści

ANEKS A.	WYNIKI METAANALIZ	10
A.1.	Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)	10
A.1.1.	Skuteczność	10
A.1.2.	Bezpieczeństwo	14
A.2.	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)	21
A.2.1.	Skuteczność	21
A.2.2.	Bezpieczeństwo	25
ANEKS B.	WYNIKI METAANALIZ – WYKRESY	33
B.1.	Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)	33
B.1.1.	Skuteczność	33
B.1.2.	Bezpieczeństwo	41
B.2.	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)	52
B.2.1.	Skuteczność	52
B.2.2.	Bezpieczeństwo	59
ANEKS C.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	73
C.1.	Strategia wyszukiwania badań	73
C.2.	Dodatkowe źródła danych	75
C.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	76
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ	107
D.1.	Badania dla Gla-300	107
D.1.1.	EDITION 1	107
D.1.2.	EDITION 2	110
D.1.3.	EDITION JP 2	112
D.1.4.	EDITION 3	114
D.1.5.	EDITION AP	117
D.1.6.	SENIOR	119
D.1.7.	Ling 2021	121
D.2.	Badania dla schematu NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	123
D.2.1.	LANCELOT	123
D.2.2.	Hermanns 2015	125
D.2.3.	Hsia 2011	128
D.2.4.	LEAD	130

D.2.5.	Eliaschewitz 2006	131
D.2.6.	LANMET	134
D.2.7.	Riddle 2003.....	136
D.2.8.	Fritsche 2003	138
D.2.9.	HOE 901/3002 Study Group (Yki-Jarvinen 2000).....	140
D.2.10.	HOE 901/3002 Study Group (Massi Benedetti 2003).....	141
D.2.11.	Berard 2015	143
D.3.	Badania dla schematu MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD	145
D.3.1.	BEYOND V	145
D.3.2.	EasyMix	147
D.3.3.	DURABLE	149
D.3.4.	Strojek 2009.....	151
D.3.5.	INITIATE	153
D.3.6.	Janka 2005	155
D.3.7.	Kann 2006.....	157
D.3.8.	Kazda 2006.....	159
D.3.9.	Al-Shaikh 2006.....	160
D.3.10.	Sun 2014.....	162
D.3.11.	Ligthelm 2011	164
D.4.	Badania dla schematu NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	166
D.4.1.	Rosenstock 2001	166
D.4.2.	Yokoyama 2006	168
D.5.	Badania dla schematu MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	170
D.5.1.	Jia 2015	170
D.5.2.	GINGER.....	172
D.5.3.	DURABLE 2	173
D.5.4.	LanScape.....	176
D.5.5.	Tinahones 2014	178
D.5.6.	Jin 2016	181
D.5.7.	Rosenstock 2008	183
D.6.	Badania obserwacyjne – ocena wpływu LAA na istotne klinicznie punkty końcowe.....	186
D.6.1.	Brunetti 2022.....	186
D.6.2.	Yang 2021.....	187
D.6.3.	Strandberg 2016	189
D.6.4.	Rhoads 2009.....	190
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	192
E.1.	Badania dla Gla-300.....	192
E.1.1.	EDITION 1	192

E.1.2.	EDITION 2	196
E.1.3.	EDITION JP 2	200
E.1.4.	EDITION 3	203
E.1.5.	EDITION AP	207
E.1.6.	SENIOR	211
E.1.7.	Ling 2021	215
E.2.	Badania dla schematu NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	219
E.2.1.	LANCELOT	219
E.2.2.	Hermanns 2015	222
E.2.3.	Hsia 2011	226
E.2.4.	LEAD	230
E.2.5.	Eliaschewitz 2006	234
E.2.6.	LANMET	237
E.2.7.	Riddle 2003	241
E.2.8.	Fritsche 2003	244
E.2.9.	HOE 901/3002 Study Group (Yki-Järvinen 2000, Massi Benedetti 2003)	248
E.2.10.	Berard 2015	252
E.3.	Badania dla schematu MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	256
E.3.1.	BEYOND V	256
E.3.2.	EasyMix	259
E.3.3.	DURABLE	263
E.3.4.	Strojek 2009	267
E.3.5.	INITIATE	270
E.3.6.	Janka 2005	274
E.3.7.	Kann 2006	277
E.3.8.	Kazda 2006	281
E.3.9.	Al-Shaikh 2006	284
E.3.10.	Sun 2014	288
E.3.11.	Ligthelm 2011	291
E.4.	Badania dla schematu NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	295
E.4.1.	Rosenstock 2001	295
E.4.2.	Yokoyama 2006	298
E.5.	Badania dla schematu MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	302
E.5.1.	Jia 2015	302
E.5.2.	GINGER	305
E.5.3.	DURABLE 2	309
E.5.4.	LanScape	312
E.5.5.	Tinahones 2014	316

E.5.6.	Jin 2016	320
E.5.7.	Rosenstock 2008	324
E.6.	Badania obserwacyjne – ocena wpływu LAA na istotne klinicznie punkty końcowe.....	328
E.7.	Opracowania wtórne.....	329
ANEKS F.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	330
ANEKS G.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY ZASTOSOWANYCH W ANALIZIE	331
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY	
	KLINICZNEJ	332
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	332
H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	333
H.3.	Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS.....	337
H.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	339
	H.4.1. Formularz AMSTAR II	339
	H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II	342
ANEKS I.	FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA	344
I.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	344
I.2.	Formularz do ekstrakcji danych z badań	347
BIBLIOGRAFIA.....		348
SPIS TABEL.....		354
SPIS RYSUNKÓW.....		356

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BI	Insulina bazalna (<i>Basal Insulin</i>)
BIAsp	Insulina dwufazowa aspart (<i>Biphasic insulin aspart</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Bis in die</i>)
BIH	Dwufazowa insulina ludzka (<i>Biosynthetic human insulin</i>)
BILis	Insulina dwufazowa lispro (<i>Biphasic insulin lispro</i>)
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>)
DTSQ	Kwestionariusz specyficzny chorobowo do oceny jakości życia pacjentów z cukrzycą (<i>The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>)
FPG	Stężenie glukozy na czczo (<i>Fasting plasma glucose</i>)
Gla-100	Insulina glargine U100
Gla-300	Insulina glargine U300
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
IVRS/IWRS	System randomizacyjny (<i>Interactive Voice/Web Response Systems</i>)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (<i>Long-acting insulin analogues</i>)
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

(Major adverse cardiovascular events)

MD	Średnia różnica <i>(Mean Difference)</i>
MET	Metformina
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Modified Intention To Treat)</i>
MIX	Mieszanki insulinowe <i>(Premixed insulin)</i>
N	Liczebność próby
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>(Number Needed to Harm)</i>
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich <i>(Number Needed To Treat)</i>
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania <i>(Neutral Protamin Hagedorn)</i>
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy <i>(Oral Antidiabetic Drug)</i>
OI	Okres Interwencji
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
PK	Punkt końcowy
PP	Analiza zgodna z protokołem <i>(Per Protocol)</i>
QD	Raz dziennie <i>(Quaque die)</i>
RCT	Randomizowane badania kliniczne <i>(Randomized Controlled Trials)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk Difference)</i>
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration <i>(Risk of Bias version 2)</i>

RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (<i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SMPG	Samodzielny pomiar glukozy w osoczu (<i>Self-measured plasma glucose</i>)
SU	Sulfonylomocznik (<i>Sulfonylurea</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TID	Trzy razy dziennie (<i>Ter in die</i>)
TN	Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (<i>Treatment naive</i>)
TE	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (<i>Treatment experienced</i>)
TZD	Tiazolidynodiony (<i>Thiazolidinediones</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted mean difference</i>)

Aneks A. Wyniki metaanaliz

A.1. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

A.1.1. Skuteczność

Tabela 1.
Wyniki analizy skuteczności dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów TN

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD								
HbA1c <7,0%	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	389/829	286/631	1,0037 [0,8965; 1,1238]	RD = 0,002 [-0,05; 0,05]	p = 0,70, I ² = 0%
HbA1c ≤6,5%	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	226/829	175/631	0,9645 [0,8124; 1,1451]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]	p = 0,43, I ² = 0%
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD								
HbA1c <=7,0%	Hsia1011 Riddle 2003	O	24–26	230/419	227/422	0,9847 [0,8719; 1,1120]	-0,01 [-0,07; 0,06]	p = 0,85, I ² = 0%
	LANCELOT	O	36	155/349	177/352	0,8832 [0,7551; 1,0331]	-0,06 [-0,13; 0,02]	n/d
HbA1c ≤6,5%	LANCELOT	O	36	81/349	78/352	1,0474 [0,7968; 1,3767]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	n/d
MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD								

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
HbA1c <=7,0%	Strojek 2009 INITIATE BEYOND V EasyMix Al-Sha kh Kann 2006 DURABLE Janka 2005 Kazda 2006	O, A	24–28	1030/2304	962/2309	1,0583 [0,8761; 1,2783]	RD = 0,03 [-0,06; 0,11]	p < 0,01, I ² = 84%
	Sun 2014	A	32	17/94	20/94	0,8500 [0,4760; 1,5180]	RD = -0,03 [-0,15; 0,08]	n/d
HbA1c <=6,5%	Strojek 2009 INITIATE EasyMix DURABLE	O, A	24–28	395/1639	361/1652	1,1056 [0,9760; 1,2523]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	p = 0,30, I ² = 18%

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 2.
Wyniki analizy skuteczności dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów TN

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD							
Zmiana HbA1c [%]	EDTION III EDITION AP	O, A	24	829	631	0,0360 [-0,0880; 0,1600]	p = 0,90, I ² = 0%
	EDTION III	O	48	432	430	-0,08 [-0,227; 0,069]	n/d
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	EDTION III EDITION AP	O, A	24	817	626	0,3060 [0,1052; 0,5068]	p = 0,44, I ² = 0%
	EDTION III	O	48	432	430	0,07 [-0,26; 0,40]	n/d
Zmiana masy ciała [kg]	EDTION III EDITION AP	O, A	24	832	639	-0,0597 [-0,3811; 0,2616]	p = 0,40, I ² = 0%
	EDTION III	O	48	435	438	-0,24 [-0,81; 0,33]	n/d

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	
Dawka końcowa insuliny [U/d]	EDITION III	O	24	432	430	7,4000 [3,3774; 11,4226]	n/d
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	EDITION III	O	24	432	430	0,0900 [0,0545; 0,1255]	n/d
	EDITION III	O	48	432	430	0,1100 [0,0698; 0,1502]	n/d
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD							
Zmiana HbA1c [%]	Eliaschewitz 2006 Hermanns 2015 Hsia1011 LEAD Riddle 2003 Fritsche 2003	O, A	24–26	1235	1454	0,0868 [0,0109; 0,1626]	p = 0,29, I ² = 20%
	LANCELOT LANMET Yki-Järvinen 2000	O	36–52	606	627	0,0495 [-0,0654; 0,1644]	p = 0,38, I ² = 0%
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	Eliaschewitz 2006 Hermanns 2015 Hsia1011 Riddle 2003 Fritsche 2003	O	24–26	1012	1234	0,1604 [-0,0184; 0,3393]	p = 0,40, I ² = 1%
	LANCELOT Massi Benedetti 2003	O	36–52	553	574	0,1500 [-0,0100; 0,3100]	p = 0,39, I ² = 0%
Zmiana masy ciała [kg]	Hermanns 2015 Hsia1011 Riddle 2003 Fritsche 2003	O	24–26	762	1003	-0,6097 [-1,3461; 0,1267]	p = 0,02, I ² = 68%
	LANCELOT LANMET Yki-Järvinen 2000	O	36–52	606	627	-0,1665 [-0,5234; 0,1904]	p = 0,50, I ² = 0%

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	
Dawka końcowa insuliny [U/d]	Eliaschewitz 2006 Hermanns 2015 Hsia1011 LEAD Riddle 2003 Fritsche 2003	O, A	24–26	1235	1454	-1,8715 [-3,3917; -0,3514]	p = 0,25, I ² = 25%
	LANCELOT LANMET Yki-Järvinen 2000	O	36–52	606	627	-1,7896 [-3,7527; 0,1735]	p = 0,88, I ² = 0%
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	Hermanns 2015 Hsia1011 Riddle 2003	O	24–26	530	540	-0,0290 [-0,0740; 0,0160]	p = 0,06, I ² = 64%
	LANCELOT LANMET Yki-Järvinen 2000	O	36–52	606	627	-0,0203 [-0,0405; -0,00004]	p = 0,99, I ² = 0%
MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD							
Zmiana HbA1c [%]	Strojek 2009 INITIATE BEYOND V EasyMix Kann 2006 DURABLE Janka 2005 Kazda 2006	O, A	24–28	2189	2193	-0,2047 [-0,4125; 0,0031]	p < 0,01, I ² = 94%
	Sun 2014	A	32	94	94	-0,1200 [-0,2794; 0,0394]	n/d
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	Kann 2006 INITIATE DURABLE Janka 2005 Kazda 2006 BEYOND V	O, A	24–28	1706	1705	0,6242 [-0,0541; 1,3025]	p < 0,01, I ² = 98%

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]		
Zmiana masy ciała [kg]	INITIATE BEYOND V EasyMix Kann 2006 DURABLE Janka 2005 Kazda 2006	O, A	24–28	1974	1968	0,6716 [0,1186; 1,2247]		p < 0,01, I ² = 66%
Dawka końcowa insuliny [U/d]	INITIATE BEYOND V	O, A	24–28	297	300	20,9219 [10,4790; 31,3648]		p = 0,02, I ² = 81%
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	Strojek 2009 INITIATE BEYOND V DURABLE Kazda 2006	O, A	24–28	1627	1637	0,1448 [0,0604; 0,2292]		p < 0,01, I ² = 95%

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

A.1.2. Bezpieczeństwo

Tabela 3.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pacjentów TN

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD								
Ciężka	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	4/832	5/639	0,7279 [0,2198; 2,4113]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]	p = 0,31, I ² = 1%
	EDITION III	O	48	6/435	9/438	0,6713 [0,2410; 1,8698]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	n/d
Nocna	EDITION III ^a EDITION AP	O, A	24–26	244/832	203/639	0,8065 [0,6924; 0,9393]	NNT = 16 [10; 54]	p = 0,54, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	120/435	132/438	0,9154 [0,7430; 1,1277]	RD = -0,03 [-0,09; 0,03]	n/d

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Ogółem	EDITION III EDITION AP SENIOR ^b	O, A	24–26	596/998	495/803	0,9153 [0,8500; 0,9857]	NNT = 19 [11; 115]	p = 0,95, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	256/435	277/438	0,9306 [0,8368; 1,0348]	RD = -0,04 [-0,11; 0,02]	n/d
Potwierdzona </≤3,0 mmol/l lub ciężka	EDITION III EDITION AP SENIOR	O, A	24–26	129/998	145/803	0,7633 [0,6147; 0,9478]	NNT = 24 [14; 122]	p = 0,17, I ² = 44%
	EDITION III	O	48	61/435	96/438	0,6398 [0,4777; 0,8569]	NNT = 13 [8; 36]	n/d
Objawowa </≤3,0 mmol/l	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	64/832	80/639	0,6272 [0,4544; 0,8657]	NNT = 22 [14; 70]	p = 0,23, I ² = 31%
	EDITION III	O	48	bd/432	bd/430	0,65 [0,47; 0,90]	bd	n/d
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD								
Ciężka	Eliaschewitz 2006 Hsia 2011 Riddle 2003 Fritsche 2003	O	24–26	24/901	24/1116	1,1892 [0,6809; 2,0769]	RD = 0,004 [-0,01; 0,02]	p = 0,68, I ² = 0%
	LANCELOT LANMET	O	36	1/399	3/415	0,4547 [0,0688; 3,0040]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]	p = 0,57, I ² = 0%
Nocna	Hermanns 2015 ^c Hsia 2011 Fritsche 2003	O	24–26	112/426	116/693	1,7329 [1,3841; 2,1695]	NNH = 8 [6; 14]	p = 0,11, I ² = 54%
	LANCELOT ^c Yki-Järvinen 2000	O	36–52	183/558	144/568	1,5899 [0,7152; 3,5344]	RD = 0,09 [-0,02; 0,20]	p < 0,01, I ² = 90%
Ogółem	Fritsche 2003	O	24	173/232	330/463	1,0462 [0,9516; 1,1503]	RD = 0,03 [-0,04; 0,10]	n/d
Potwierdzona </≤3,0 mmol/l lub ciężka	-	-	-	-	-	-	-	-
Objawowa </≤3,1 mmol/l	Hermanns 2015	O	24	25/164	32/175	0,8337 [0,5170; 1,3443]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]	n/d
	LANCELOT	O	36	126/350	129/354	0,9879 [0,8120; 1,2019]	RD = -0,004 [-0,08; 0,07]	n/d

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD								
Ciężka	Kann 2006 Strojek 2009 INITIATE EasyMix DURABLE Kazda 2006	O, A	24–28	26/1808	17/1816	1,4917 [0,8303; 2,6800]	RD = 0,005 [-0,002; 0,01]	p = 0,84, I ² = 0%
	Sun 2014	A	32	0/94	0/94	0 vs 0	-	n/d
Nocna	Strojek 2009 EasyMix DURABLE	O, A	24–26	451/1518	424/1522	1,2129 [0,8875; 1,6577]	RD = 0,04 [-0,02; 0,09]	p = 0,03, I ² = 71%
Ogółem	Strojek 2009 BEYOND V EasyMix DURABLE Janka 2005 Kazda 2006	O, A	24–26	1098/1950	972/1943	1,1245 [1,0607; 1,1921]	NNH = 16 [10; 31]	p = 0,24, I ² = 26%
	Sun 2014 ^d	A	32	11/94	7/94	1,5714 [0,6367; 3,8786]	RD = 0,04 [-0,04; 0,13]	n/d
Potwierdzona </≤3,1 mmol/l lub ciężka	Kann 2006 Strojek 2009 INITIATE BEYOND V ^e EasyMix	O, A	24–28	257/919	190/930	1,6589 [1,1074; 2,4852]	NNH = 11 [6; 54]	p < 0,01, I ² = 77%
Objawowa </≤3,0 mmol/l	-	-	-	-	-	-	-	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

a) Raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną ≤3,9 mmol/l lub ciężką nocną; b) raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną ≤3,9 mmol/l lub ciężką; c) raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną ≤3,9 mmol/l nocną; d) raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną ≤3,9 mmol/l; e) raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną <3 mmol/l.

Tabela 4.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii w populacji pacjentów TN

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				Iloraz częstości [95%CI]		
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD						
Ciężka	EDITION III	O	24	0,98 [0,23; 4,20]		n/d
Nocna	EDITION AP	A	26	0,82 [0,61; 1,10]		n/d
Ogółem	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	0,8197 [0,6962; 0,9652]		p = 0,43, I ² = 0%
Potwierdzona </≤3,0 mmol/l lub ciężka	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	0,7875 [0,5372; 1,1545]		p = 0,74, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	0,82 [0,57; 1,18]		n/d
Objawowa </≤3,0 mmol/l	EDITION III EDITION AP	O, A	24–26	0,6177 [0,4251; 0,8975]		p = 0,34, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	0,70 [0,48; 1,01]		n/d
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD						
Ciężka	-	-	-	-		-
Nocna	-	-	-	-		-
Ogółem	-	-	-	-		-
Potwierdzona <3,0 mmol/l	-	-	-	-		-
Objawowa </≤3,0 mmol/l	LANCELOT	O	36	1,27 [0,91; 1,79]		n/d
MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD						
Ciężka	-	-	-	-		-
Nocna	BEYOND V EasyMix	A	24	1,2425 [0,8387; 1,8405]		p = 0,82, I ² = 0%
Ogółem	BEYOND V EasyMix	A	24	1,5047 [0,6509; 3,4782]		p < 0,01, I ² = 88%

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik porównania	
				Iloraz częstości [95%CI]	Test heterogeniczności
Potwierdzona <3,0 mmol/l	BEYOND V	A	24	3,70 [1,04; 14,29]	n/d
Objawowa <=3,0 mmol/l	-	-	-	-	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 5.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów TN

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD								
Ogółem	EDITION AP	A	24	197/397	100/201	0,9974 [0,8409; 1,1830]	RD = -0,001 [-0,09; 0,08]	n/d
	EDITION III	O	48	274/435	276/438	0,9996 [0,9030; 1,1066]	RD = -0,0003 [-0,06; 0,06]	n/d
Związane z leczeniem	-	-	-	-	-	-	-	-
Prowadzące do przerwania leczenia	EDITION III EDITION AP	O, A	24	10/832	7/639	1,0969 [0,4108; 2,9286]	RD = 0,001 [-0,01; 0,01]	p = 0,83, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	9/435	8/438	1,1328 [0,4411; 2,9088]	RD = 0,002 [-0,02; 0,02]	n/d
Reakcje w miejscu podania leku	EDITION III EDITION AP	O, A	24	24/832	22/639	0,9779 [0,5437; 1,7590]	RD = -0,001 [-0,02; 0,02]	p = 0,18, I ² = 44%
	EDITION III	O	48	20/435	26/438	0,7745 [0,4391; 1,3664]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	n/d
SAE ogółem	EDITION III EDITION AP	O, A	24	46/832	37/639	0,9594 [0,6256; 1,4714]	RD = -0,002 [-0,03; 0,02]	p = 0,85, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	35/435	39/438	0,9036 [0,5839; 1,3984]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	n/d
SAE: nowotwory	EDITION III	O	24	2/435	2/438	1,0069 [0,1425; 7,1160]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]	n/d

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Zgon	EDITION III EDITION AP	O, A	24	3/832	1/639	1,5605 [0,2442; 9,9741]	RD = 0,001 [-0,005; 0,01]	p = 0,59, I ² = 0%
	EDITION III	O	48	1/435	0/438	3,0206 [0,1234; 73,9458]	RD = 0,002 [-0,004; 0,01]	n/d
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD								
Ogółem	Eliaschewitz 2006 LEAD	O, A	24	280/473	257/452	1,0401 [0,9321; 1,1606]	RD = 0,02 [-0,04; 0,09]	p = 0,60, I ² = 0%
	LANCELOT LANMET	O	36	131/399	146/415	0,9469 [0,7830; 1,1450]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]	p = 0,80, I ² = 0%
Związane z leczeniem	Eliaschewitz 2006 LEAD	O, A	24	54/473	61/452	0,8409 [0,5975; 1,1834]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	p = 0,34, I ² = 0%
Prowadzące do przerwania leczenia	Eliaschewitz 2006 Riddle 2003 Fritsche 2003 Hsia 2011	O	24–26	14/901	20/1116	0,9804 [0,5123; 1,8763]	RD = -0,001 [-0,01; 0,01]	p = 0,49, I ² = 0%
	LANCELOT LANMET	O	36	5/399	7/415	0,7484 [0,2405; 2,3288]	RD = -0,004 [-0,02; 0,01]	p = 0,69, I ² = 0%
Reakcje w miejscu podania leku	Eliaschewitz 2006	O	24	17/250	19/231	0,8267 [0,4406; 1,5514]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	n/d
SAE ogółem	Eliaschewitz 2006 LEAD Hsia 2011	O, A	24–26	22/503	21/507	1,0319 [0,5775; 1,8436]	RD = 0,001 [-0,02; 0,03]	p = 0,86, I ² = 0%
	LANCELOT LANMET	O	36	15/399	13/415	1,2087 [0,5866; 2,4907]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	p = 0,15, I ² = 52%
SAE: nowotwory	LEAD	A	24	1/223	0/221	2,9732 [0,1218; 72,5927]	RD = 0,004 [-0,01; 0,02]	n/d
	LANMET	O	36	1/49	1/61	1,2449 [0,0799; 19,3994]	RD = 0,004 [-0,05; 0,05]	n/d

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Zgon	Eliaschewitz 2006 Fritsche 2003	O	24	1/482	2/694	0,9772 [0,1267; 7,5383]	RD = -0,00001 [-0,01; 0,01]	p = 0,97, I ² = 0%
	LANCELOT	O	36	2/350	5/354	0,4046 [0,0790; 2,0714]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	n/d
MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD								
Ogółem	Kann 2006 Strojek 2009 EasyMix Janka 2005	O, A	24–26	355/807	352/802	1,0133 [0,8575; 1,1974]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]	p = 0,07, I ² = 57%
Związane z leczeniem	Strojek 2009 Janka 2005 Kazda 2006	O	24–26	18/472	21/468	0,8466 [0,4561; 1,5713]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]	p = 0,58, I ² = 0%
Prowadzące do przerwania leczenia	Kann 2006 Strojek 2009 INITIATE BEYOND V EasyMix DURABLE Janka 2005 Kazda 2006	O, A	24–28	37/2222	17/2211	2,1293 [1,2104; 3,7459]	NNH = 111 [64; 407]	p = 0,81, I ² = 0%
Reakcje w miejscu podania leku	-	-	-	-	-	-	-	-
SAE ogółem	Kann 2006 Strojek 2009 BEYOND V EasyMix DURABLE Kazda 2006	O, A	24–26	96/1910	85/1915	1,1322 [0,8528; 1,5032]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	p = 0,16, I ² = 36%
SAE: nowotwory	EasyMix	A	24	0/261	1/260	0,3321 [0,0136; 8,1139]	RD = -0,004 [-0,01; 0,01]	n/d
Zgon	Strojek 2009 BEYOND V DURABLE	O, A	24–26	6/1467	3/1475	1,8721 [0,5097; 6,8760]	RD = 0,002 [-0,002; 0,01]	p = 0,35, I ² = 4%

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

A.2. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

A.2.1. Skuteczność

Tabela 6.
Wyniki analizy skuteczności dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów TE

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
HbA1c <7,0%	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	313/927	316/925	0,9874 [0,8704; 1,1200]	RD = -0,004 [-0,05; 0,04]	p = 0,93, I ² = 0%
HbA1c ≤6,5%	EDITION I EDITION II	O	24	143/807	146/805	0,9757 [0,7924; 1,2014]	RD = -0,004 [-0,04; 0,03]	p = 0,97, I ² = 0%
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
HbA1c <=7,0%	DURABLE 2 A DURABLE 2 B LanScape Tinahones 2014 Jin 2016 Rosenstock 2008 Ligthelm 2011 Jia 2015	O, A	24–26	371/1373	390/1374	0,9565 [0,7996; 1,1442]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	p = 0,05, I ² = 51%
	GINGER	O	52	43/154	68/146	0,5995 [0,4408; 0,8154]	NNH = 5 [3; 12]	n/d
HbA1c ≤6,5%	DURABLE 2 A DURABLE 2 B Jin 2016 Rosenstock 2008 Ligthelm 2011 Jia 2015	O, A	24–26	116/972	143/964	0,8054 [0,6482; 1,0007]	NNH = 34 [17; 6838]	p = 0,87, I ² = 0%
	GINGER	O	52	22/154	42/146	0,4966 [0,3124; 0,7894]	NNH = 6 [4; 18]	n/d

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 7.
Wyniki analizy skuteczności dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów TE

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	
Gla-300 ± bolus + OAD vs Gla-100 ± bolus + OAD							
Zmiana HbA1c [%]	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	927	925	0,0394 [-0,0674; 0,1461]	p = 0,65, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	927	925	-0,1048 [-0,1944; -0,0152]	p = 0,31, I ² = 15%
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	871	884	0,1063 [-0,1675; 0,3800]	p = 0,90, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	871	884	0,0085 [-0,3933; 0,4104]	p = 0,05, I ² = 66%
Zmiana masy ciała [kg]	EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	523	526	-0,7556 [-1,0960; -0,4151]	p = 0,23, I ² = 30%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	927	928	-0,6908 [-1,2592; -0,1225]	p = 0,03, I ² = 71%
Dawka końcowa insuliny [U/d]	EDITION II	O	24	403	405	11,14 [8,14; 14,14]	n/d
	EDITION JP 2	A	48	120	120	4,5000 [1,1073; 7,8927]	n/d
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	927	925	0,0682 [0,0413; 0,0950]	p = 0,43, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	927	925	0,0908 [0,0635; 0,1180]	p = 0,15, I ² = 47%
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD							

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	
Zmiana HbA1c [%]	Rosenstock 2001 Yokoyama 2006 Berard 2015	O, A	26–28	324	322	-0,1117 [-0,4717; 0,2483]	p < 0,01, I ² = 87%
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	Yokoyama 2006 Berard 2015	O, A	26	65	63	1,1469 [0,7354; 1,5583]	p = 0,14, I ² = 54%
	Massi Benedetti 2003	O	52	77	67	-0,5000 [-1,4800; 0,4800]	n/d
Zmiana masy ciała [kg]	Rosenstock 2001 Berard 2015	O	26–28	293	291	0,2497 [-2,6090; 3,1083]	p = 0,08, I ² = 67%
Dawka końcowa insuliny [U/d]	Yokoyama 2006	A	26	31	31	-4,0000 [-12,4778; 4,4778]	n/d
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	-	-	-	-	-	-	-
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD							
Zmiana HbA1c [%]	Ligthelm 2011 DURABLE 2 B Jia 2015 DURABLE 2 A LanScape Tinahones 2014 Jin 2016 Rosenstock 2008	O, A	24–26	1319	1323	-0,0630 [-0,1817; 0,0557]	p = 0,03, I ² = 54%
	GINGER	O	52	154	146	0,476 [0,238; 0,714]	n/d
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	Tinahones 2014 Jin 2016	O, A	24	318	318	0,6989 [-0,3279; 1,7258]	p < 0,01, I ² = 93%
	GINGER	O	52	157	153	0,8000 [-0,0052; 1,6052]	n/d

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	
Zmiana masy ciała [kg]	Ligthelm 2011 DURABLE 2 A DURABLE 2 B Jia 2015 LanScape Tinahones 2014 Jin 2016 Rosenstock 2008	O, A	24–26	1379	1388	0,2361 [-0,1189; 0,5912]	p < 0,01, I ² = 77%
	GINGER	O	52	157	153	-1,34 [-2,32; -0,36]	n/d
Dawka końcowa insuliny [U/d]	DURABLE 2 A DURABLE 2 B Jia 2015 LanScape Tinahones 2014 Rosenstock 2008	O, A	24–26	1158	1169	0,6244 [-4,5075; 5,7564]	p < 0,01, I ² = 75%
	GINGER	O	52	157	153	-14,1 [-21,6; -6,6]	n/d
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	Ligthelm 2011 DURABLE 2 A DURABLE 2 B Jia 2015 Rosenstock 2008	O, A	24–26	896	900	0,0636 [-0,1519; 0,2791]	p < 0,01, I ² = 97%

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

A.2.2. Bezpieczeństwo

Tabela 8.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pacjentów TE

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Gla-300 ± bolus + OAD vs Gla-100 ± bolus + OAD								
Ciężka	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	27/927	31/928	0,8689 [0,5245; 1,4393]	RD = -0,004 [-0,02; 0,01]	p = 0,77, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	37/927	38/928	0,9713 [0,6259; 1,5071]	RD = -0,001 [-0,02; 0,02]	p = 0,80, I ² = 0%
Nocna	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	343/927	466/928	0,7361 [0,6632; 0,8171]	NNT = 8 [6; 12]	p = 0,68, I ² = 0%
	EDITION I ^a EDITION II EDITION JP 2 ^a	O, A	48	426/927	510/928	0,8355 [0,7637; 0,9139]	NNT = 12 [8; 22]	p = 0,60, I ² = 0%
Ogółem	EDITION I EDITION II EDITION JP 2 SENIOR ^b	O, A	24	917/1269	987/1269	0,9290 [0,8890; 0,9708]	NNT = 19 [12; 45]	p = 0,64, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	773/927	808/928	0,9575 [0,9220; 0,9943]	NNT = 28 [15; 201]	p = 0,90, I ² = 0%
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	EDITION I EDITION II EDITION JP 2 SENIOR	O, A	24	429/1269	492/1269	0,8712 [0,7870; 0,9646]	NNT = 21 [12; 76]	p = 0,59, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	398/927	437/928	0,9108 [0,8255; 1,0048]	RD = -0,04 [-0,09; 0,00]	p = 0,82, I ² = 0%

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Objawowa </=3,0 mmol/l	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	24	248/927	286/928	0,8669 [0,7536; 0,9971]	NNT = 25 [13; 1001]	p = 0,27, I ² = 23%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	315/927	343/928	0,9181 [0,8151; 1,0340]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	p = 0,95, I ² = 0%
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
Ciężka	Rosenstock 2001 Yokoyama 2006	O, A	26–28	6/290	1/290	4,3333 [0,7392; 25,4020]	RD = 0,02 [-0,002; 0,04]	p = 0,42, I ² = 0%
Nocna	Rosenstock 2001	O	28	104/259	81/259	1,2840 [1,0162; 1,6223]	NNH = 11 [5; 150]	n/d
Ogółem	-	-	-	-	-	-	-	-
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	-	-	-	-	-	-	-	-
Objawowa </=3,0 mmol/l	-	-	-	-	-	-	-	-
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
Ciężka	Ligthelm 2011 DURABLE2 A DURABLE2 B LanScape Tinahones 2014 Rosenstock 2008 Jia 2015	O, A	24–26	23/1296	20/1310	1,1589 [0,6598; 2,0357]	RD = 0,003 [-0,01; 0,01]	p = 0,61, I ² = 0%
	GINGER	O	52	12/157	12/153	0,9745 [0,4519; 2,1017]	RD = -0,002 [-0,06; 0,06]	n/d
Nocna	Jia 2015 LanScape Tinahones 2014 Rosenstock 2008	O, A	24–26	251/784	280/799	0,9177 [0,7348; 1,1461]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]	p = 0,06, I ² = 60%
	GINGER	O	52	68/157	60/153	1,1045 [0,8462; 1,4415]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]	n/d

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Ogółem	Ligthelm 2011 Jia 2015 LanScape Tinahones 2014 Rosenstock 2008	O, A	24	661/922	635/940	1,0675 [0,9696; 1,1752]	RD = 0,05 [-0,02; 0,11]	p = 0,02, I ² = 67%
	GINGER	O	52	116/157	116/153	0,9745 [0,8565; 1,1088]	RD = -0,02 [-0,12; 0,08]	n/d
Potwierdzona <=3,0 mmol/l lub ciężka	-	-	-	-	-	-	-	-
Objawowa <=3,0 mmol/l	-	-	-	-	-	-	-	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

a) Raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną ≤3,9 mmol/l nocną; b) raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną ≤3,9 mmol/l lub ciężką.

Tabela 9.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii w populacji pacjentów TE

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				Iloraz częstości [95%CI]		
Gla-300 + bolus + OAD vs Gla-100 + bolus + OAD						
Ciężka	EDITION I EDITION JP 2	O, A	24	1,2027 [0,5100; 2,8362]		p = 0,77, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	1,1880 [0,5467; 2,5818]		p = 0,83, I ² = 0%
Nocna	EDITION I EDITION II ^a EDITION JP 2	O, A	24	0,6508 [0,5341; 0,7930]		p = 0,24, I ² = 29%
	EDITION II	O	48	0,61 [0,41; 0,92]		n/d

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik porównania	
				Iloraz częstości [95%CI]	Test heterogeniczności
Ogółem	EDITION I EDITION II ^b EDITION JP 2	O, A	24	0,8470 [0,7491; 0,9575]	p = 0,13, I ² = 51%
	EDITION I ^b EDITION II EDITION JP 2 ^b	O, A	48	0,8778 [0,6869; 1,1218]	p = 0,05, I ² = 68%
Potwierdzona </≤3,0 mmol/l lub ciężka	EDITION JP 2	A	24	0,97 [0,47; 2,00]	n/d
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	1,0779 [0,8716; 1,3329]	p = 0,53, I ² = 0%
Objawowa </≤3,0 mmol/l	EDITION JP 2	A	24	1,35 [0,49; 3,72]	n/d
	EDITION I EDITION II EDITION JP 2	O, A	48	1,0394 [0,8241; 1,3110]	p = 0,76, I ² = 0%
NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD					
Ciężka	-	-	-	-	-
Nocna	-	-	-	-	-
Ogółem	-	-	-	-	-
Potwierdzona </≤3,0 mmol/l lub ciężka	-	-	-	-	-
Objawowa </≤3,0 mmol/l	-	-	-	-	-
MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD					
Ciężka	Ligthelm 2011	O	24	0,48 [0,08; 2,89]	n/d
Nocna	Ligthelm 2011 LanScape	O	24	0,8623 [0,4625; 1,6075]	p = 0,04, I ² = 76%
Ogółem	Ligthelm 2011 LanScape	O	24	1,2827 [1,0285; 1,5997]	p = 0,37, I ² = 0%

Hipoglikemia	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik porównania	
				Iloraz częstości [95%CI]	
Potwierdzona </math>\leq 3,0 \text{ mmol/l}</math> lub ciężka	-	-	-	-	-
Objawowa </math>\leq 3,0 \text{ mmol/l}</math>	-	-	-	-	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

a) Raportowano częstość epizodów hipoglikemii potwierdzonej $\leq 3,9 \text{ mmol/l}$ lub ciężkiej, nocnej; b) raportowano częstość epizodów hipoglikemii potwierdzonej $\leq 3,9 \text{ mmol/l}$ lub ciężkiej.

Tabela 10.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów TE

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Gla-300 + bolus + OAD vs Gla-100 + bolus + OAD								
Ogółem	EDITION II EDITION JP2	O, A	24	307/523	274/526	1,1268 [1,0104; 1,2566]	NNH = 15 [7; 164]	$p = 0,35, I^2 = 0\%$
	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	48	661/927	610/928	1,0845 [1,0197; 1,1535]	NNH = 18 [10; 73]	$p = 0,32, I^2 = 12\%$
Związane z leczeniem	EDITION II	O	24	7/403	15/406	0,4701 [0,1937; 1,1409]	RD = -0,02 [-0,04; 0,003]	n/d
	EDITION I EDITION JP2	O, A	48	31/524	18/522	1,7148 [0,9722; 3,0245]	RD = 0,02 [-0,001; 0,05]	$p = 0,20, I^2 = 39\%$
Prowadzące do przerwania leczenia	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	24	15/927	12/928	1,2503 [0,5886; 2,6563]	RD = 0,003 [-0,01; 0,01]	$p = 0,56, I^2 = 0\%$
	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	48	24/927	23/928	1,0439 [0,5935; 1,8359]	RD = 0,001 [-0,01; 0,02]	$p = 0,26, I^2 = 26\%$
Reakcje w miejscu podania leku	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	24	14/927	28/928	0,4536 [0,1174; 1,7523]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	$p = 0,03, I^2 = 72\%$

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
	EDITION I EDITION II	O	48	17/807	18/808	0,9238 [0,2010; 4,2462]	RD = -0,001 [-0,03; 0,03]	p = 0,03, I ² = 78%
SAE ogółem	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	24	46/927	40/928	1,1499 [0,7605; 1,7386]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	p = 0,90, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	48	95/927	100/928	0,9494 [0,7290; 1,2365]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]	p = 0,46, I ² = 0%
SAE: nowotwory	EDITION I EDITION II	O	24	4/807	2/808	1,9994 [0,3668; 10,8993]	RD = 0,002 [-0,003; 0,01]	p = 0,55, I ² = 0%
Zgon	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	24	3/927	3/928	1,0011 [0,2284; 4,3877]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]	p = 0,72, I ² = 0%
	EDITION I EDITION II EDITION JP2	O, A	48	6/927	6/928	1,0011 [0,3391; 2,9559]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]	p = 0,52, I ² = 0%
NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD								
Ogółem	-	-	-	-	-	-	-	-
Związane z leczeniem	Rosenstock 2001	O	28	20/259	27/259	0,7407 [0,4265; 1,2864]	RD = -0,03 [-0,08; 0,02]	n/d
Prowadzące do przerwania leczenia	Rosenstock 2001	O	28	7/259	9/259	0,7778 [0,2941; 2,0571]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	n/d
Reakcje w miejscu podania leku	-	-	-	-	-	-	-	-
SAE ogółem	-	-	-	-	-	-	-	-
SAE - nowotwory	-	-	-	-	-	-	-	-

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Zgon	-	-	-	-	-	-	-	-
MIX ± OAD vs Gla-100 +bolus ± OAD								
Ogółem	Ligthelm 2011 Jia 2015 LanScape Tinahones 2014 Jin 2016	O, A	24	428/817	409/831	1,0744 [0,9185; 1,2566]	RD = 0,03 [-0,04; 0,11]	p = 0,02, I ² = 65%
	GINGER	O	52	95/157	90/153	1,0287 [0,8565; 1,2354]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]	n/d
Związane z leczeniem	Ligthelm 2011 Jia 2015 Tinahones 2014	O, A	24	38/571	21/583	1,4188 [0,4419; 4,5553]	RD = 0,03 [-0,05; 0,12]	p = 0,05, I ² = 66%
Prowadzące do przerwania leczenia	Jia 2015 DURABLE 2 A DURABLE 2 B LanScape Tinahones 2014 Jin 2016	O, A	24–26	8/1053	9/1060	0,9020 [0,3687; 2,2069]	RD = -0,001 [-0,01; 0,01]	p = 0,89, I ² = 0%
	GINGER	O	52	3/157	7/153	0,4177 [0,1100; 1,5856]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	n/d
Reakcje w miejscu podania leku	-	-	-	-	-	-	-	-
SAE ogółem	Jia 2015 DURABLE 2 A DURABLE 2 B LanScape Tinahones 2014 Jin 2016 Rosenstock 2008	O, A	24–26	51/1240	69/1247	0,7483 [0,4385; 1,2769]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]	p = 0,07, I ² = 48%
	GINGER	O	52	24/157	26/153	0,8996 [0,5412; 1,4953]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	n/d
SAE: nowotwory	Jia 2015	A	24	2/197	1/202	2,0508 [0,1875; 22,4352]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	n/d

AE	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Zgon	Jia 2015 LanScape Tinahones 2014 Jin 2016	O, A	24	1/679	1/690	1,0129 [0,1762; 5,8221]	RD = 0,0001 [-0,01; 0,01]	p = 1,00, I ² = 0%
	GINGER	O	52	1/157	1/153	0,9745 [0,0615; 15,4412]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]	n/d

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Aneks B. Wyniki metaanaliz – wykresy

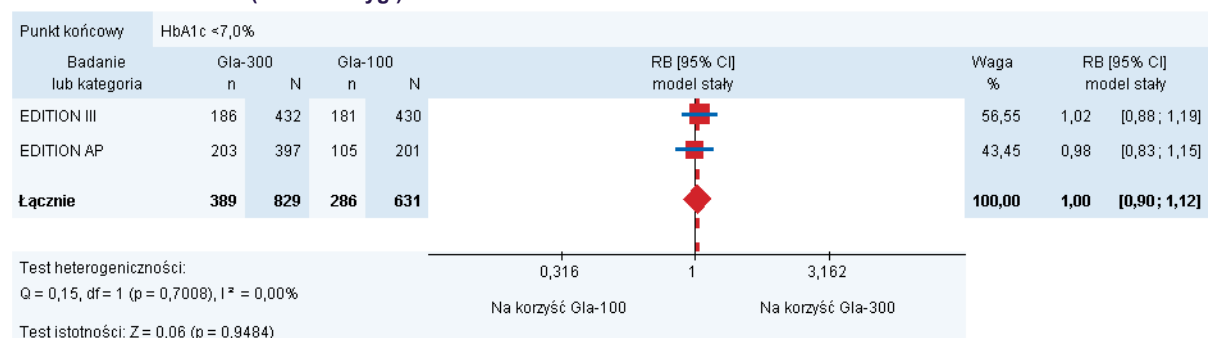
B.1. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

B.1.1. Skuteczność

DYCHOTOMICZNE PUNKTY KOŃCOWE

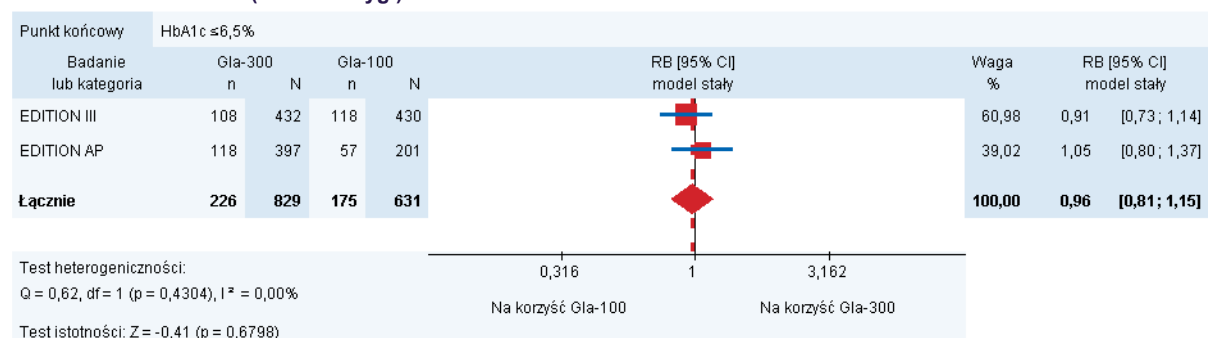
Rysunek 1.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <7,0% dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



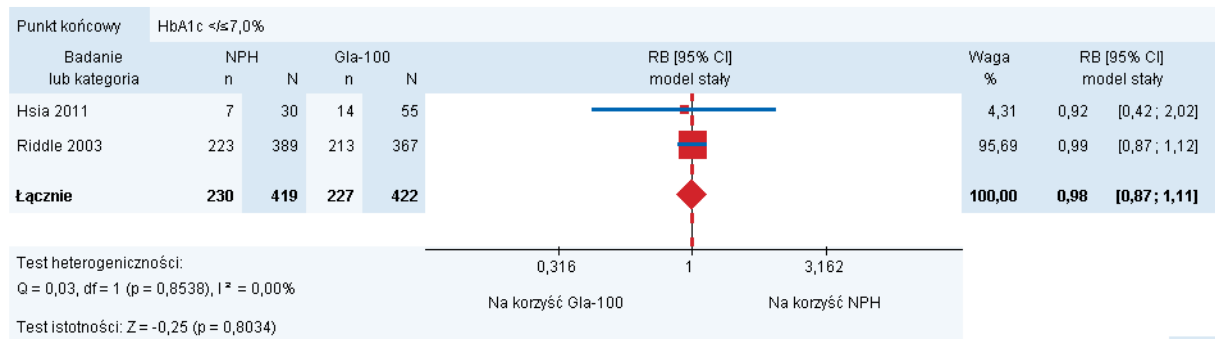
Rysunek 2.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c ≤6,5% dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



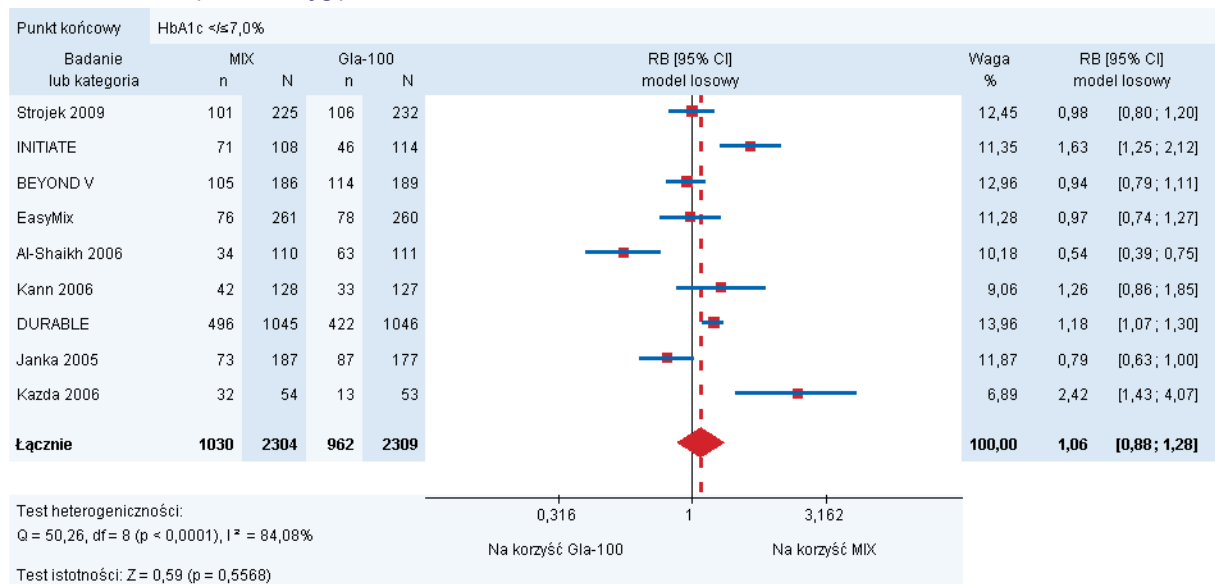
Rysunek 3.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <=7,0% dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



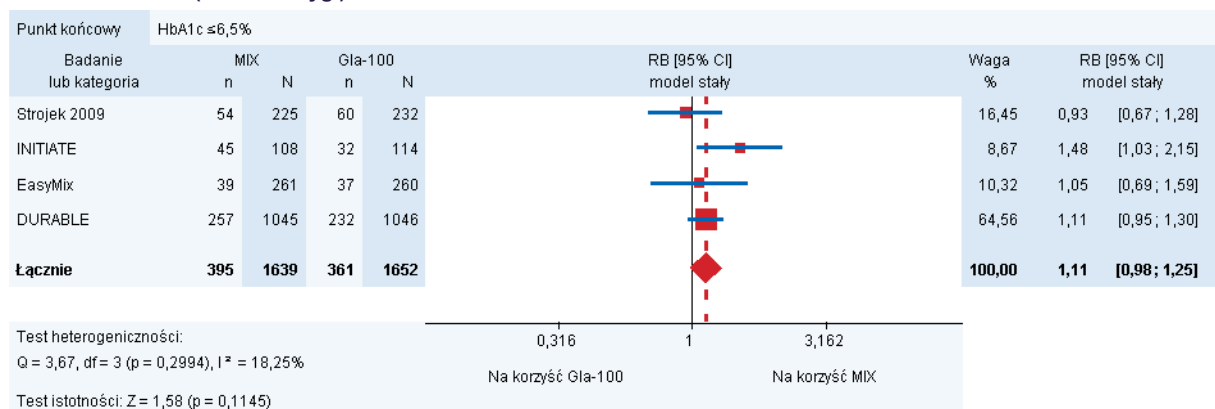
Rysunek 4.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <=7,0% dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



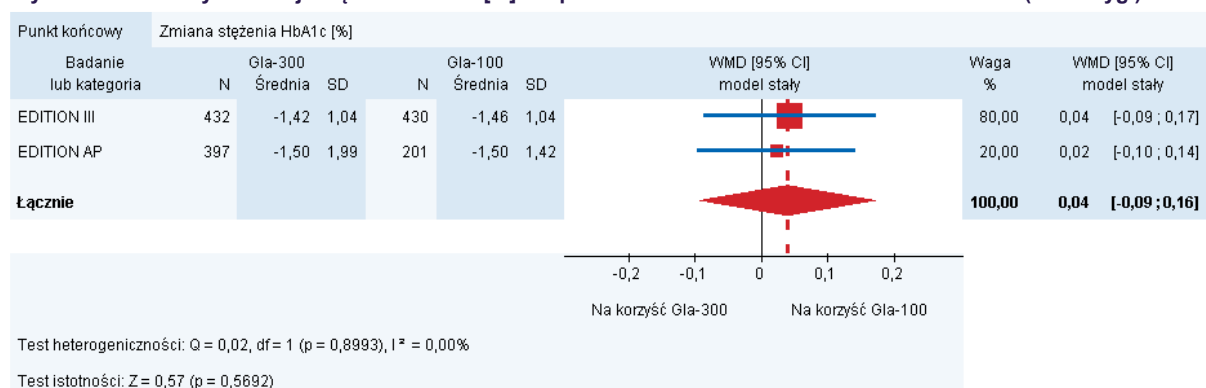
Rysunek 5.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <=6,5% dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)

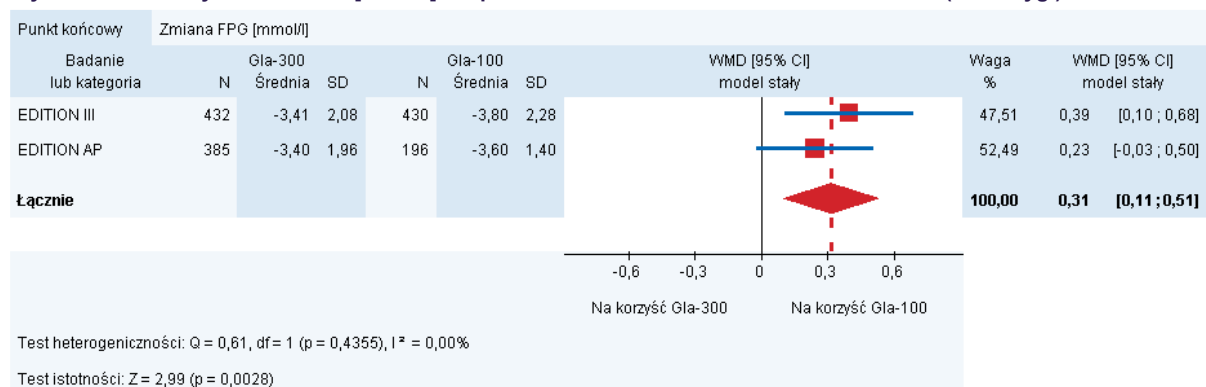


CIĄGŁE PUNKTY KOŃCOWE

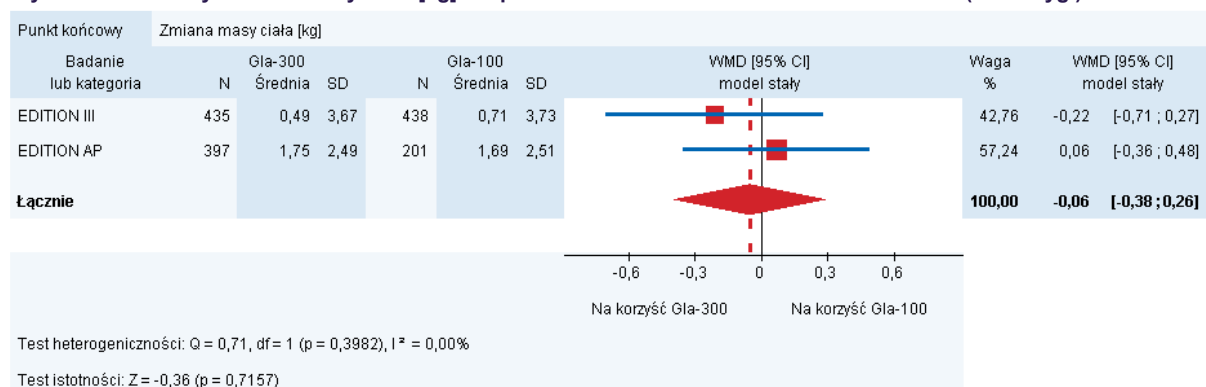
Rysunek 6.
Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



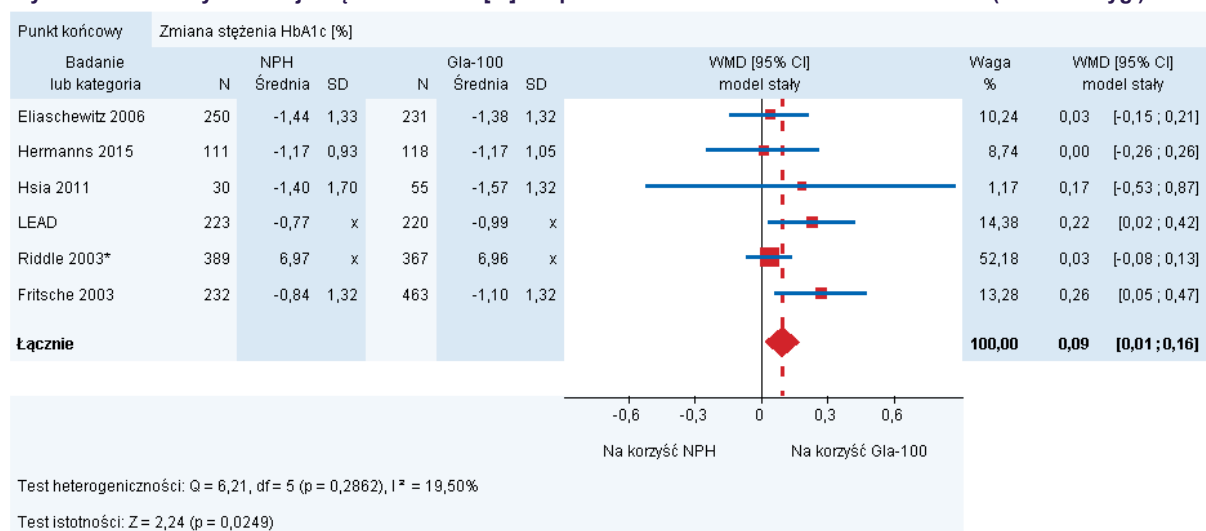
Rysunek 7.
Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



Rysunek 8.
Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)

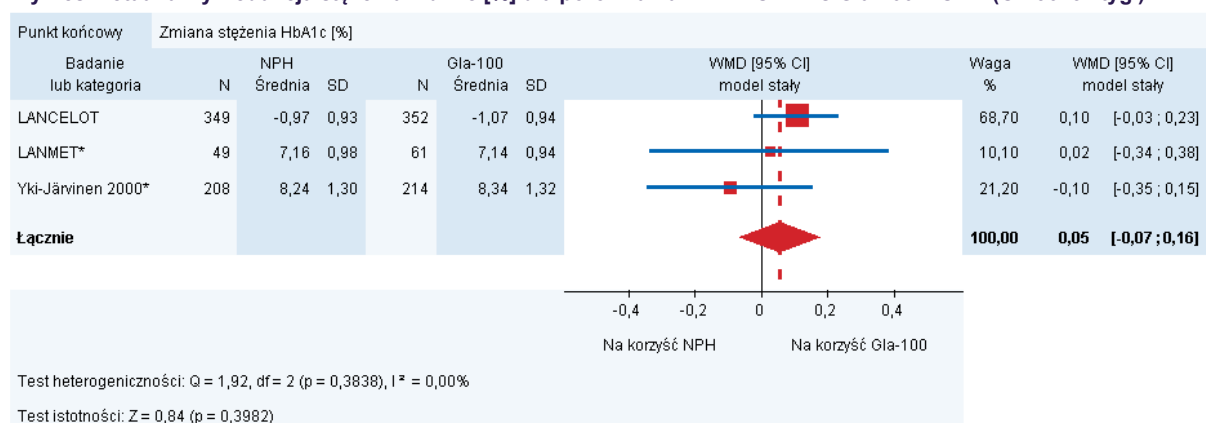


Rysunek 9.
Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



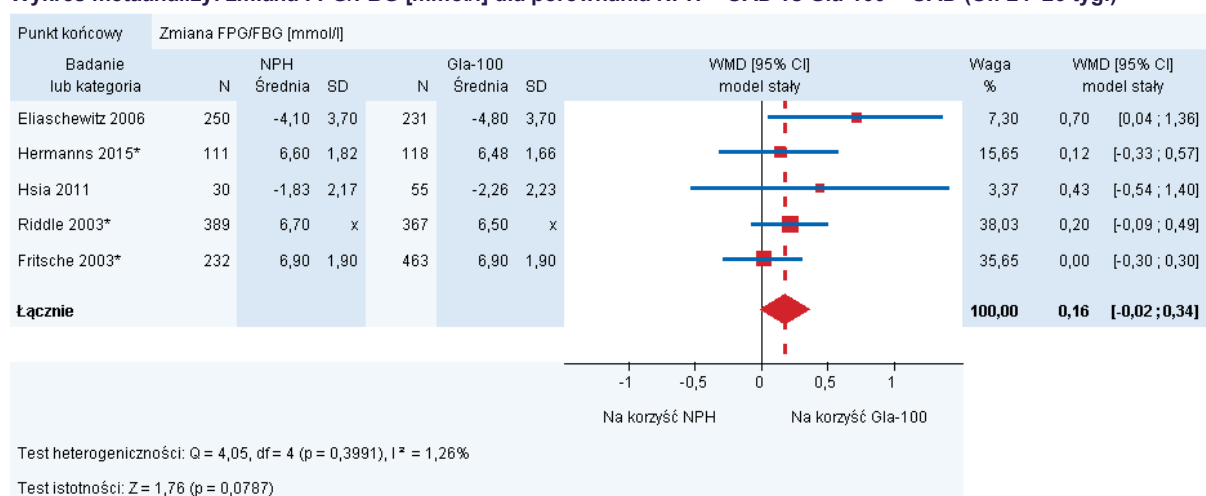
*w badaniu Riddle 2003 raportowano średnią wartość stężenia HbA1c po 24 tyg. trwania badania.

Rysunek 10.
Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)



*w badaniach LANMET oraz Yki-Järvinen 2000 raportowano średnią wartość stężenia HbA1c, odpowiednio po 36 tyg. oraz 52 tyg. trwania badania.

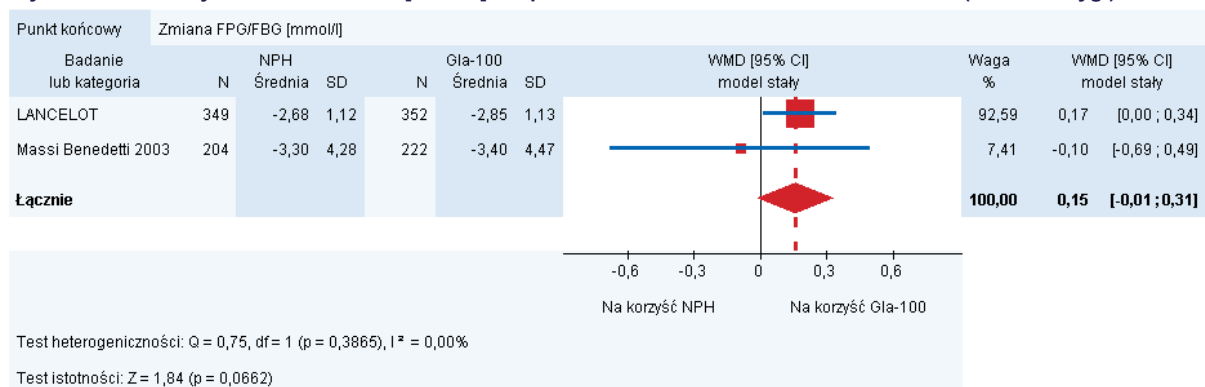
Rysunek 11.
Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



*w badaniach Hermanns 2015, Riddle 2003 oraz Fritsche 2003 raportowano średnią wartość FPG/FBG po 24 tyg. trwania badania.

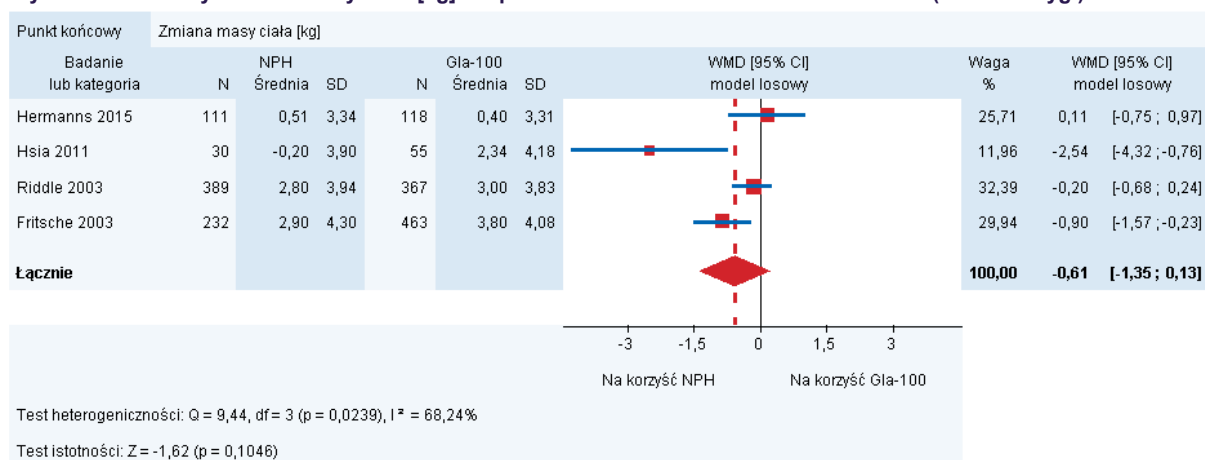
Rysunek 12.

Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)



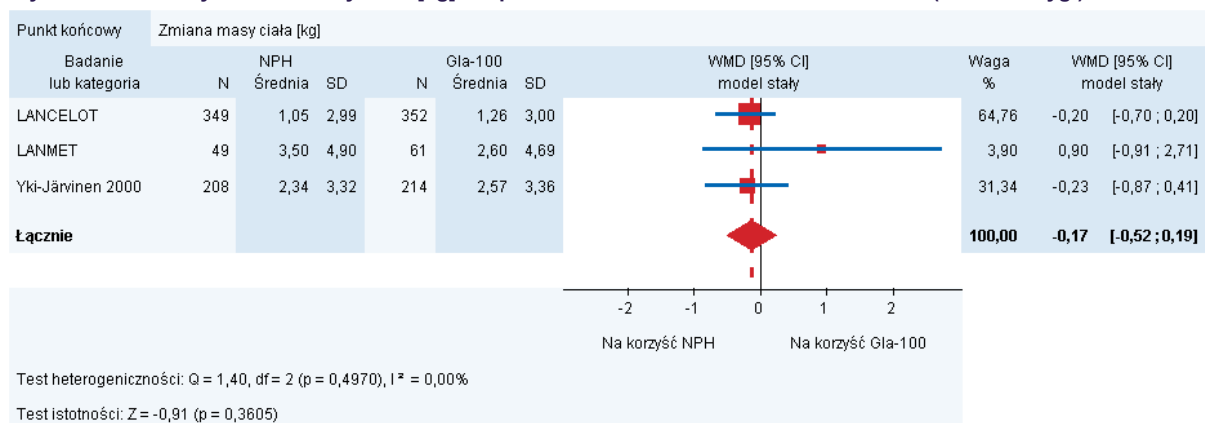
Rysunek 13.

Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



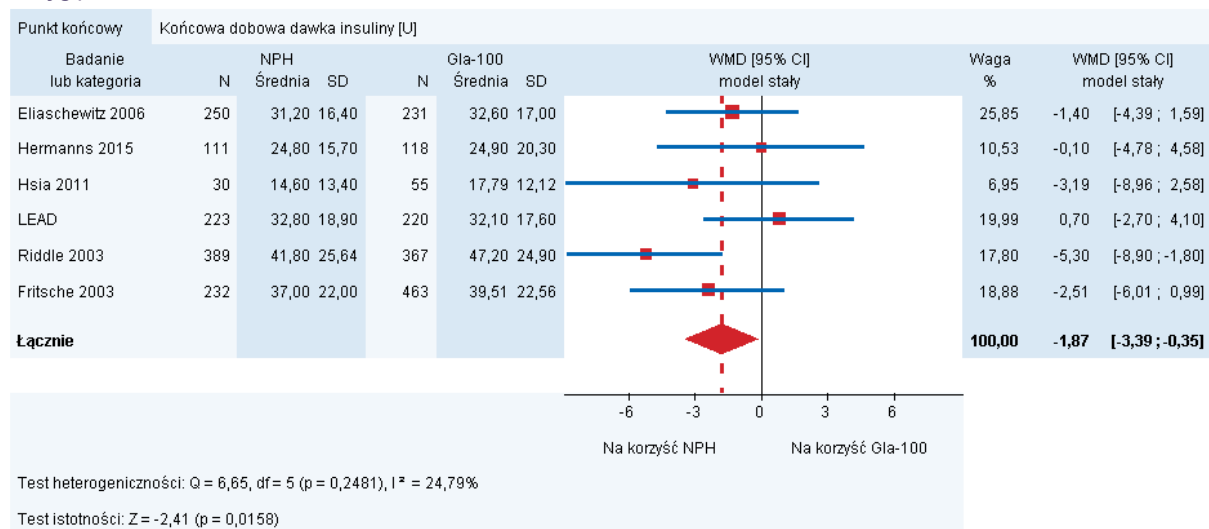
Rysunek 14.

Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)



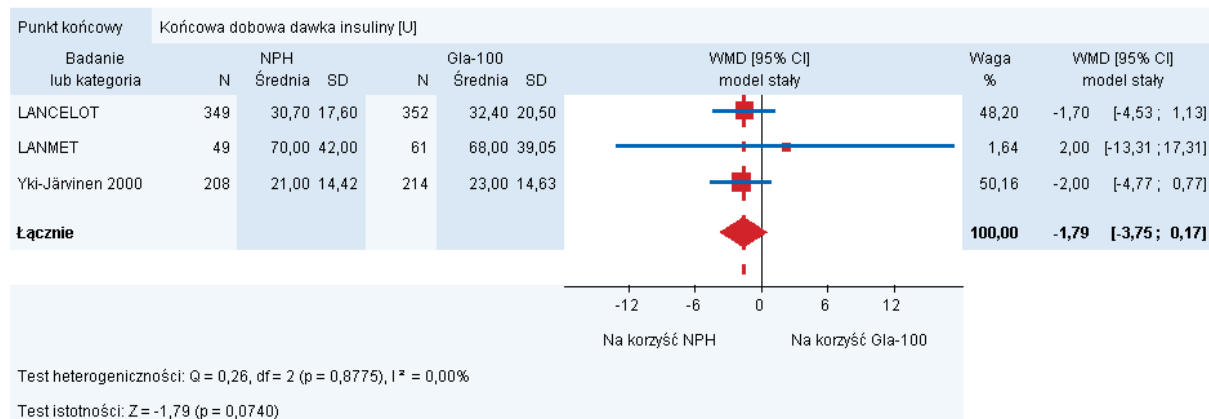
Rysunek 15.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowo dawka insuliny [U] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



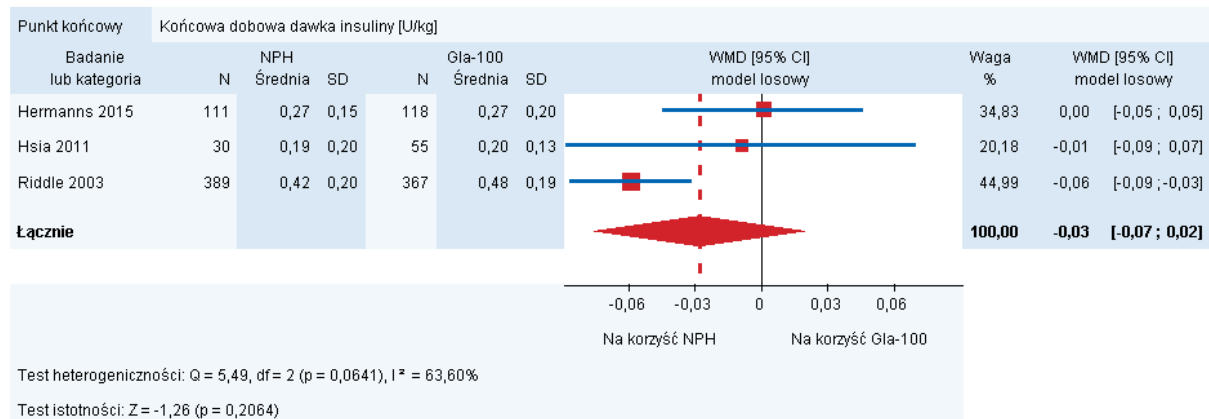
Rysunek 16.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowo dawka insuliny [U] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)



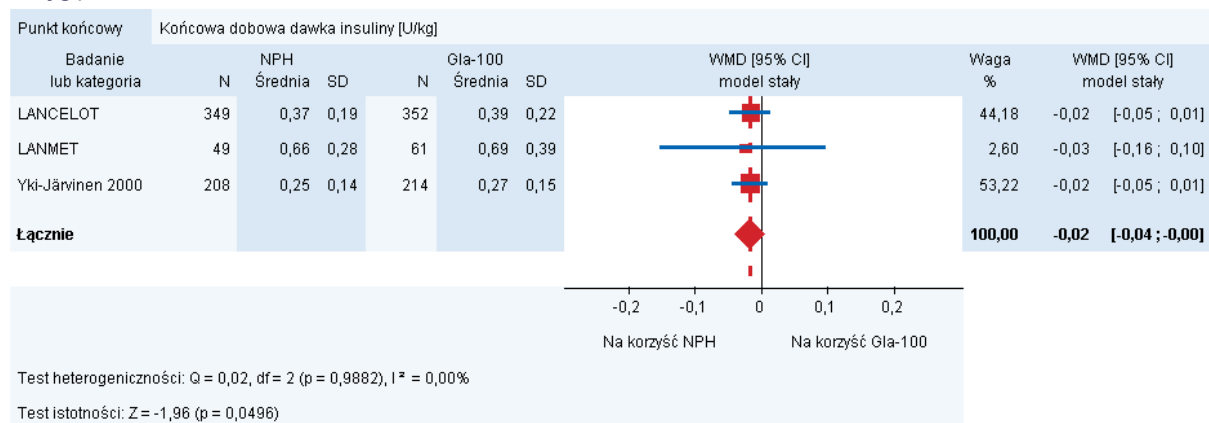
Rysunek 17.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowo dawka insuliny [U/kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



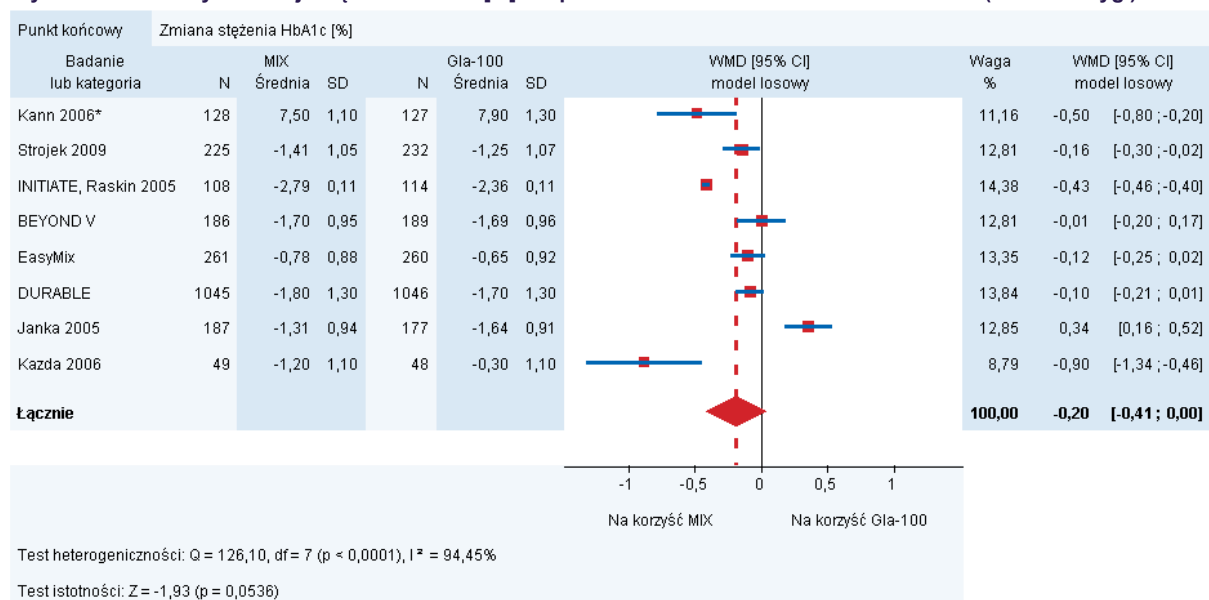
Rysunek 18.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowa dawka insuliny [U/kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)



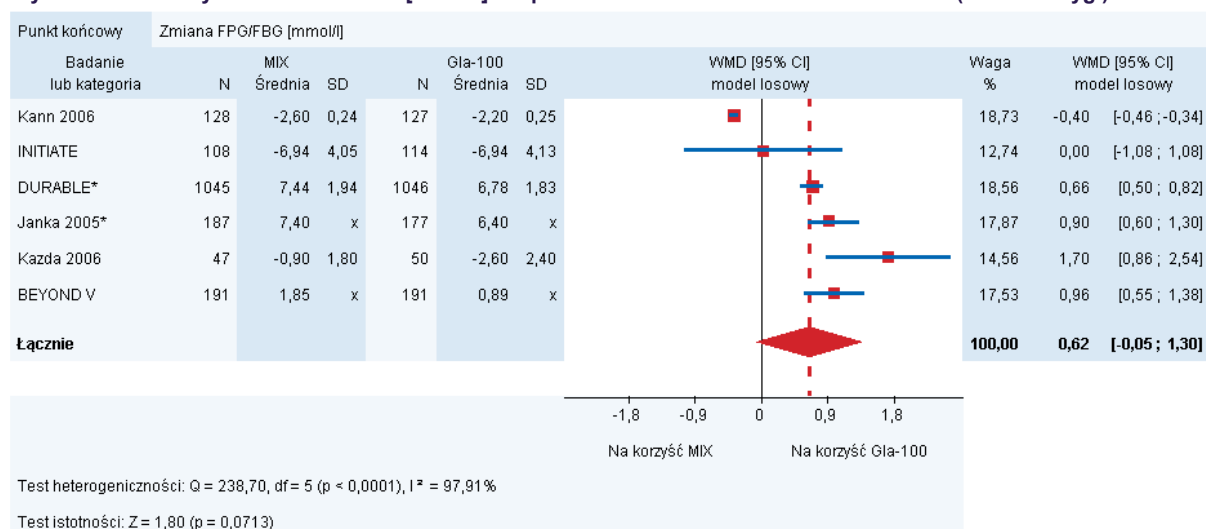
Rysunek 19.

Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)

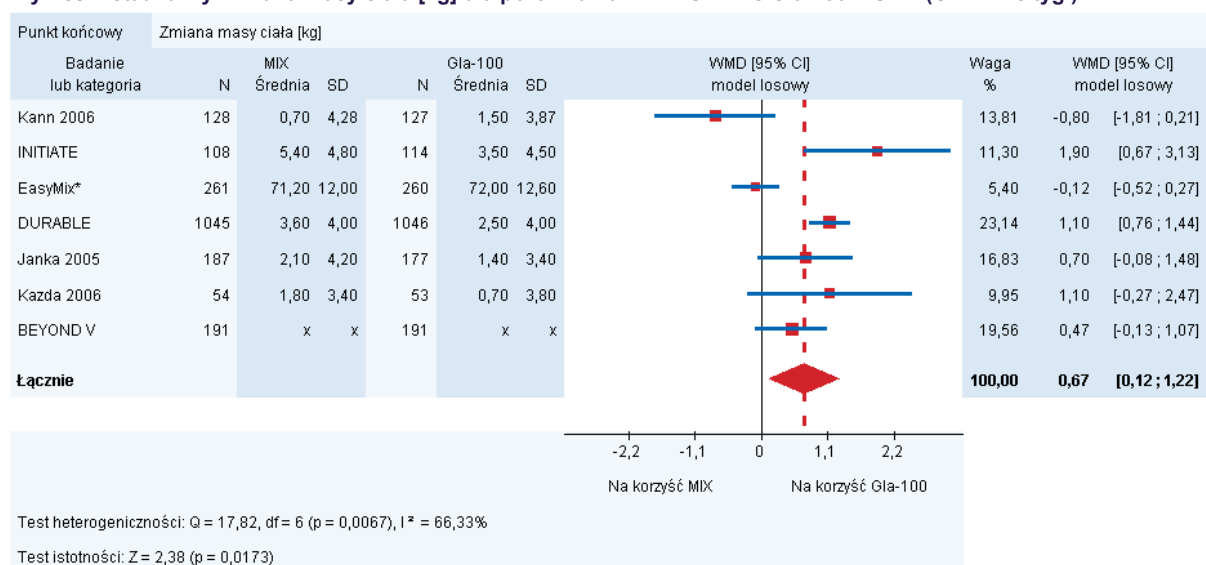


* badaniu Kann 2006 raportowano średnią wartość stężenia HbA1c po 26 tyg. trwania badania

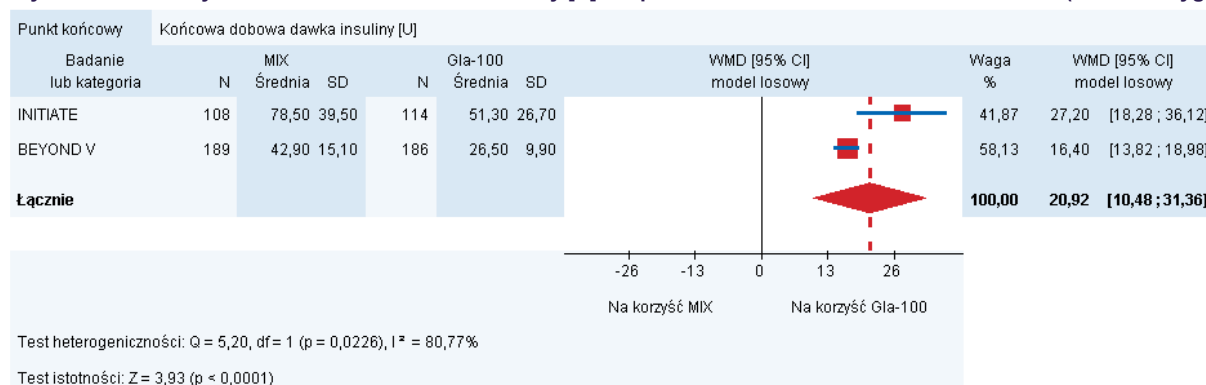
Rysunek 20.
Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



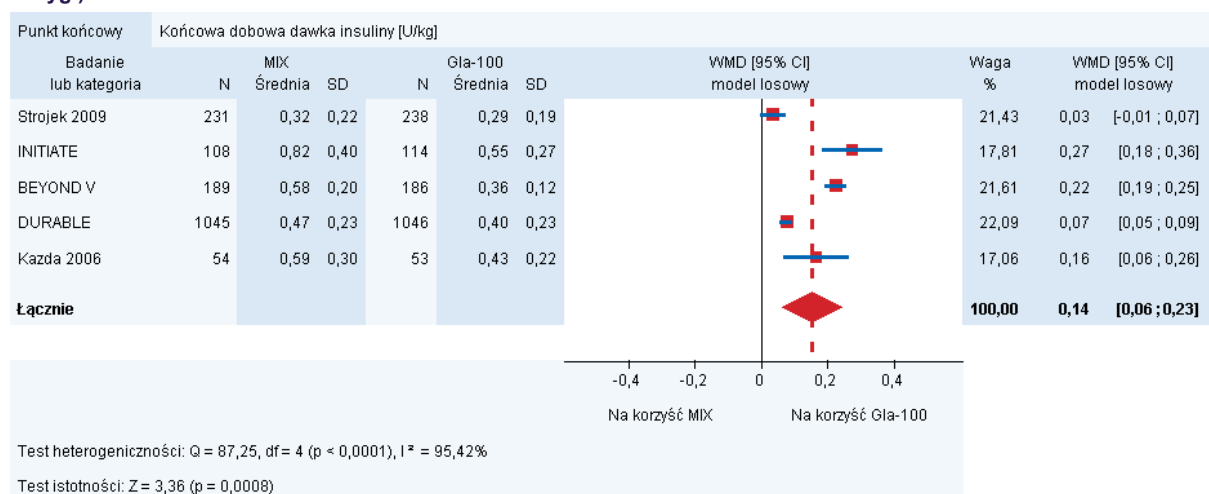
Rysunek 21.
Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



Rysunek 22.
Wykres metaanalizy: końcowa dobową dawką insuliny [U] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



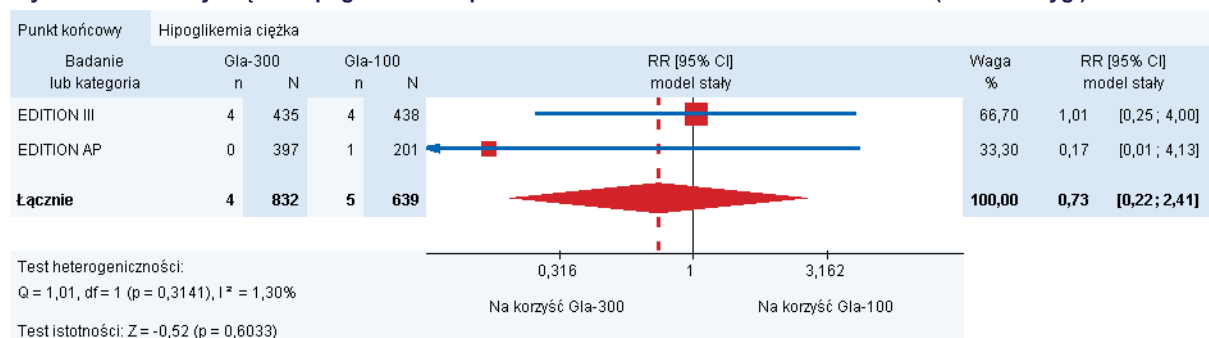
Rysunek 23.
Wykres metaanalizy: końcowa dobowa dawka insuliny [U/kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



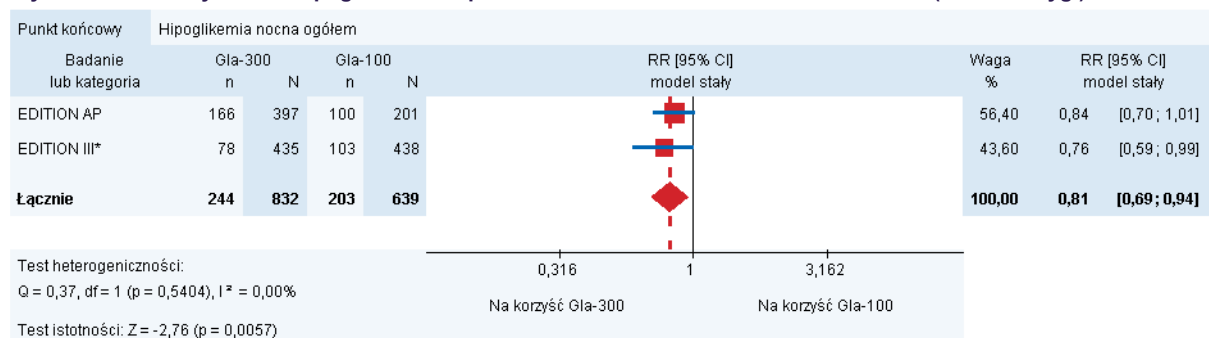
B.1.2. Bezpieczeństwo

HIPOGLIKEMIE

Rysunek 24.
Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)

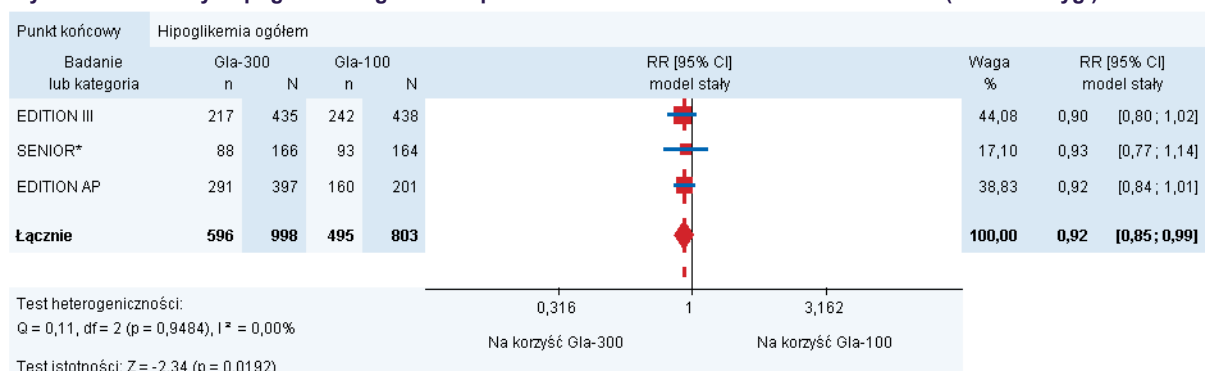


Rysunek 25.
Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)

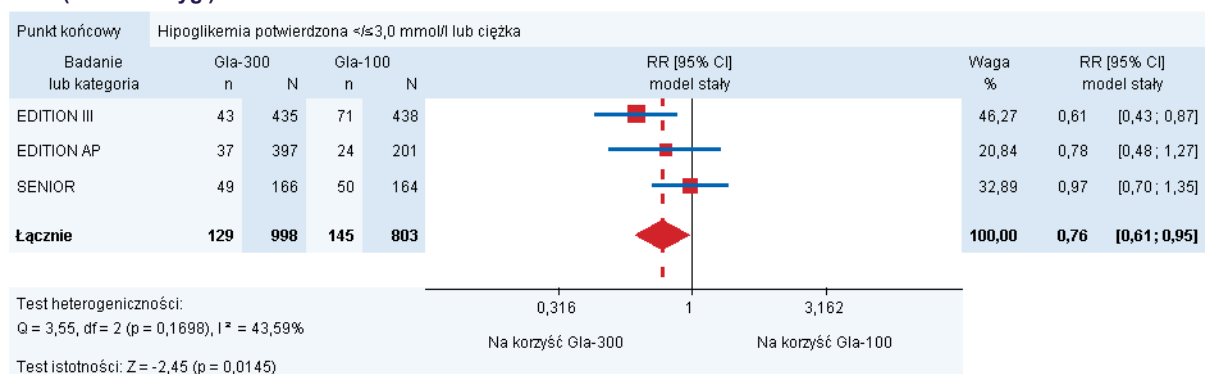


*W badaniu EDITION III raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną $\leq 3,9$ mmol/l lub ciężką nocną.

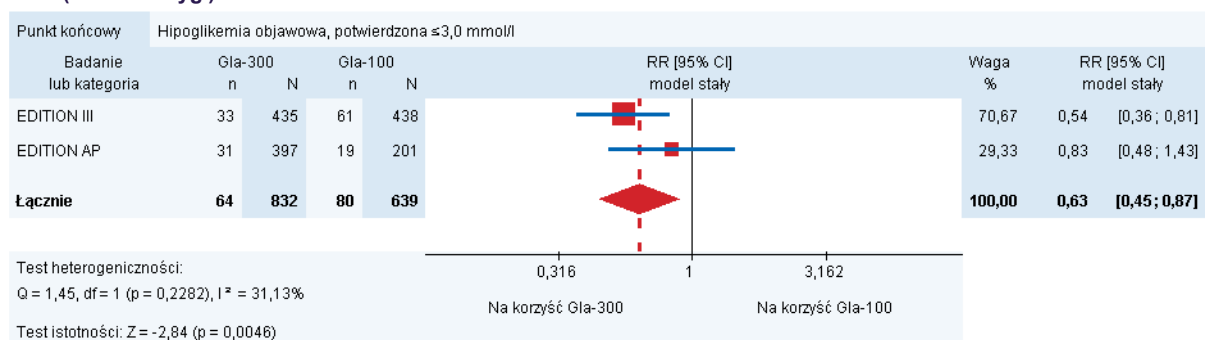
Rysunek 26.
Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



Rysunek 27.
Wykres metaanalizy: hipoglikemia potwierdzona $\leq 3,0$ mmol/l lub ciężka dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)

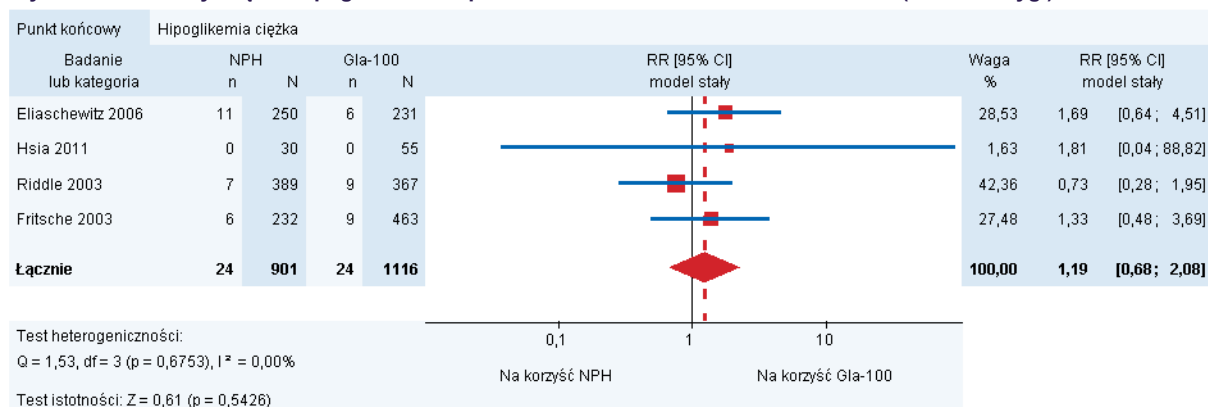


Rysunek 28.
Wykres metaanalizy: hipoglikemia objawowa, potwierdzona $\leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



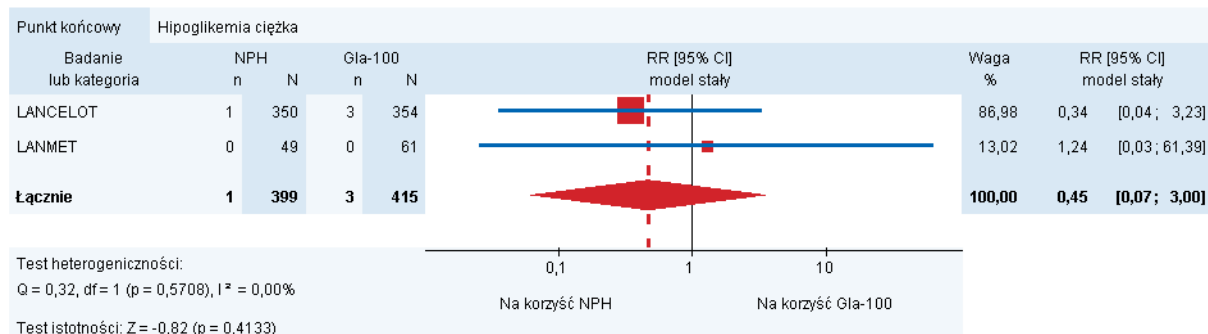
Rysunek 29.

Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



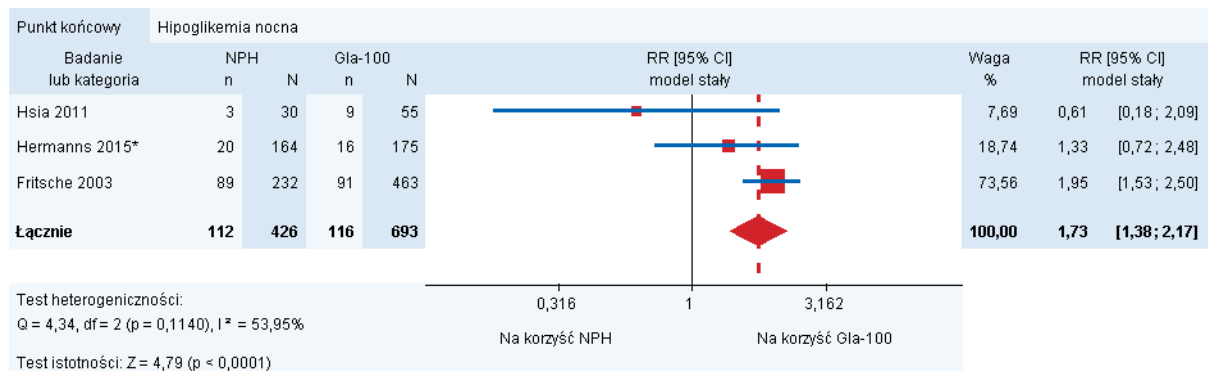
Rysunek 30.

Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36 tyg.)



Rysunek 31.

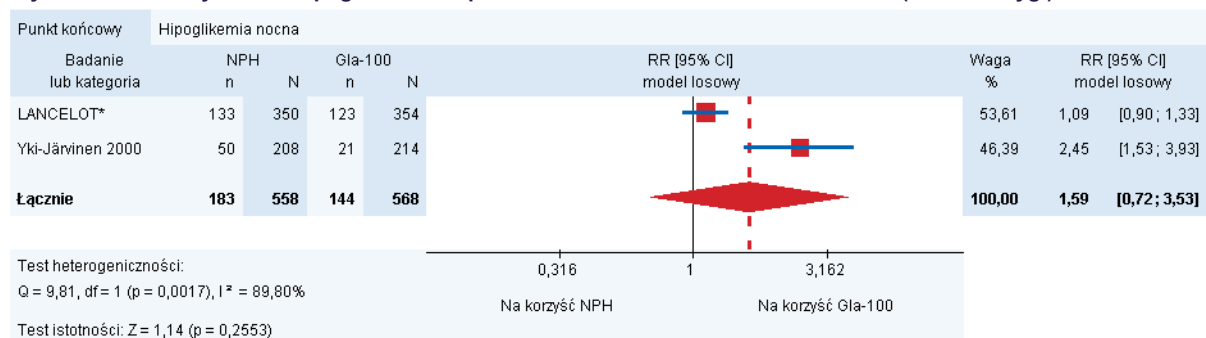
Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



*W badaniu Hermanns 2015 raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną $\leq 3,9$ mmol/l nocną.

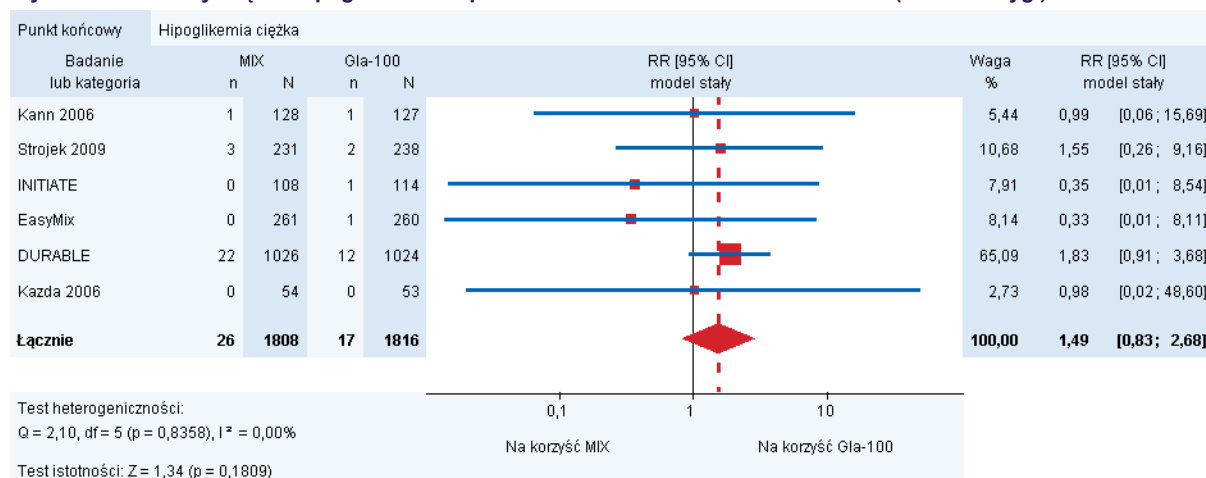
Rysunek 32.

Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)



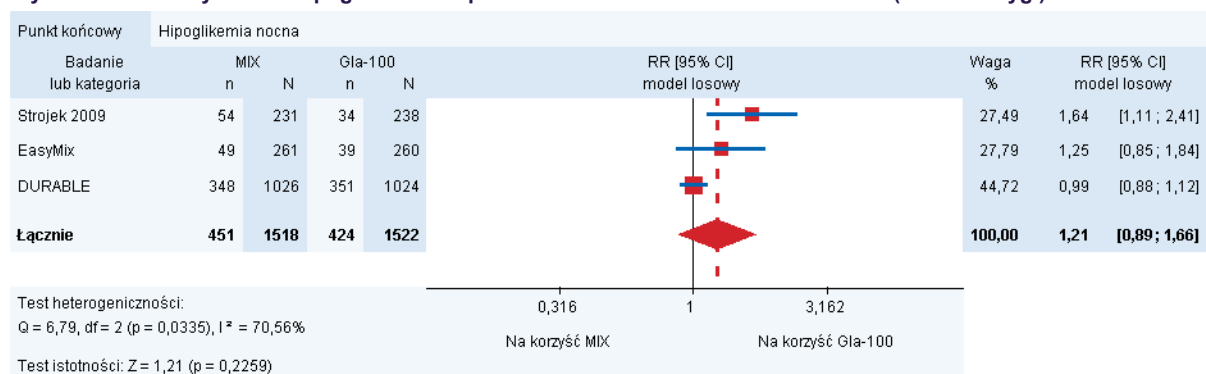
Rysunek 33.

Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



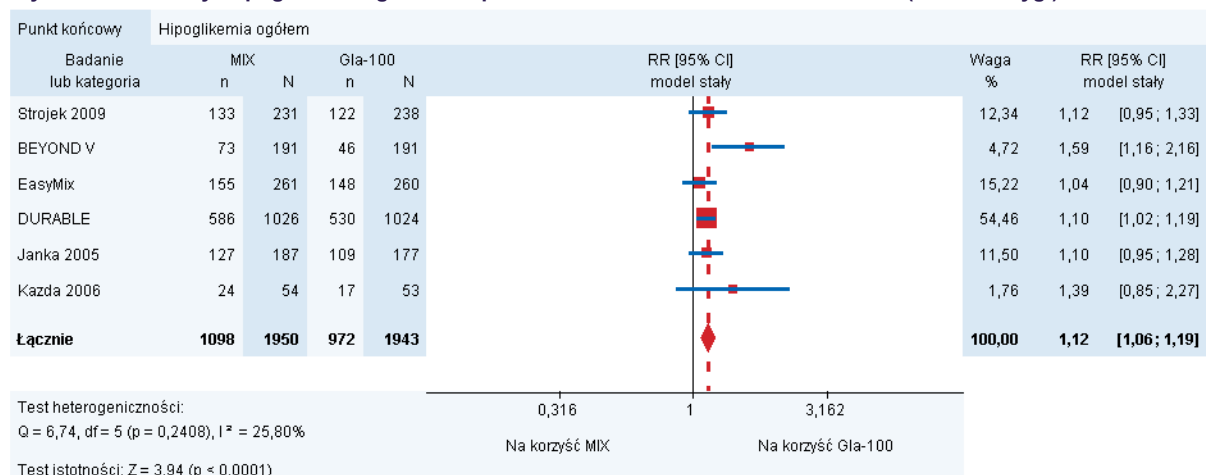
Rysunek 34.

Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



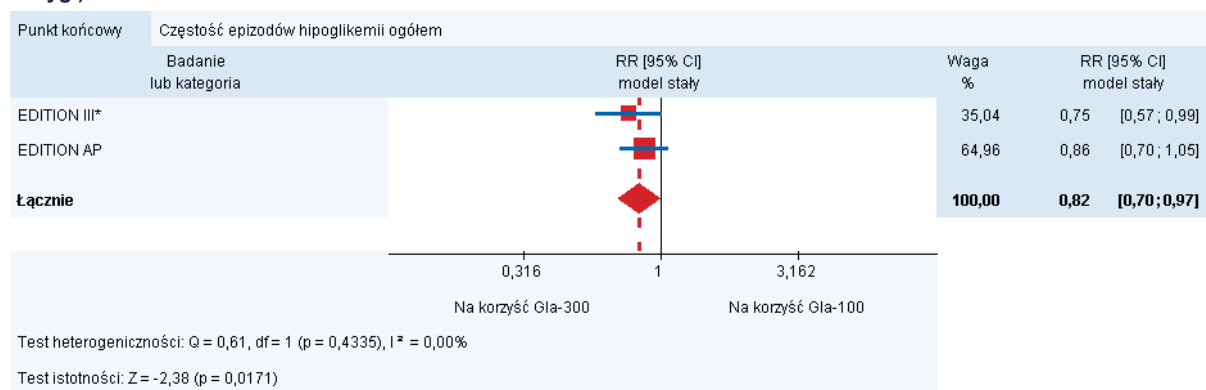
Rysunek 35.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



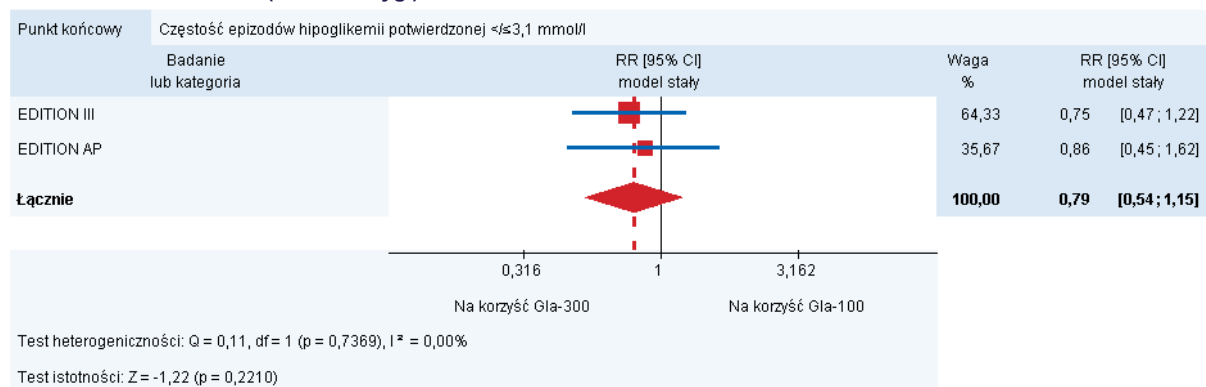
Rysunek 36.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



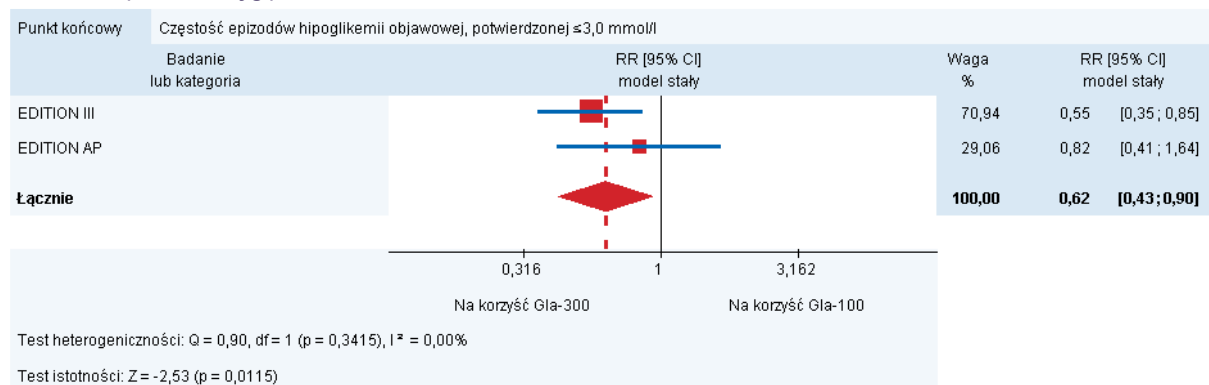
Rysunek 37.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii potwierdzonej <=3,0 mmol/l lub ciężkiej dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



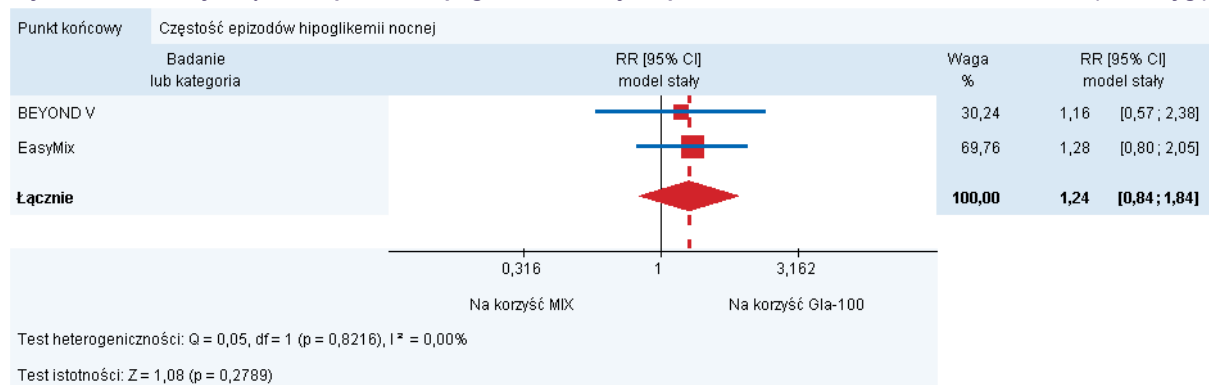
Rysunek 38.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii objawowej $\leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



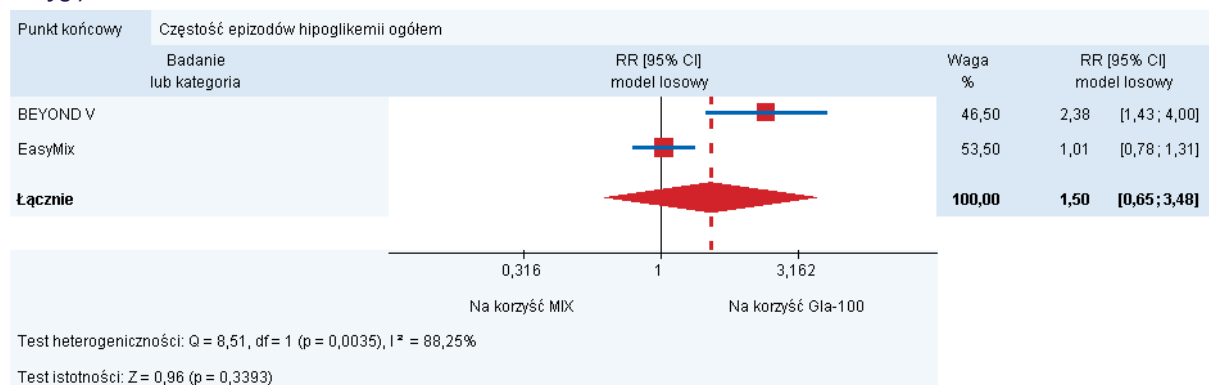
Rysunek 39.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii nocnej dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



Rysunek 40.

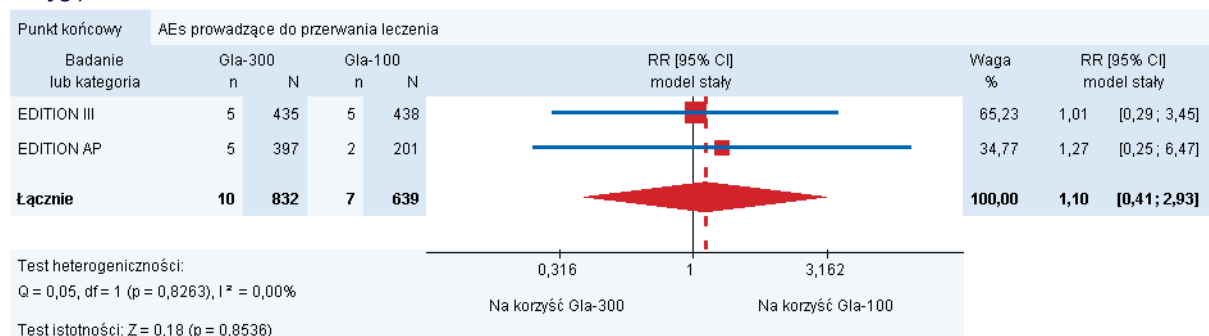
Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD, (OI: 24 tyg.)



ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

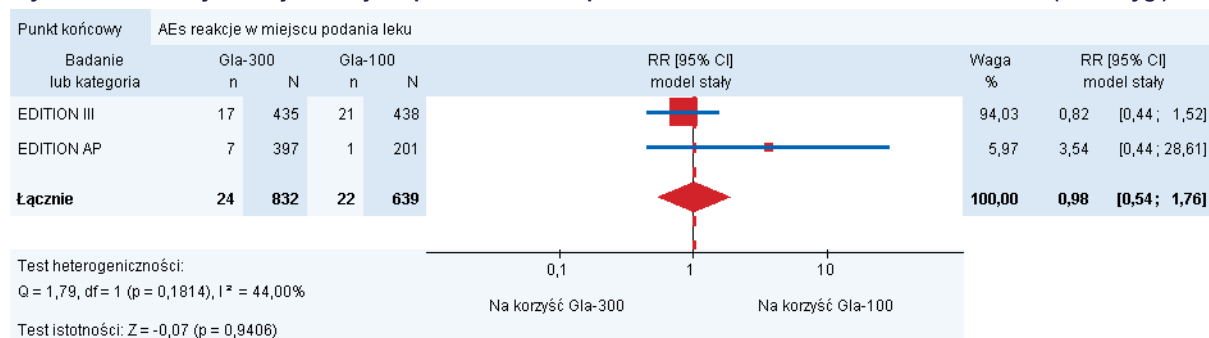
Rysunek 41.

Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



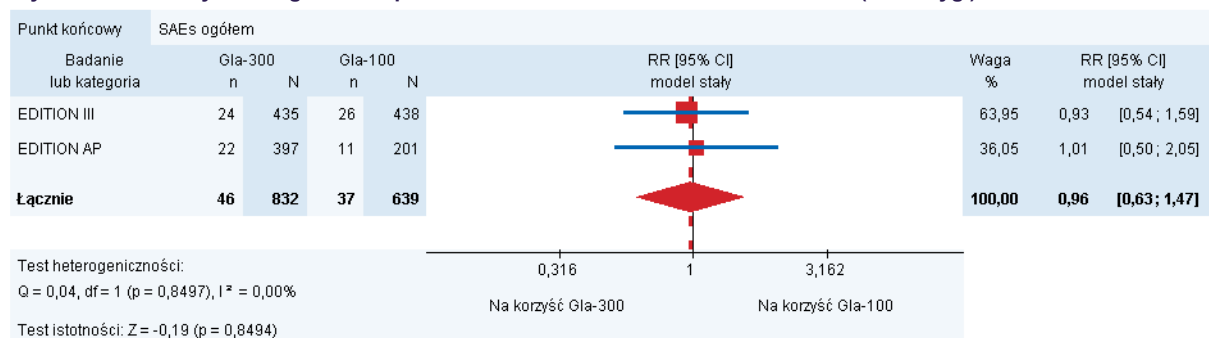
Rysunek 42.

Wykres metaanalizy: reakcje w miejscu podania leku dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)

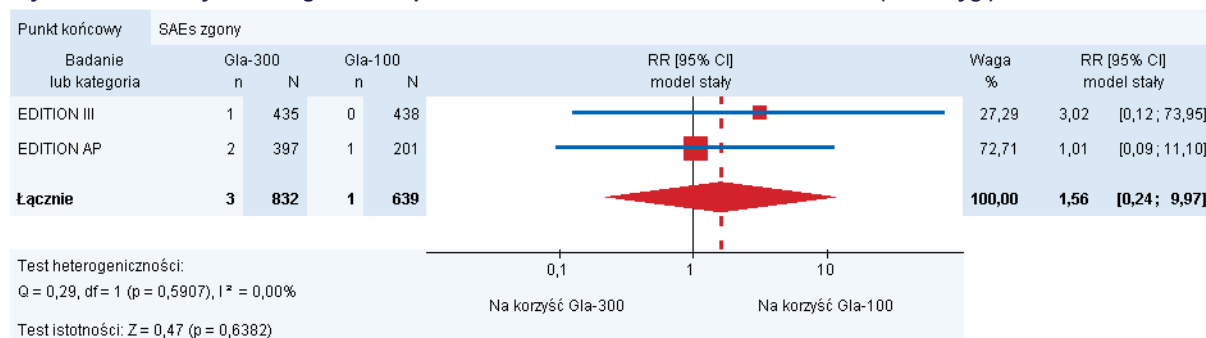


Rysunek 43.

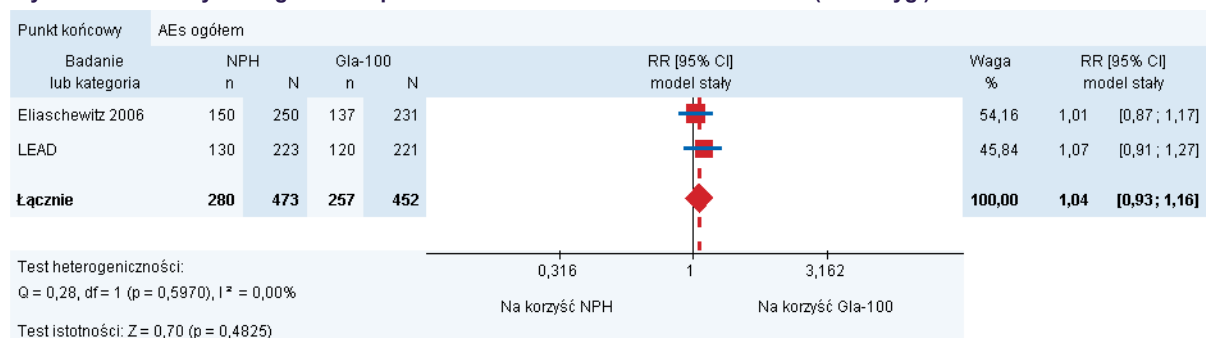
Wykres metaanalizy: SAEs ogółem dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



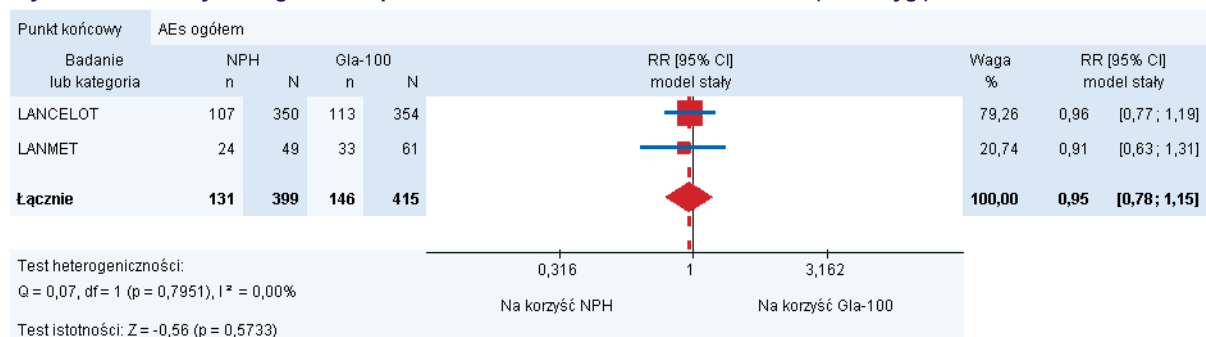
Rysunek 44.
Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



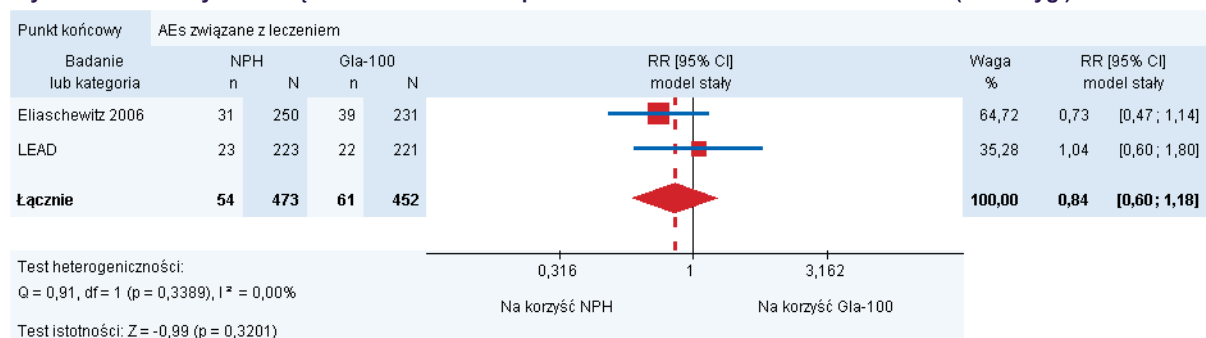
Rysunek 45.
Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



Rysunek 46.
Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36 tyg.)

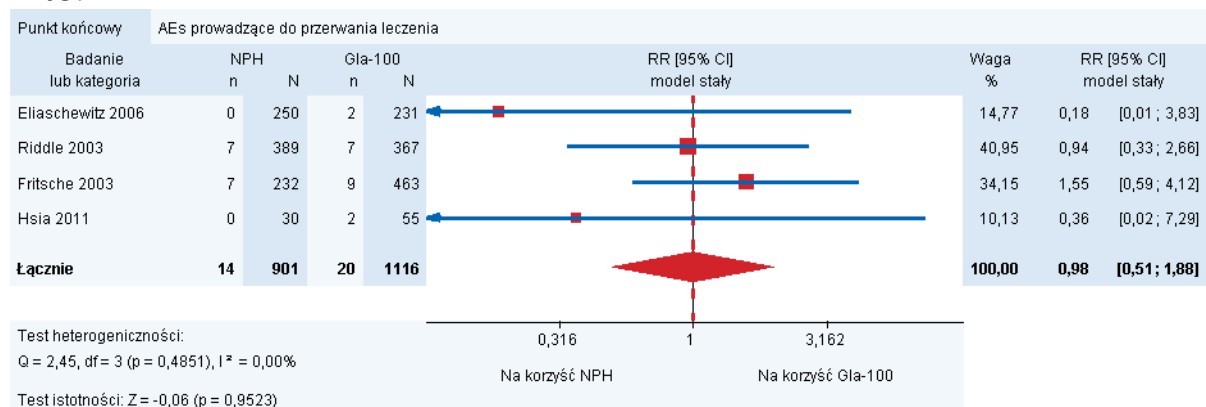


Rysunek 47.
Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)



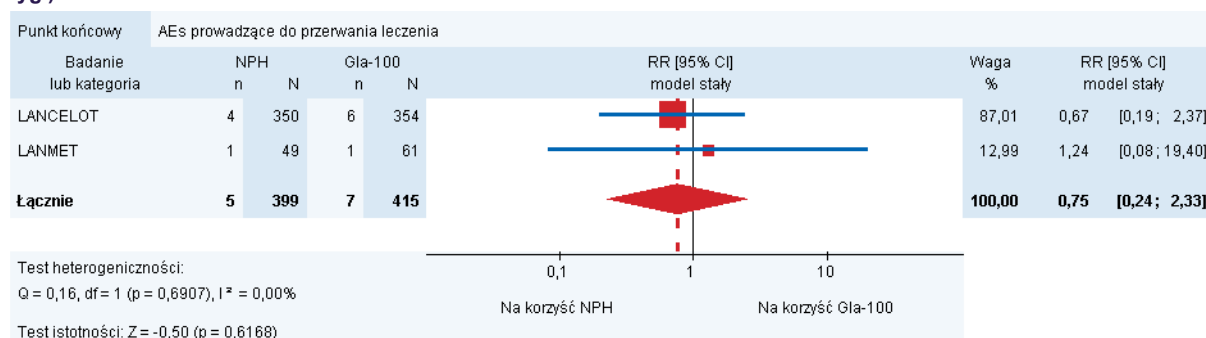
Rysunek 48.

Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



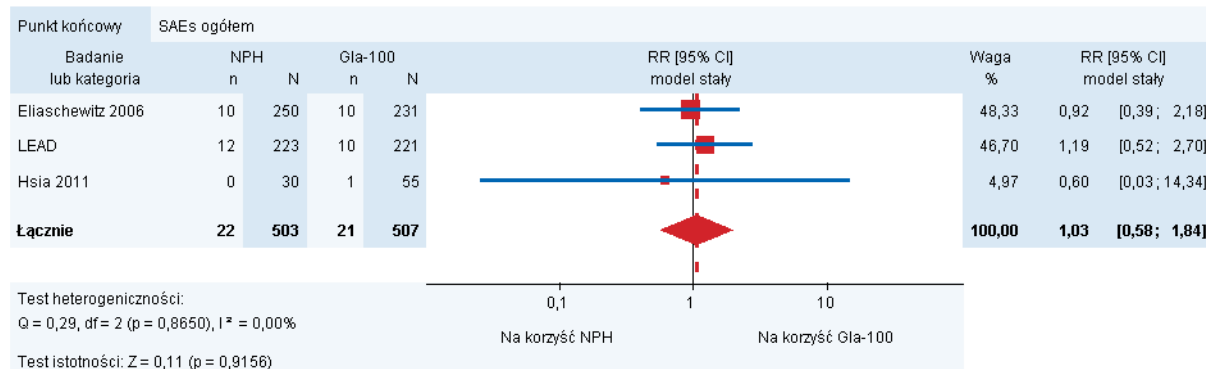
Rysunek 49.

Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD, (OI: 36 tyg.)



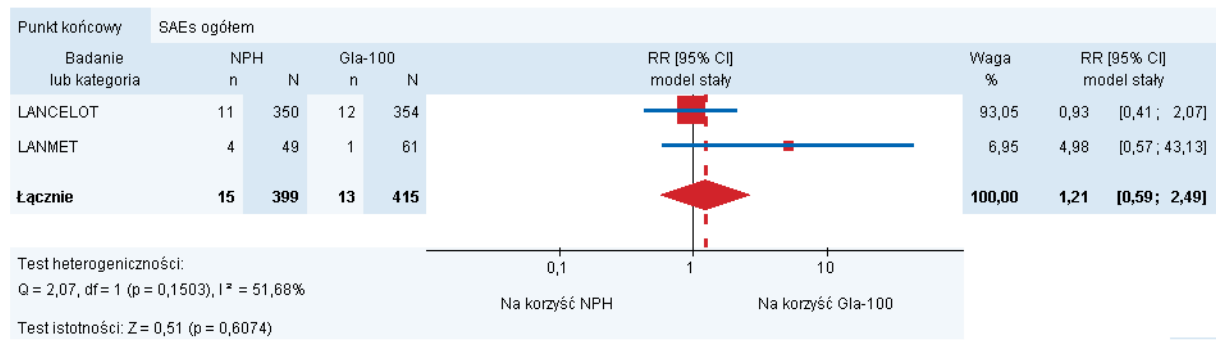
Rysunek 50.

Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



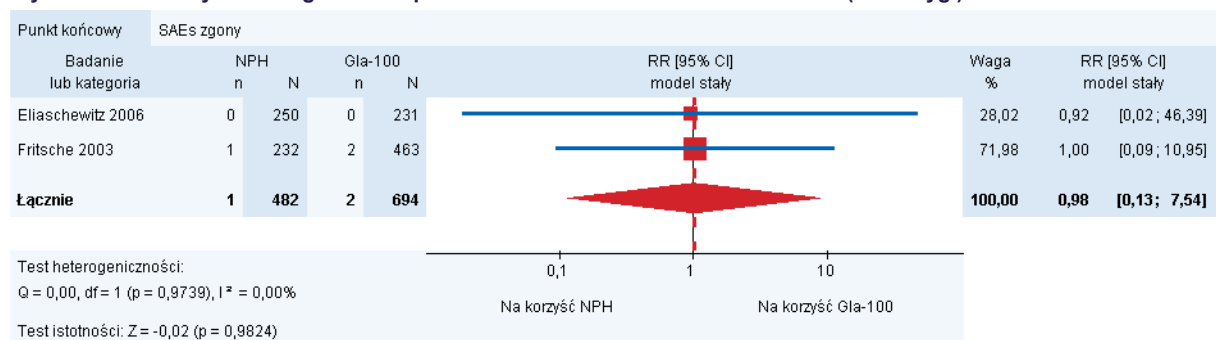
Rysunek 51.

Wykres metaanalizy: SAEs ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36 tyg.)



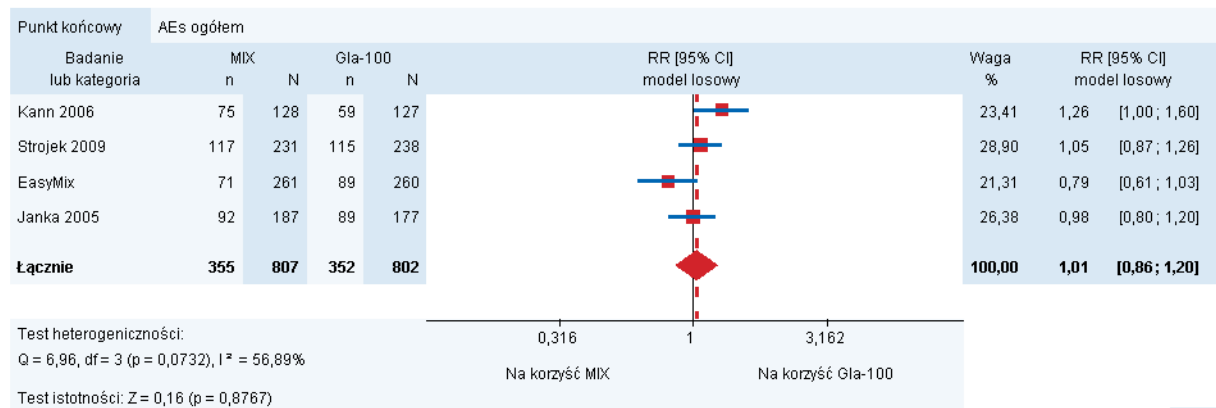
Rysunek 52.

Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)

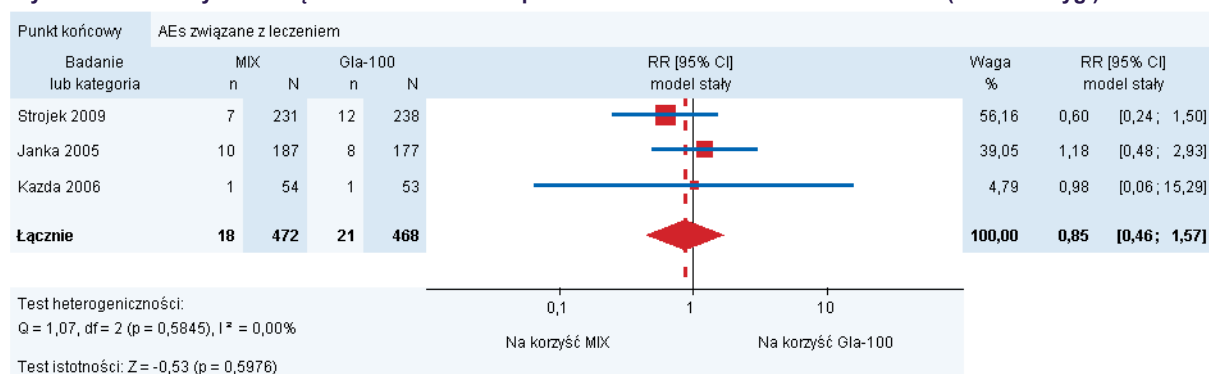


Rysunek 53.

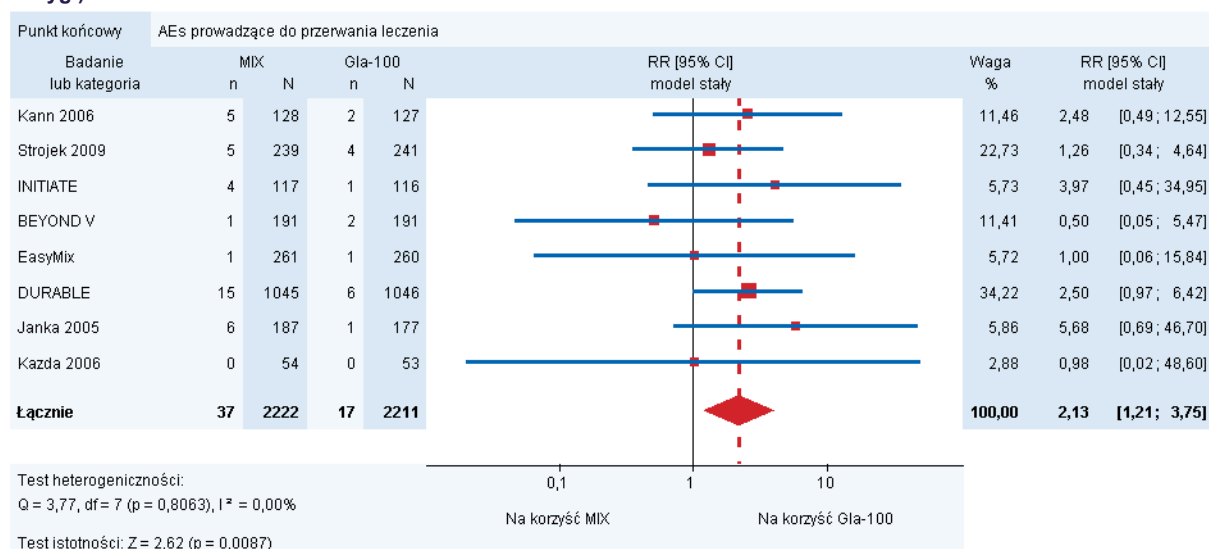
Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



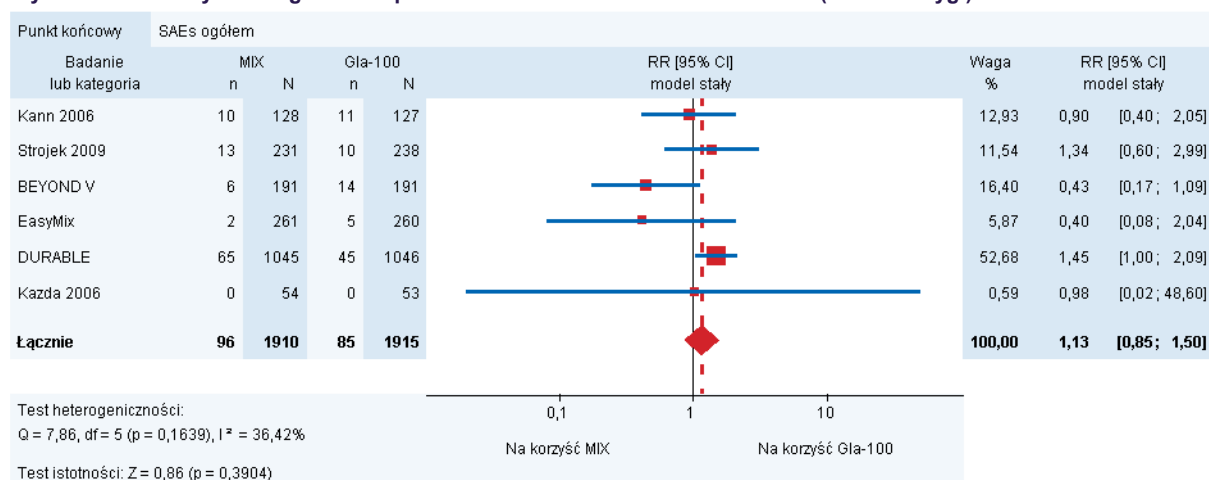
Rysunek 54.
Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



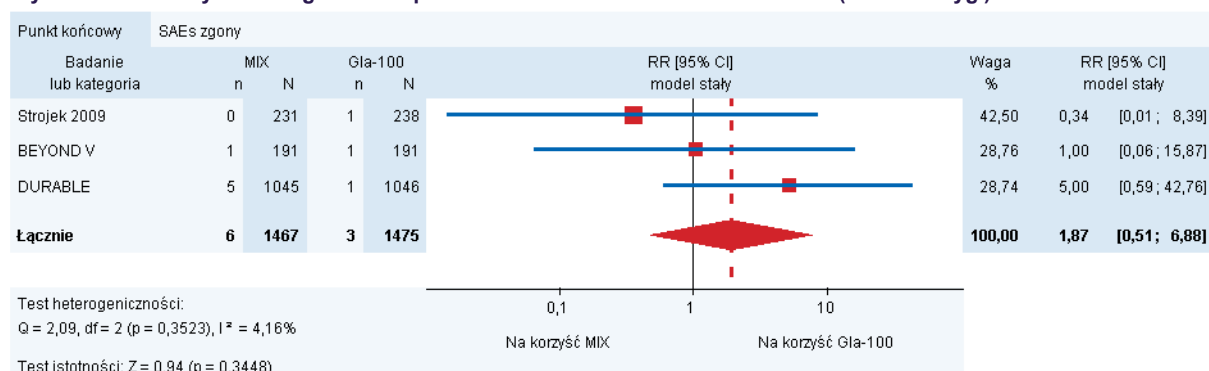
Rysunek 55.
Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)



Rysunek 56.
Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)



Rysunek 57.
Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)

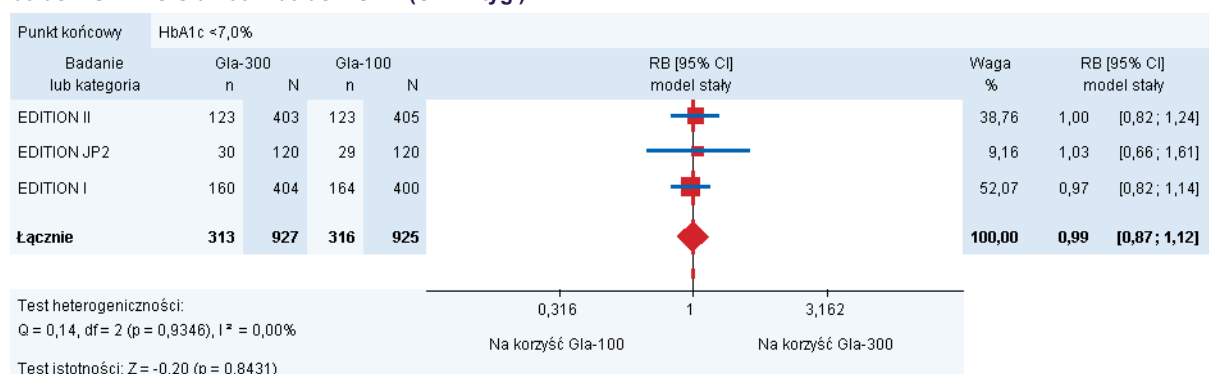


B.2. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

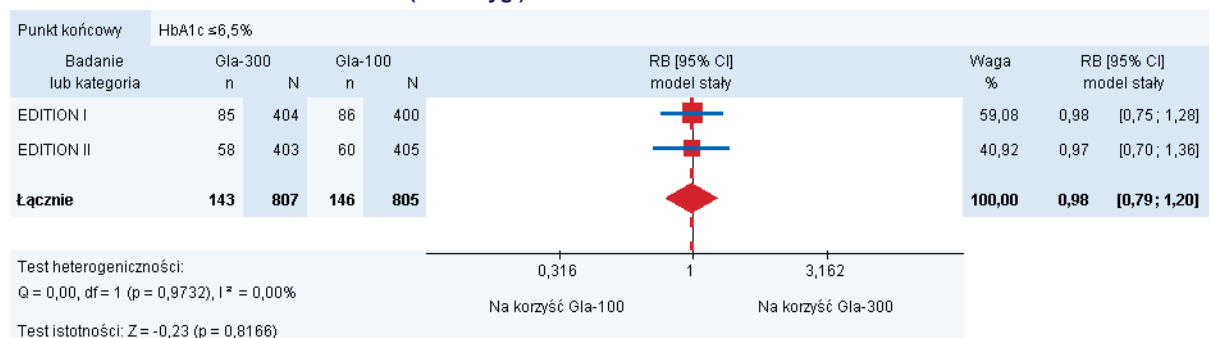
B.2.1. Skuteczność

DYCHOTOMICZNE PUNKTY KOŃCOWE

Rysunek 58.
Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <7,0% dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)

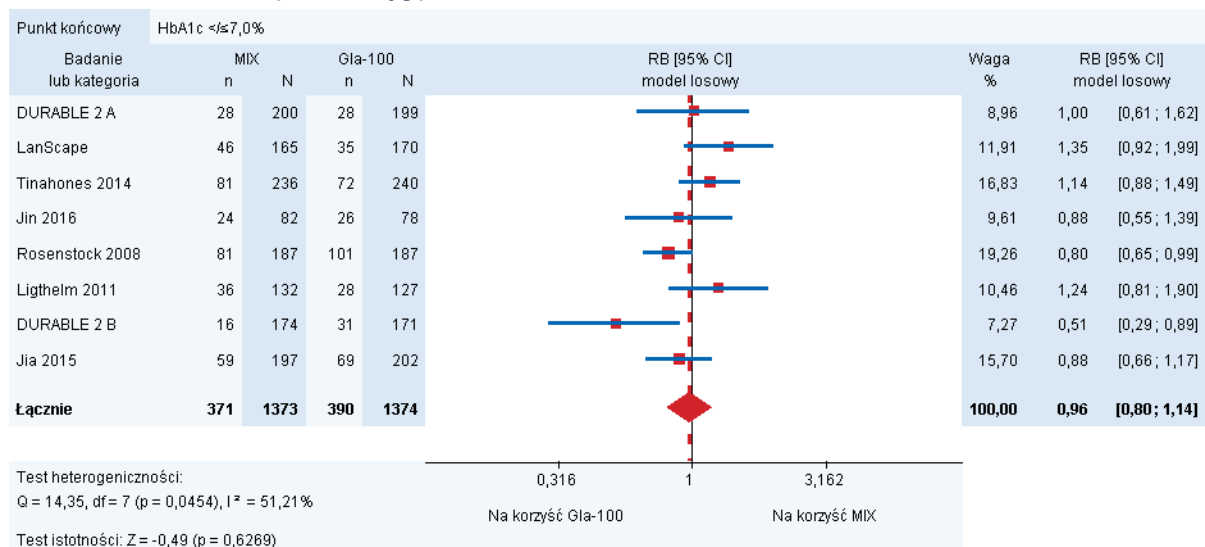


Rysunek 59.
Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c ≤6,5% dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



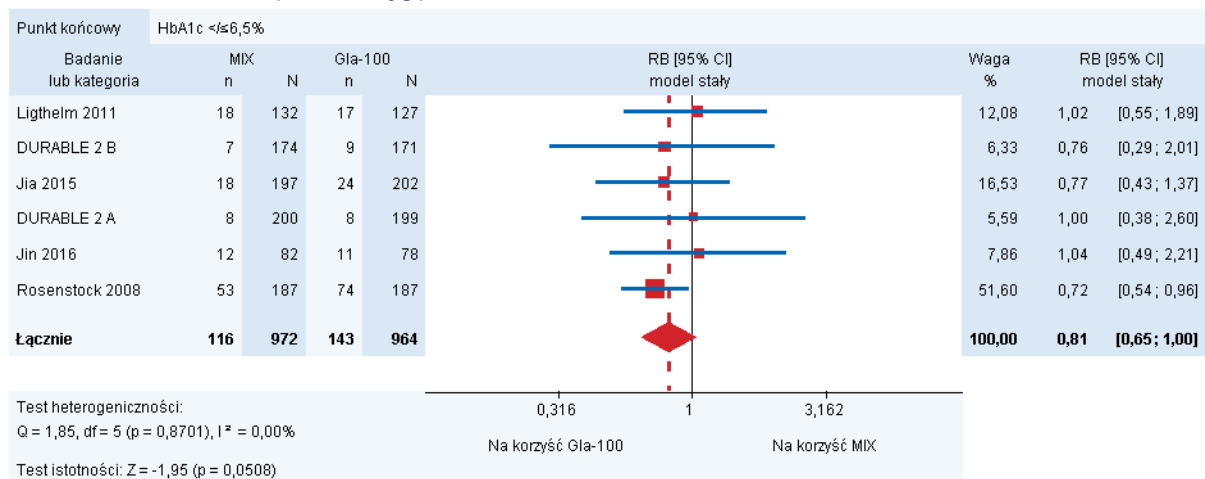
Rysunek 60.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c $\leq 7,0\%$ dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 \pm bolus \pm OAD (OI: 24–26 tyg.)



Rysunek 61.

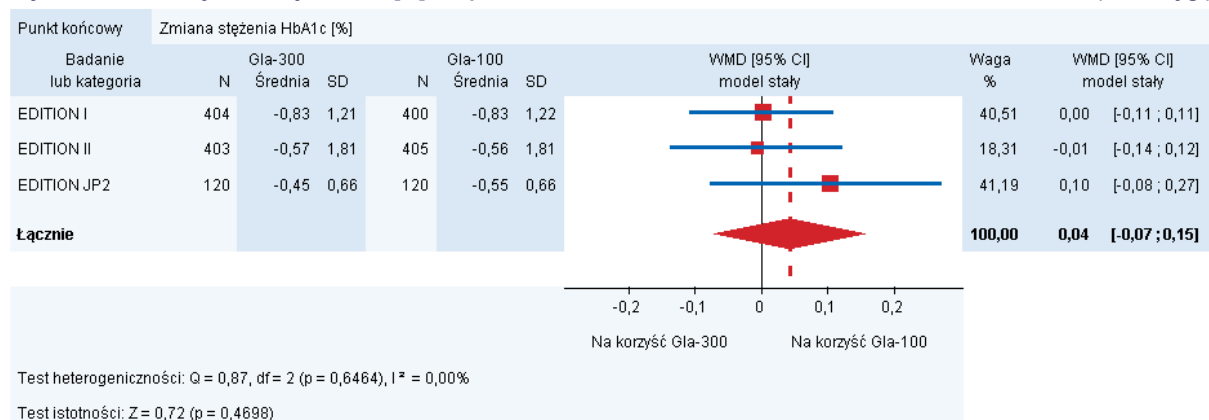
Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c $\leq 6,5\%$ dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 \pm bolus \pm OAD (OI: 24–26 tyg.)



CIĄGŁE PUNKTY KOŃCOWE

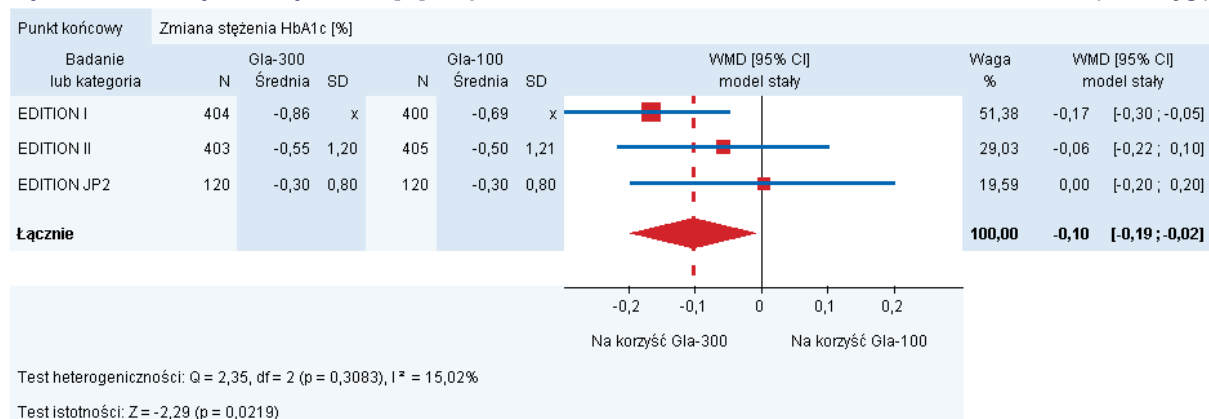
Rysunek 62.

Wykres metaanalizy: redukcja HbA1c [%] dla porównania Gla-300 ± bolus + OAD vs Gla-100 ± bolus + OAD (OI: 24 tyg.)



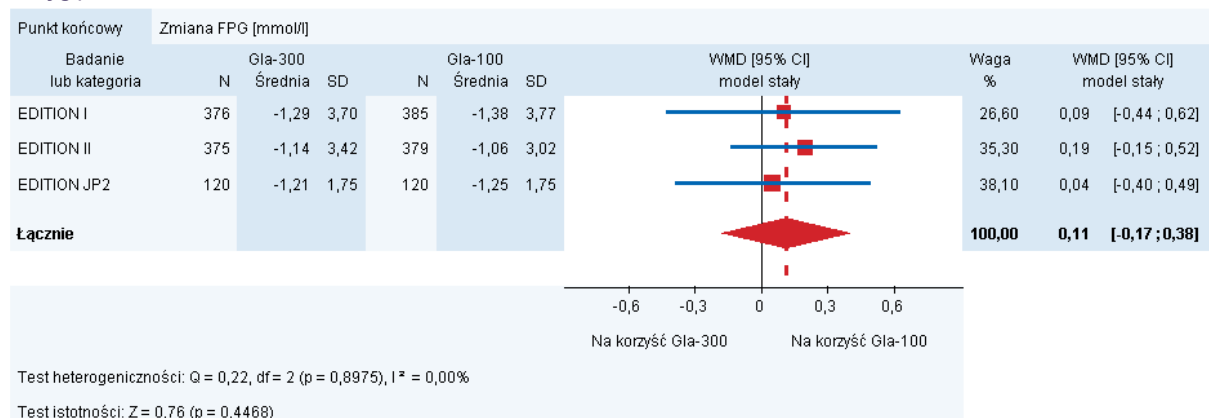
Rysunek 63.

Wykres metaanalizy: redukcja HbA1c [%] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



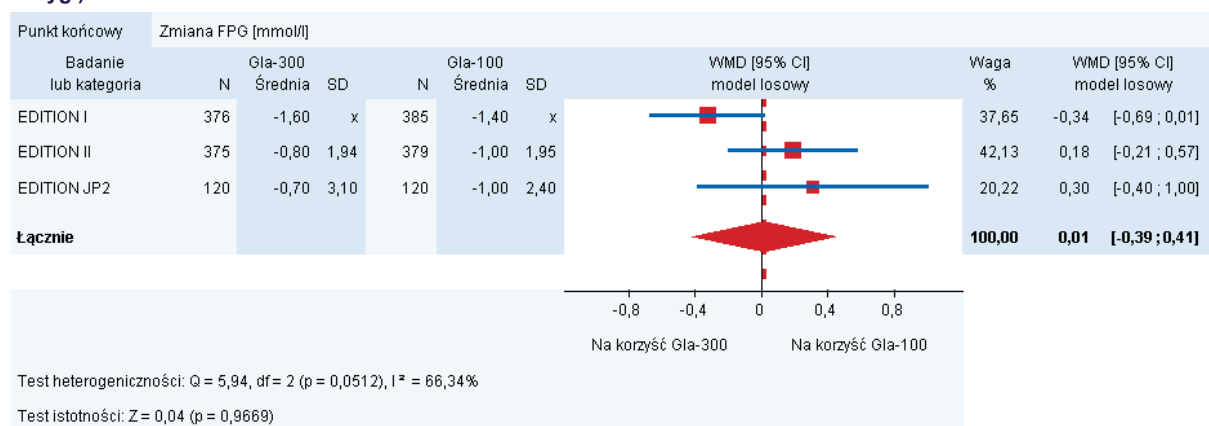
Rysunek 64.

Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



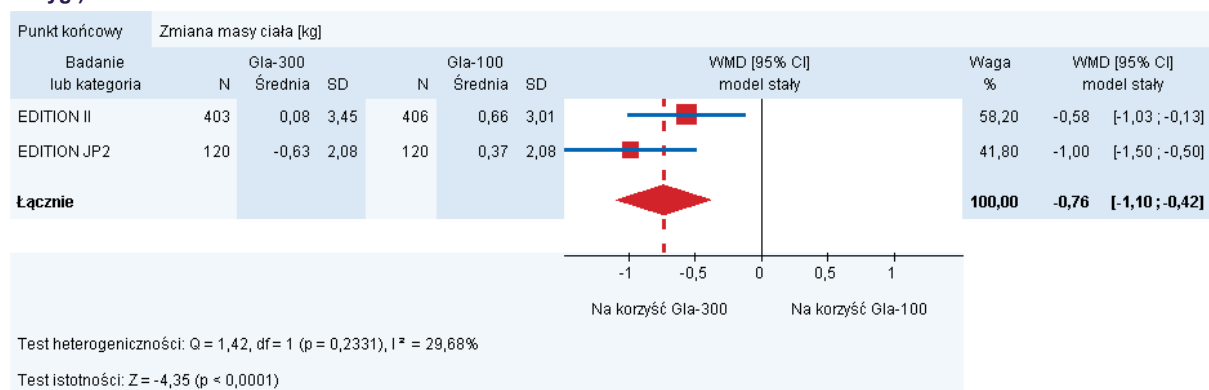
Rysunek 65.

Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



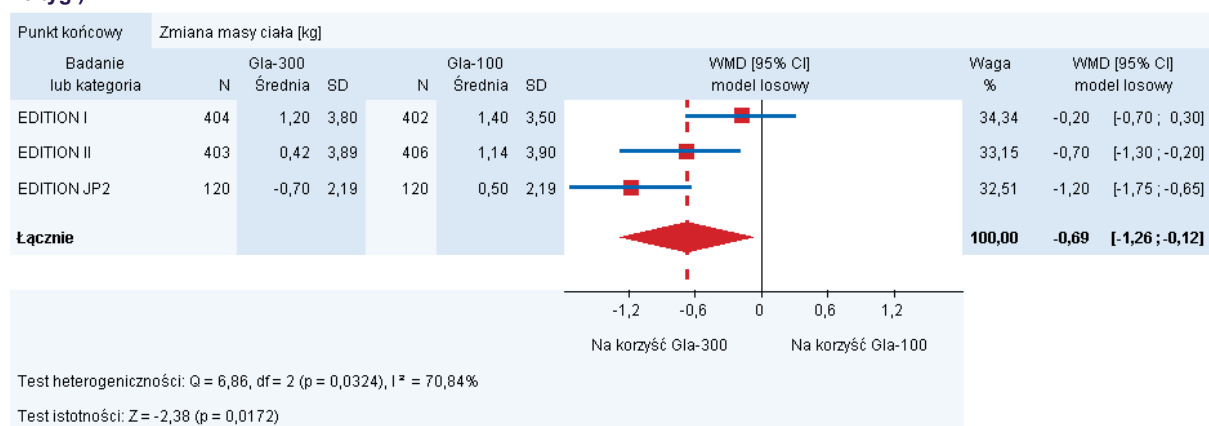
Rysunek 66.

Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



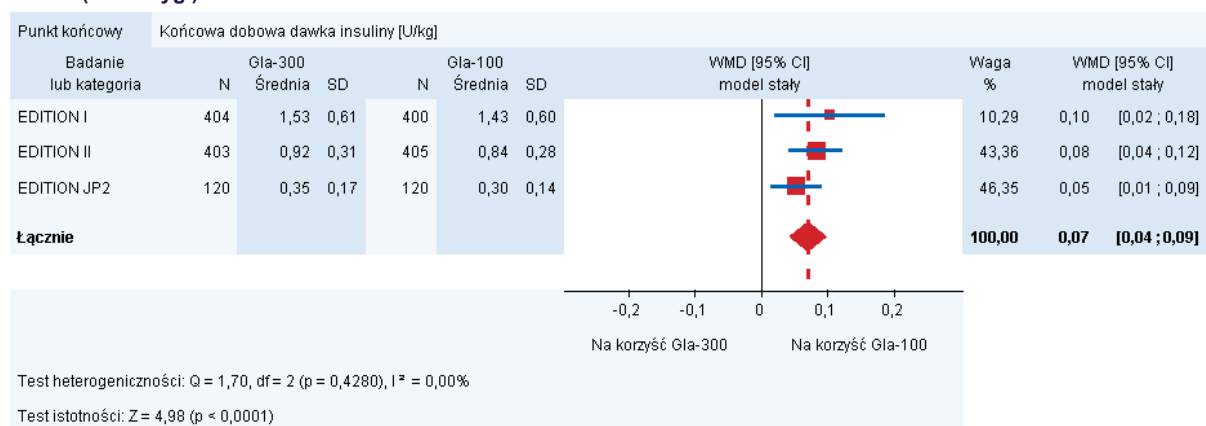
Rysunek 67.

Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



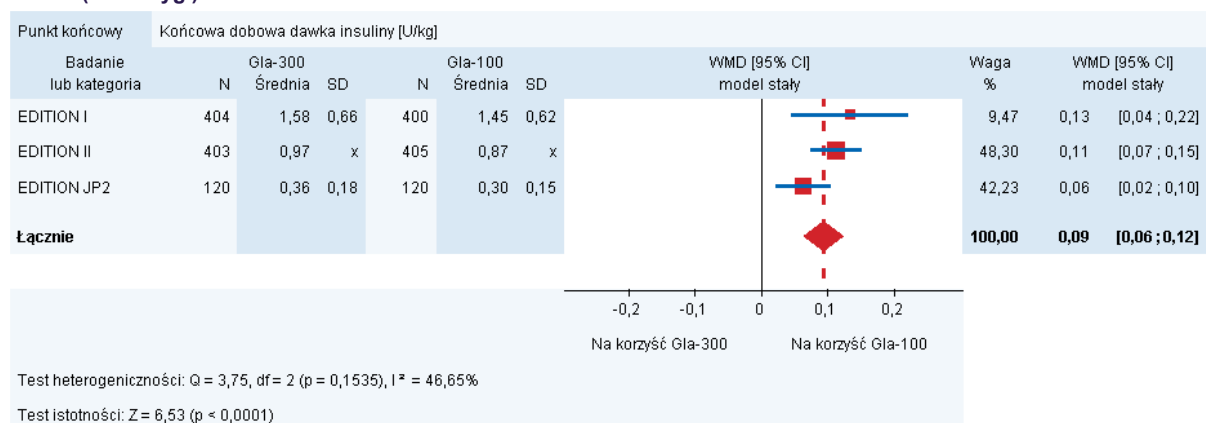
Rysunek 68.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowo dawka insuliny [U/kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



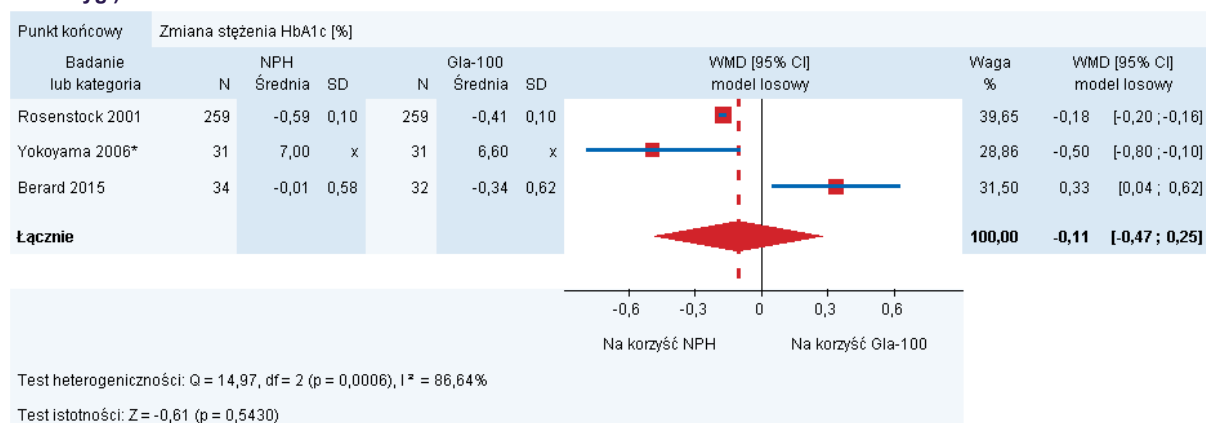
Rysunek 69.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowo dawka insuliny [U/kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



Rysunek 70.

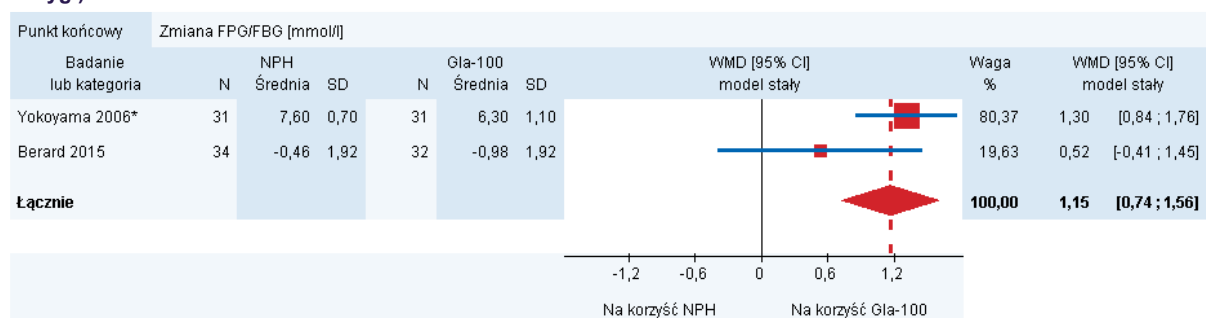
Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 26–28 tyg.)



*w badaniu Yokoyama 2006 raportowano średnią wartość stężenia HbA1c po 26 tyg. trwania badania.

Rysunek 71.

Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 26 tyg.)



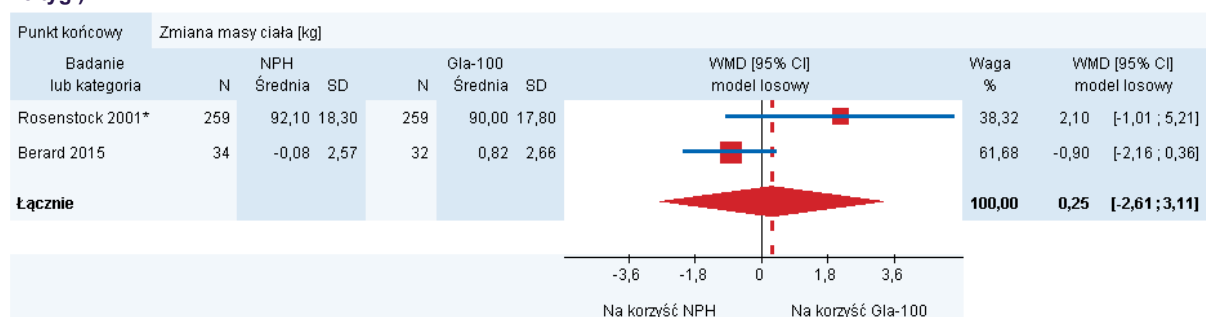
Test heterogeniczności: $Q = 2,18$, $df = 1$ ($p = 0,1400$), $I^2 = 54,09\%$

Test istotności: $Z = 5,46$ ($p < 0,0001$)

*w badaniu Yokoyama 2006 raportowano średnią wartość FPG/FBG po 26 tyg. trwania badania.

Rysunek 72.

Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 26–28 tyg.)



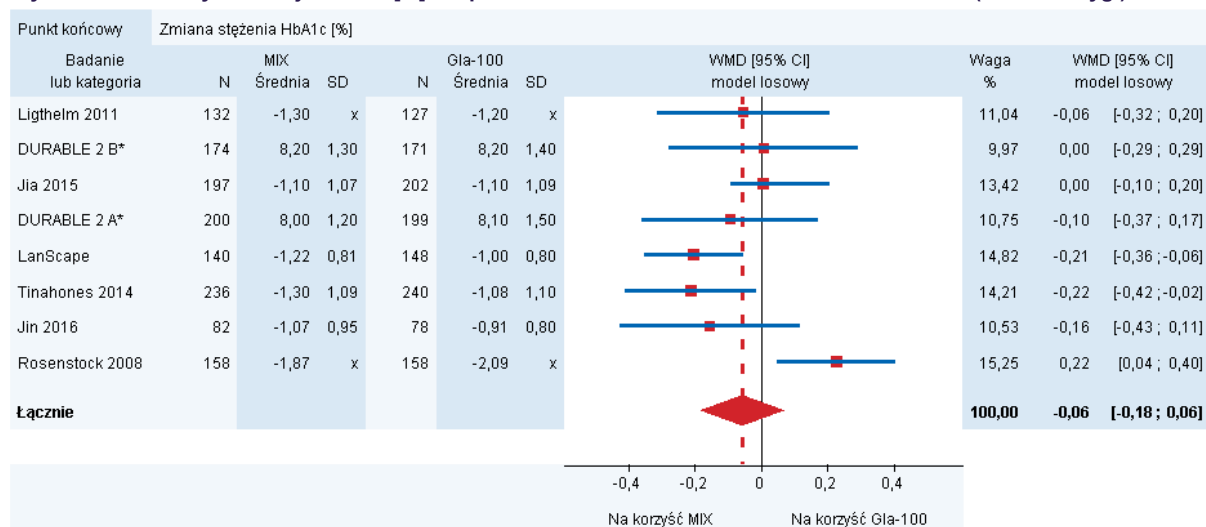
Test heterogeniczności: $Q = 3,07$, $df = 1$ ($p = 0,0797$), $I^2 = 67,44\%$

Test istotności: $Z = 0,17$ ($p = 0,8641$)

*w badaniu Rosenstock 2001 raportowano średnią masę ciała po 28 tyg. trwania badania.

Rysunek 73.

Wykres metaanalizy: redukcja HbA1c [%] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)



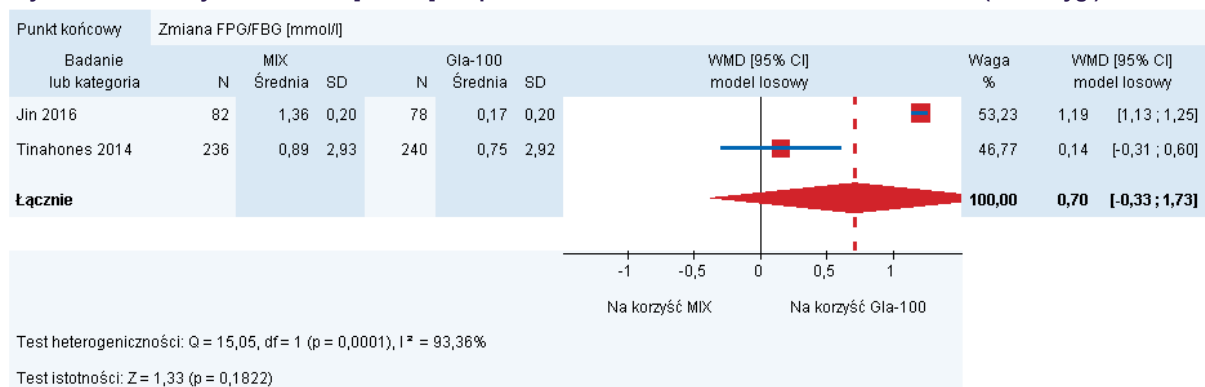
Test heterogeniczności: $Q = 15,34$, $df = 7$ ($p = 0,0318$), $I^2 = 54,38\%$

Test istotności: $Z = -1,04$ ($p = 0,2979$)

*w badaniach DURABLE 2 A i DURABLE 2 B raportowano średnią wartość stężenia HbA1c po 26 tyg. trwania badania.

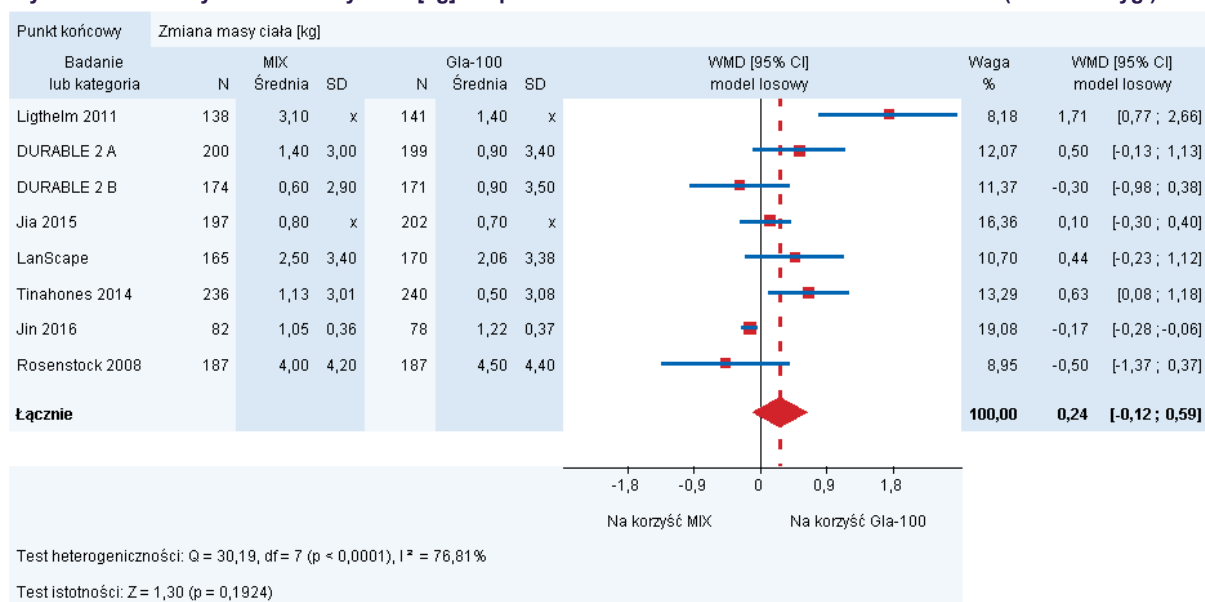
Rysunek 74.

Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



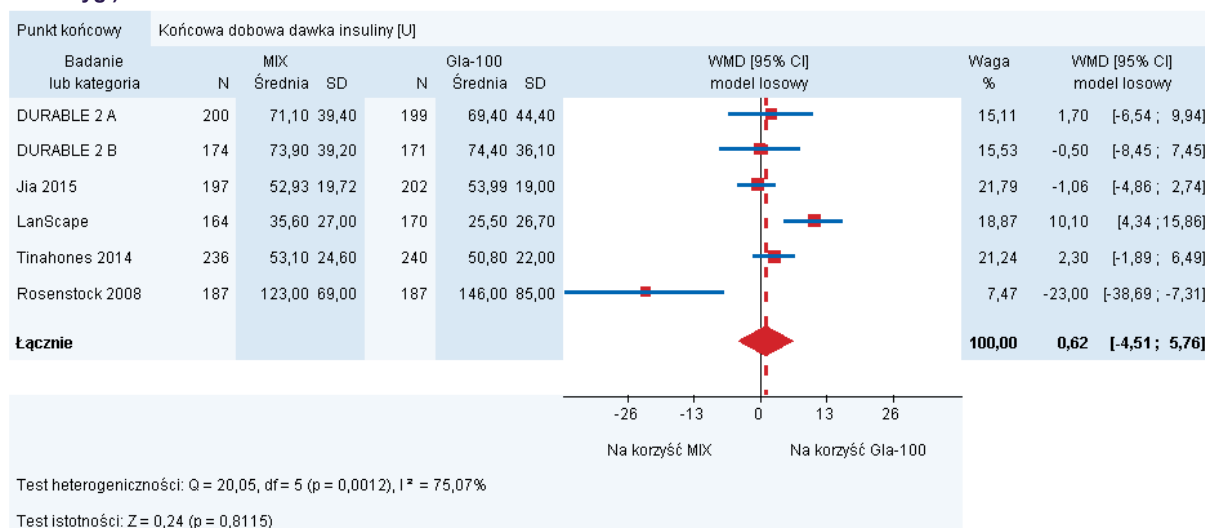
Rysunek 75.

Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)



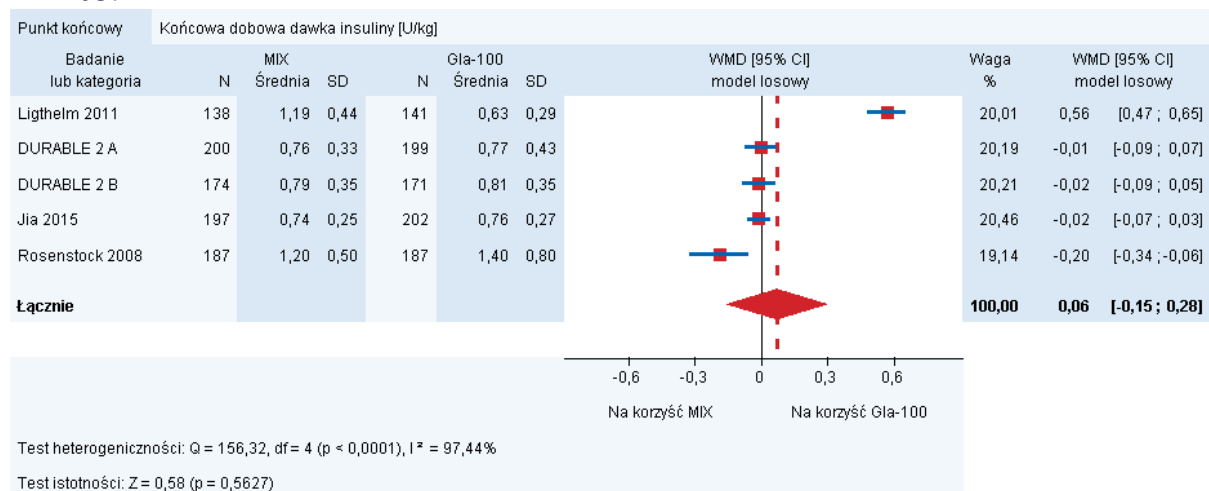
Rysunek 76.

Wykres metaanalizy: końcowa dobową dawką insuliny [U] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 24–26 tyg.)



Rysunek 77.

Wykres metaanalizy: końcowa dobowo dawka insuliny [U/kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 24–26 tyg.)

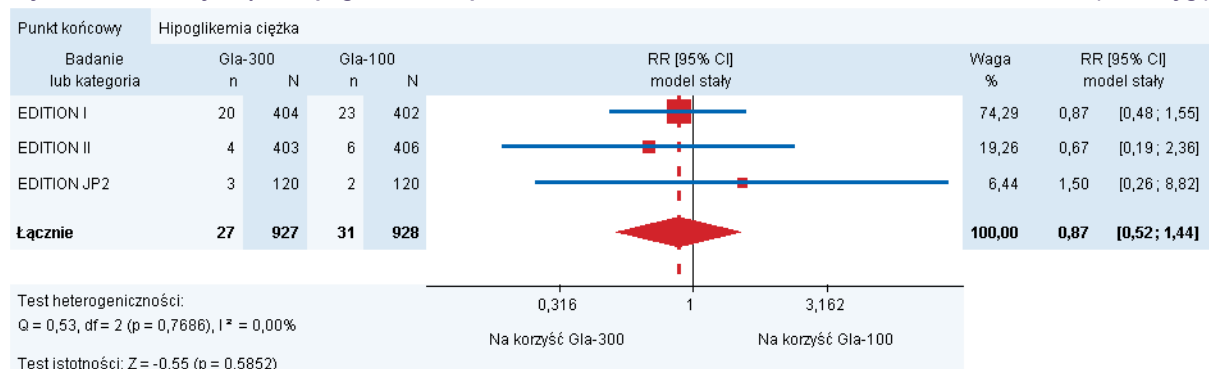


B.2.2. Bezpieczeństwo

HIPOGLIKEMIE

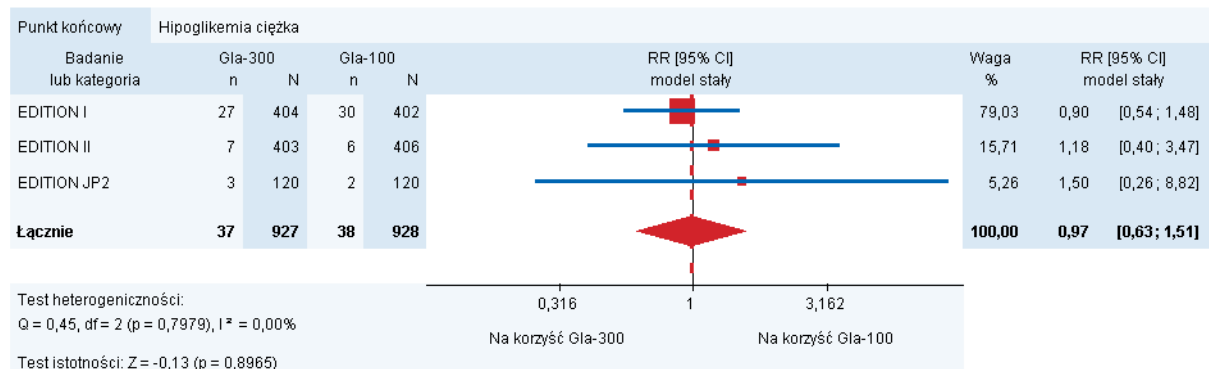
Rysunek 78.

Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



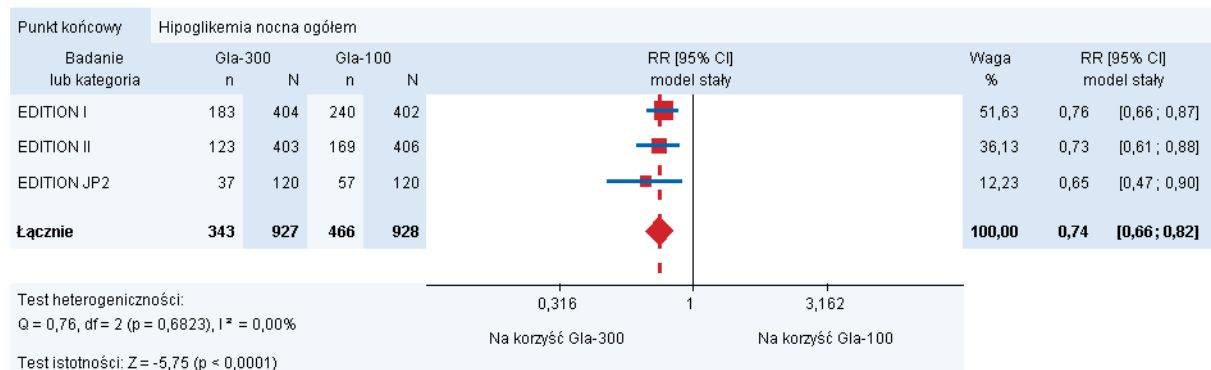
Rysunek 79.

Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



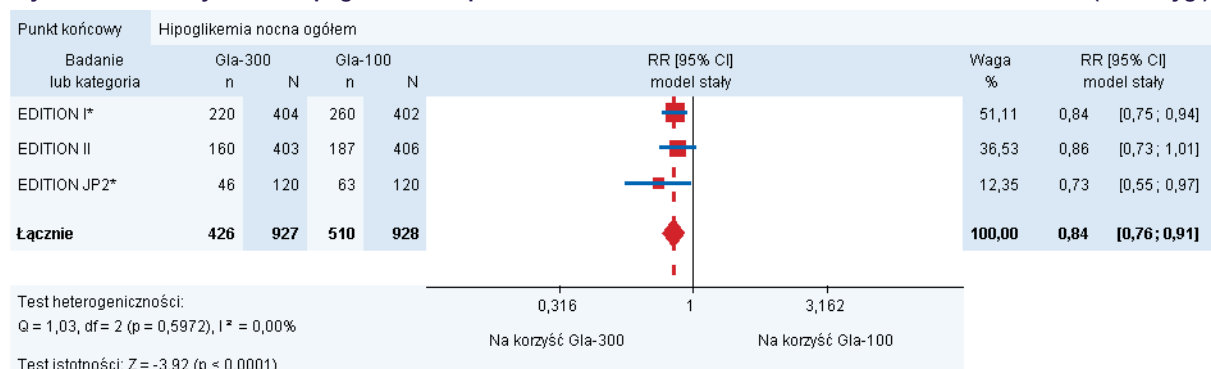
Rysunek 80.

Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



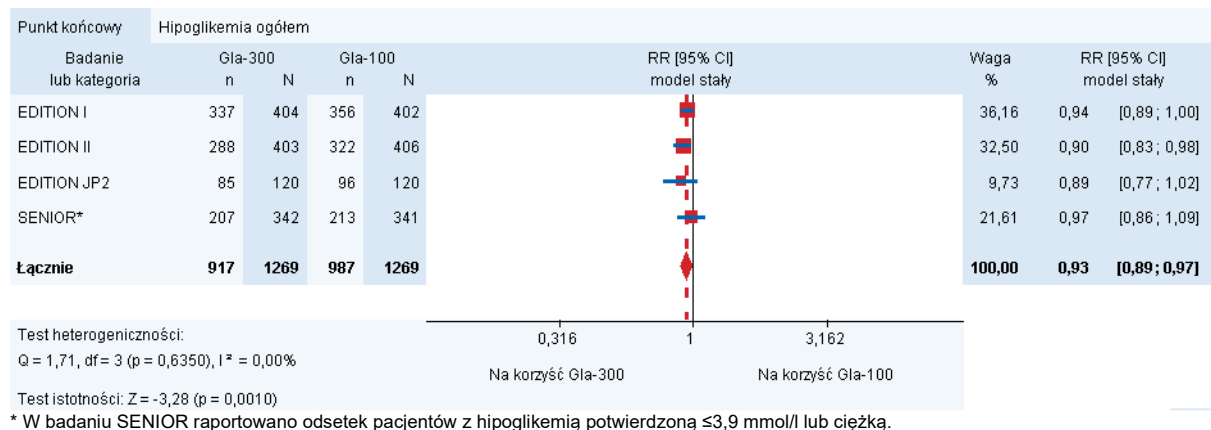
Rysunek 81.

Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



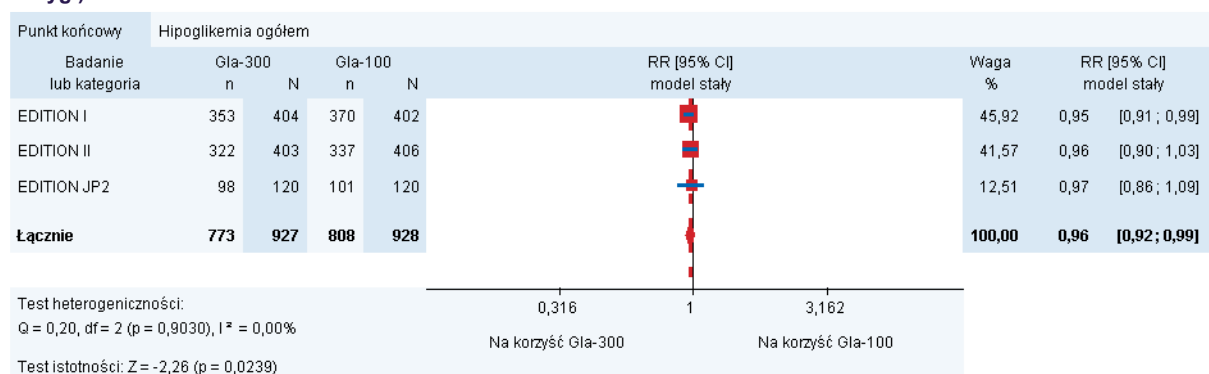
Rysunek 82.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



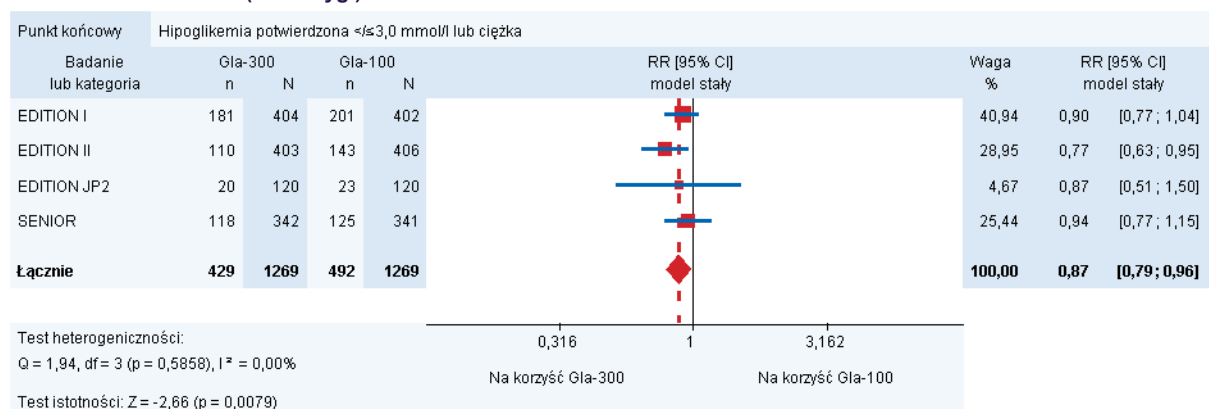
Rysunek 83.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



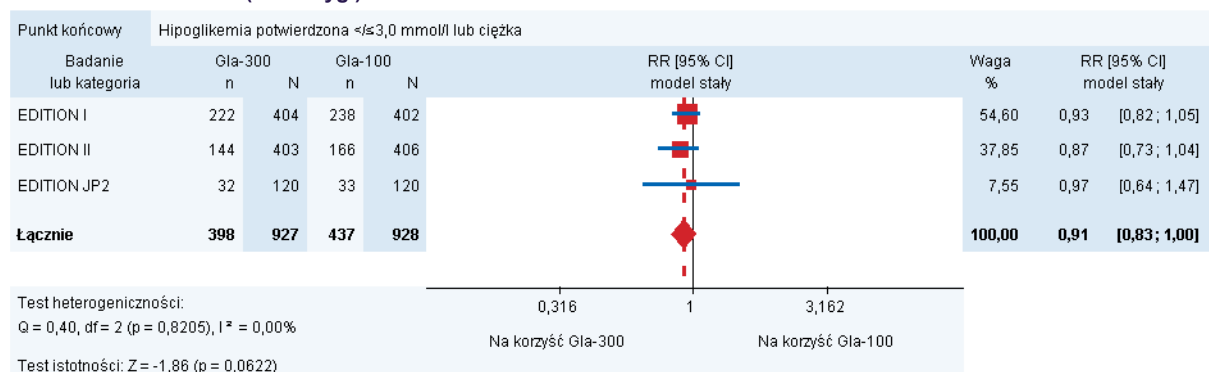
Rysunek 84.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia potwierdzona $\leq 3,0\text{ mmol/l}$ lub ciężka dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



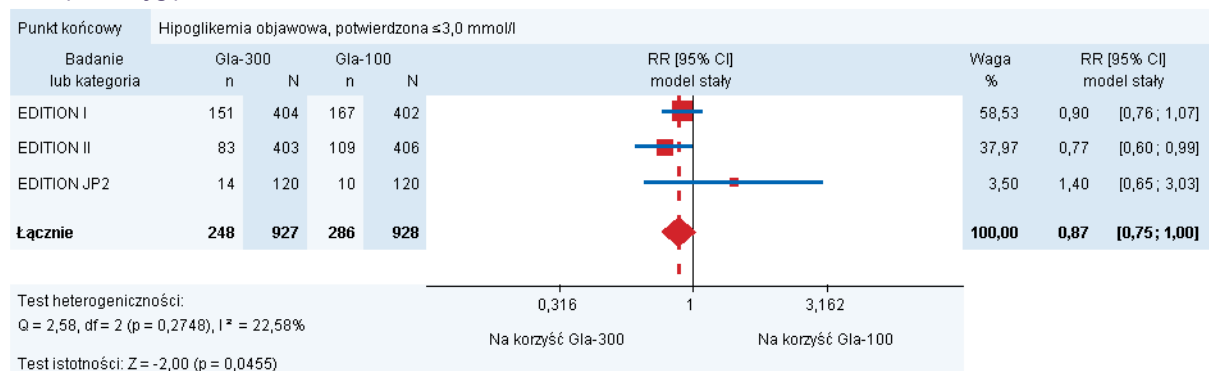
Rysunek 85.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia potwierdzona $\leq 3,0\text{ mmol/l}$ lub ciężka dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



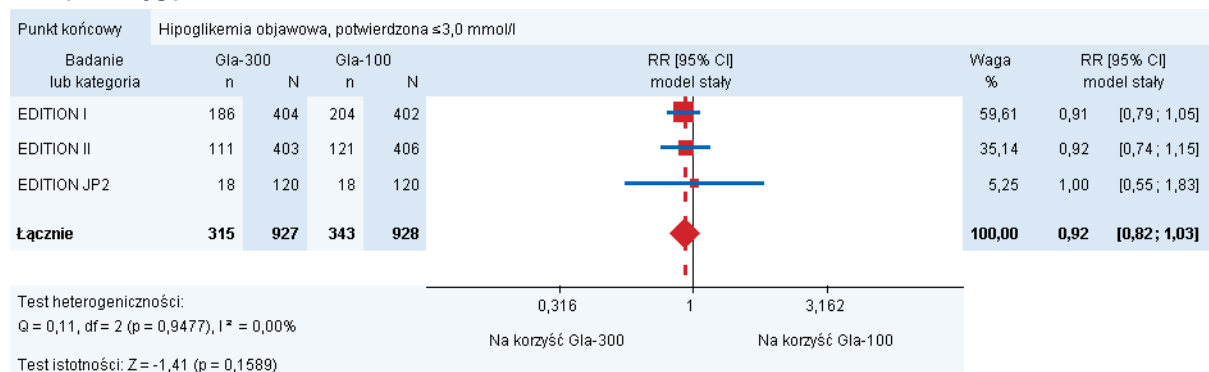
Rysunek 86.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia objawowa $< \leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



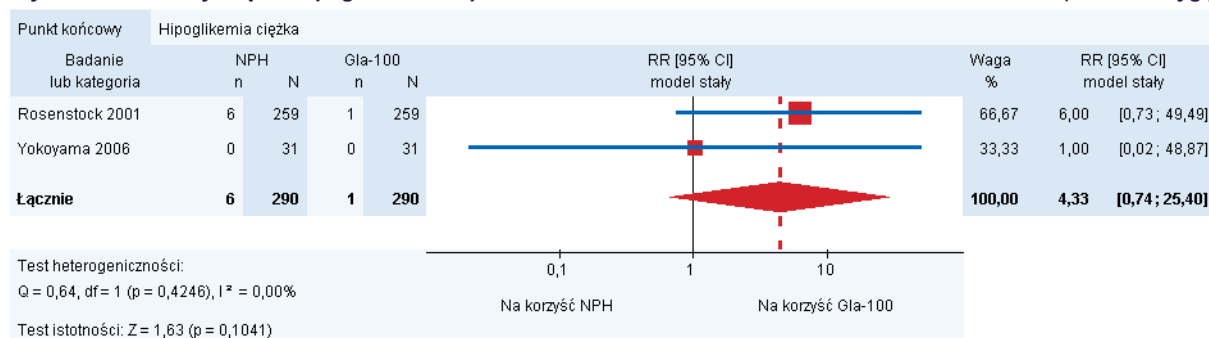
Rysunek 87.

Wykres metaanalizy: hipoglikemia objawowa $< \leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)

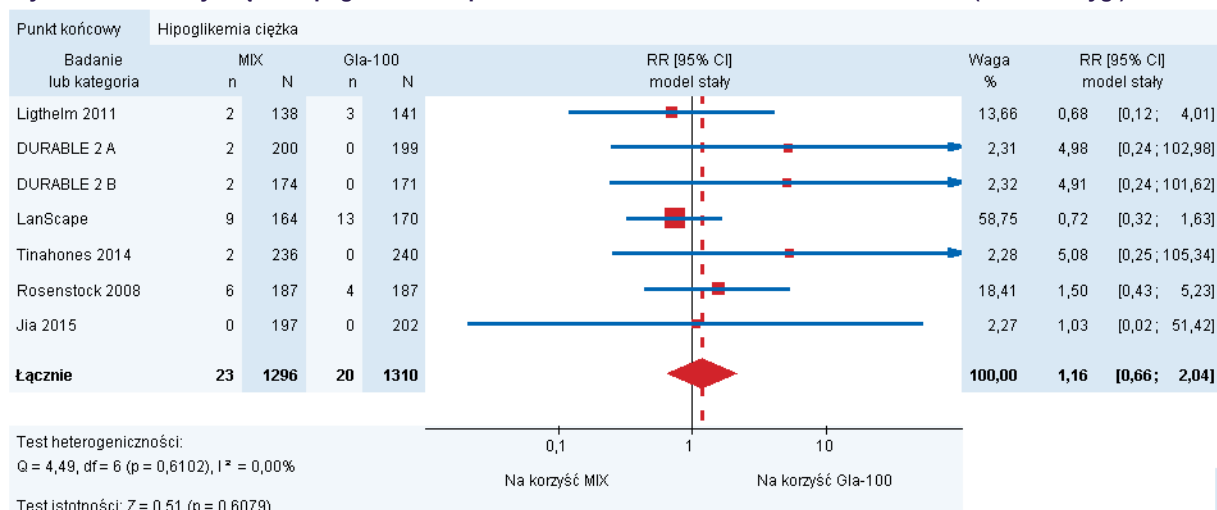


Rysunek 88.

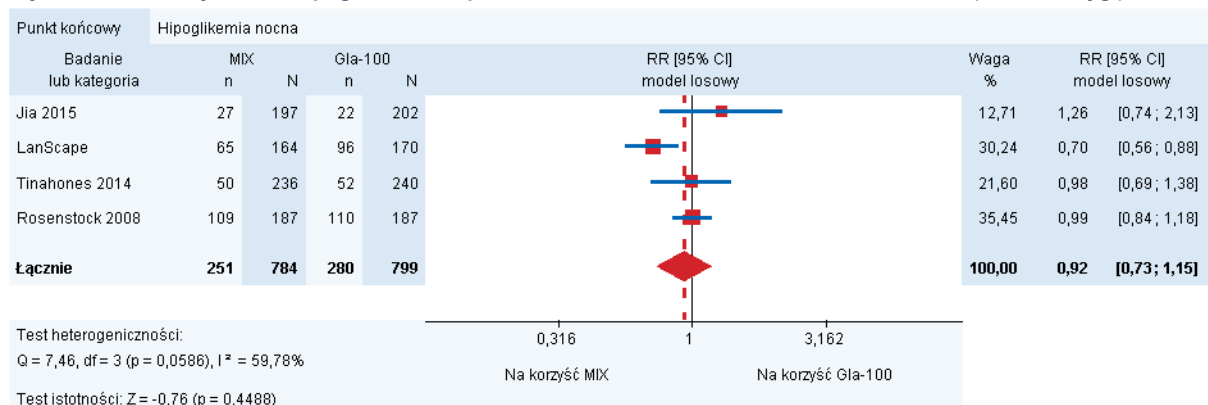
Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 26–28 tyg.)



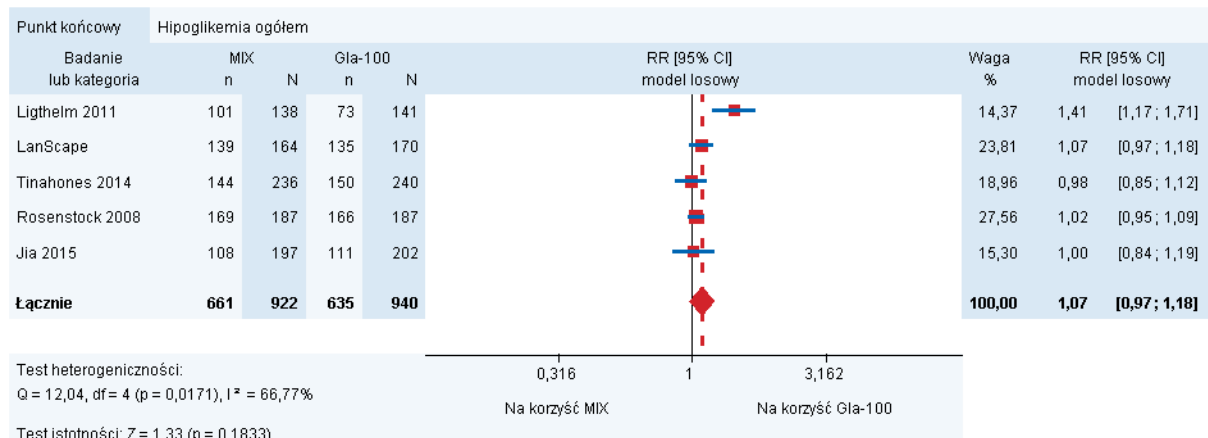
Rysunek 89.
Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)



Rysunek 90.
Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)

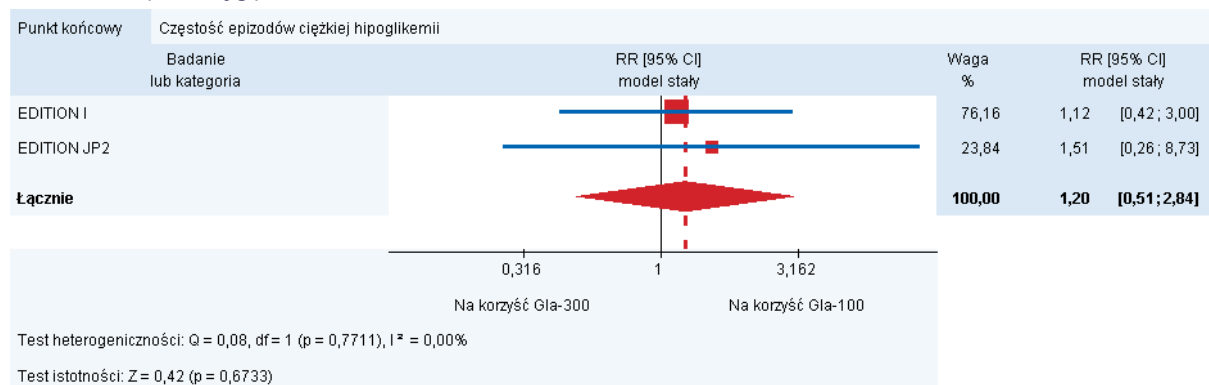


Rysunek 91.
Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



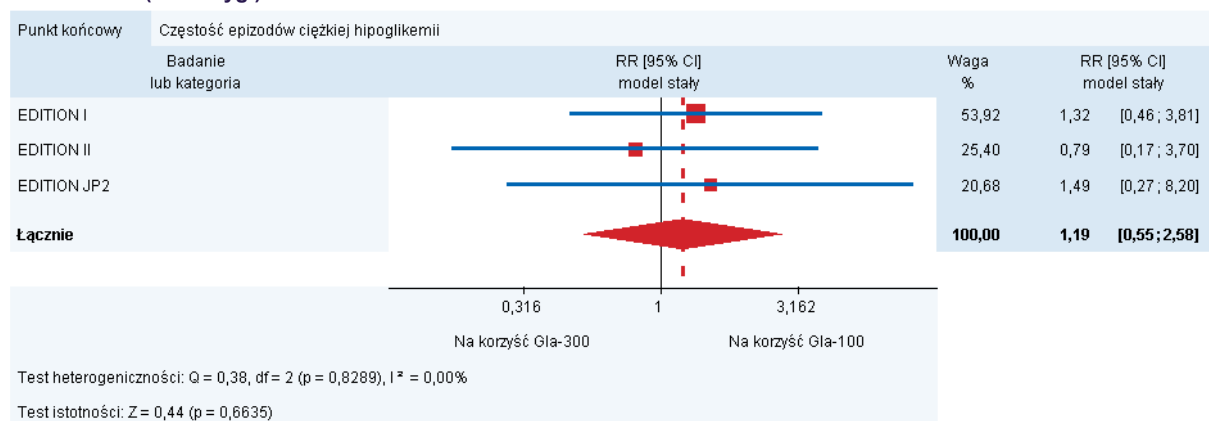
Rysunek 92.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ciężkiej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



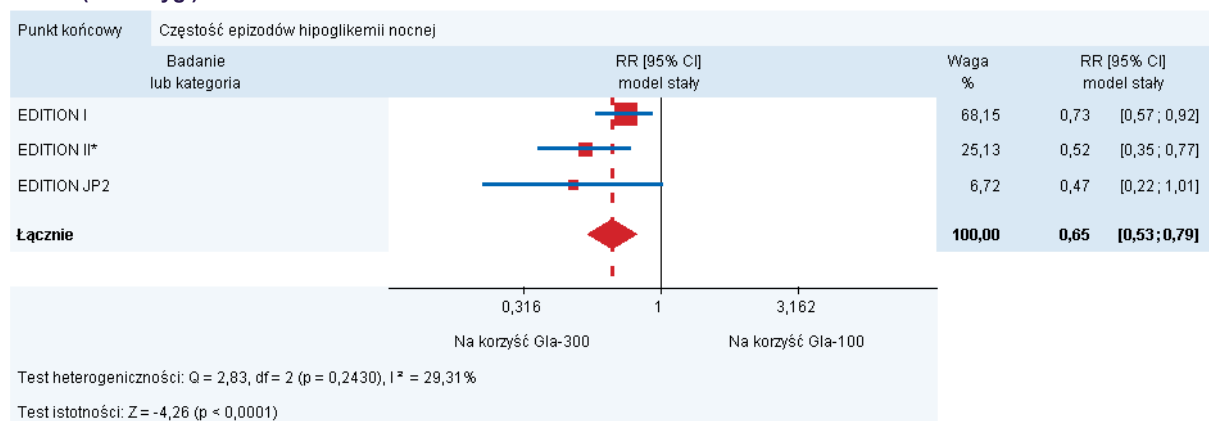
Rysunek 93.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ciężkiej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



Rysunek 94.

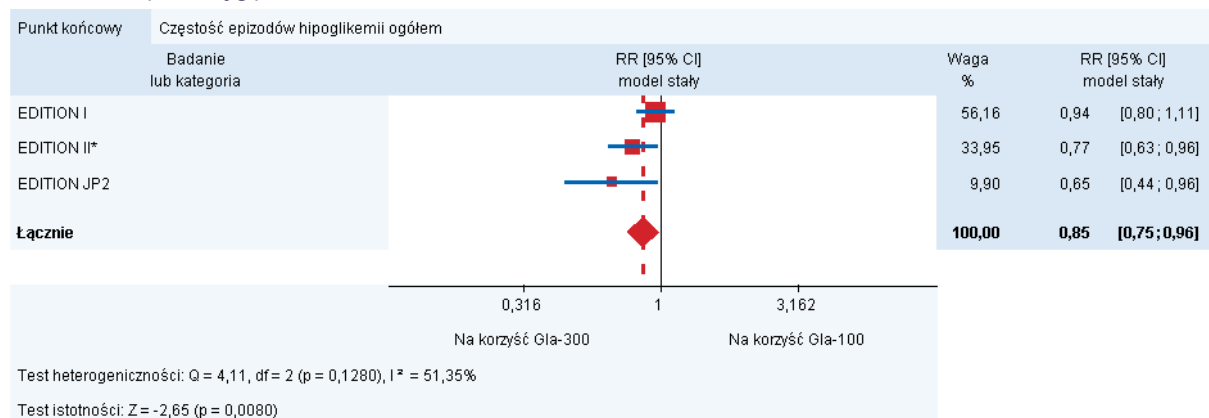
Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii nocnej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



* W badaniu EDITION II raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną $\leq 3,9$ mmol/l nocną.

Rysunek 95.

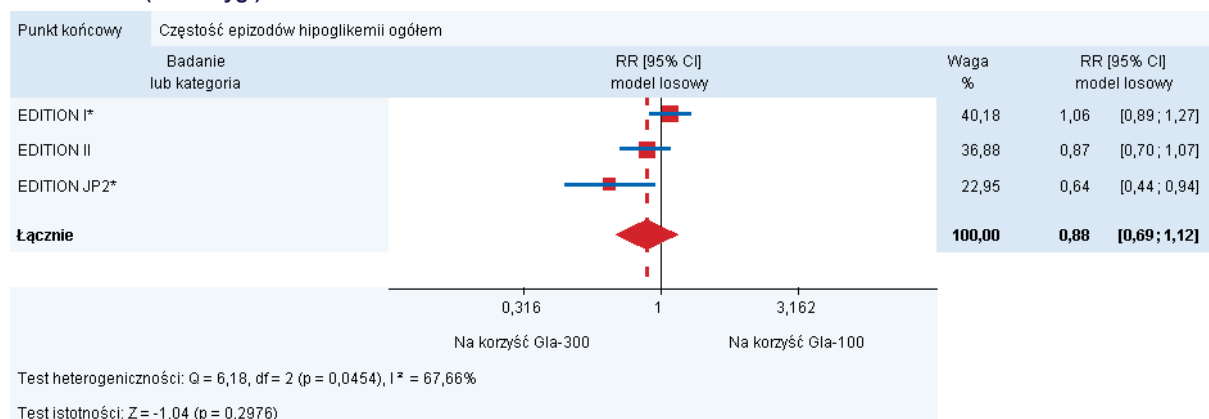
Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



* W badaniu EDITION II raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną $\leq 3,9$ mmol/l lub ciężką.

Rysunek 96.

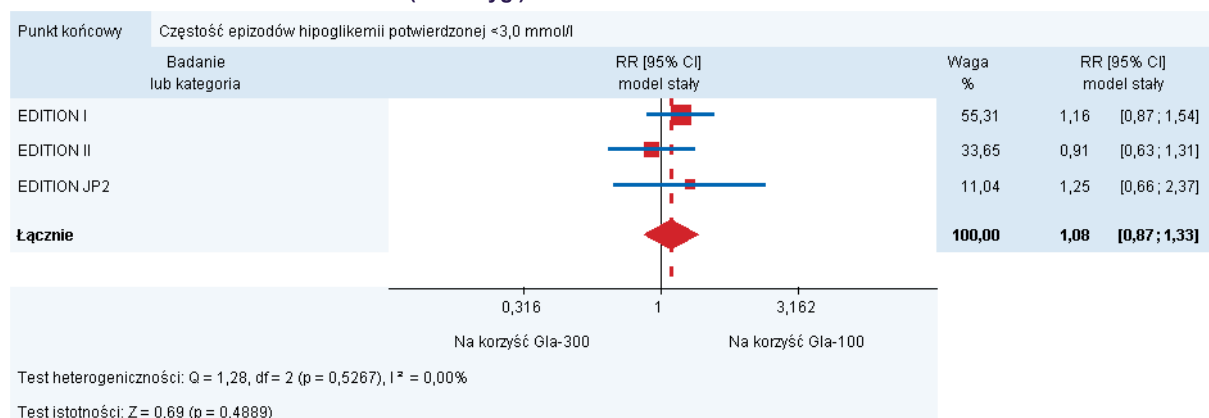
Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



* W badaniach EDITION I oraz EDITION JP2 raportowano odsetek pacjentów z hipoglikemią potwierdzoną $\leq 3,9$ mmol/l lub ciężką.

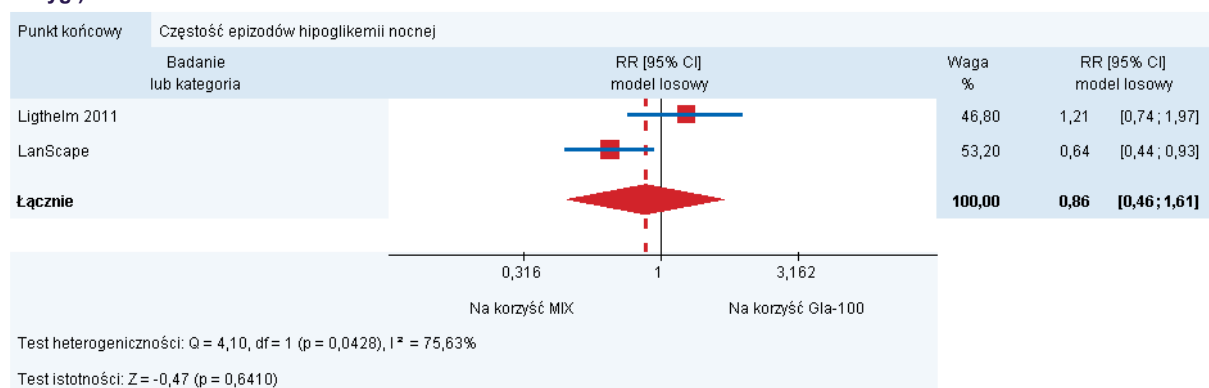
Rysunek 97.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii potwierdzonej $< 3,0$ mmol/l lub ciężkiej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



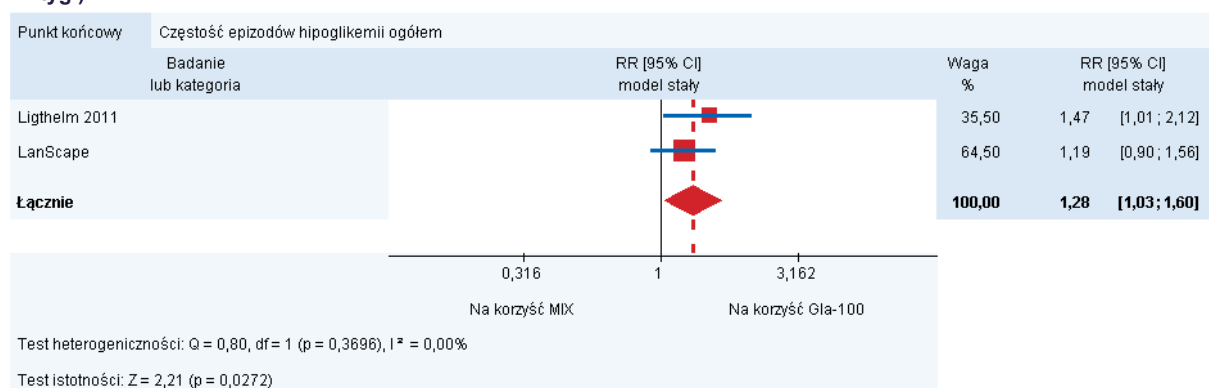
Rysunek 98.

Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii nocnej dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 24 tyg.)



Rysunek 99.

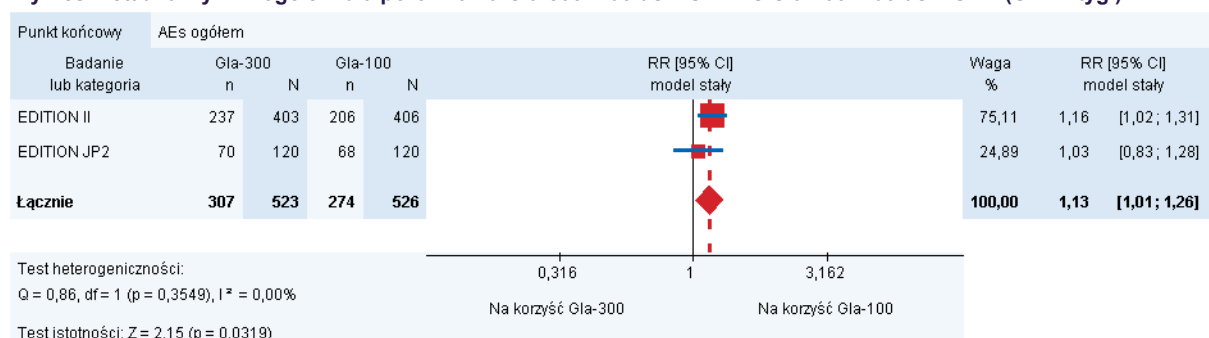
Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

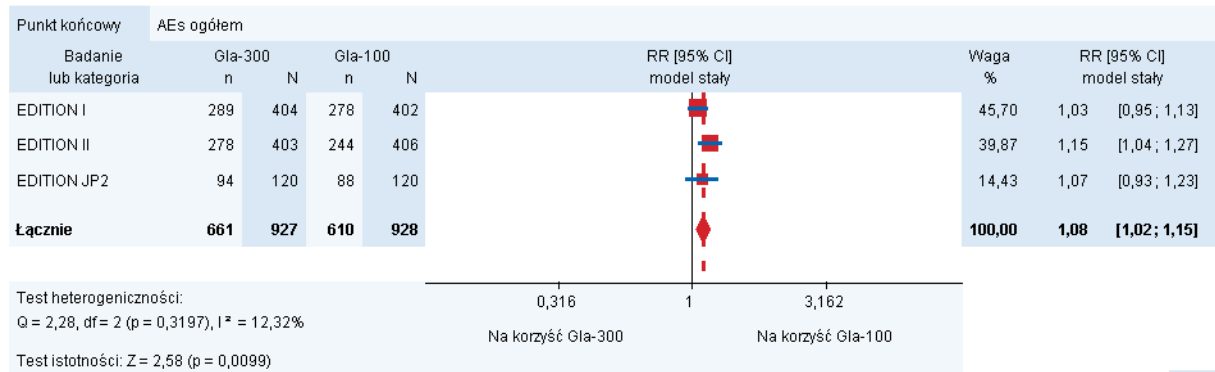
Rysunek 100.

Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



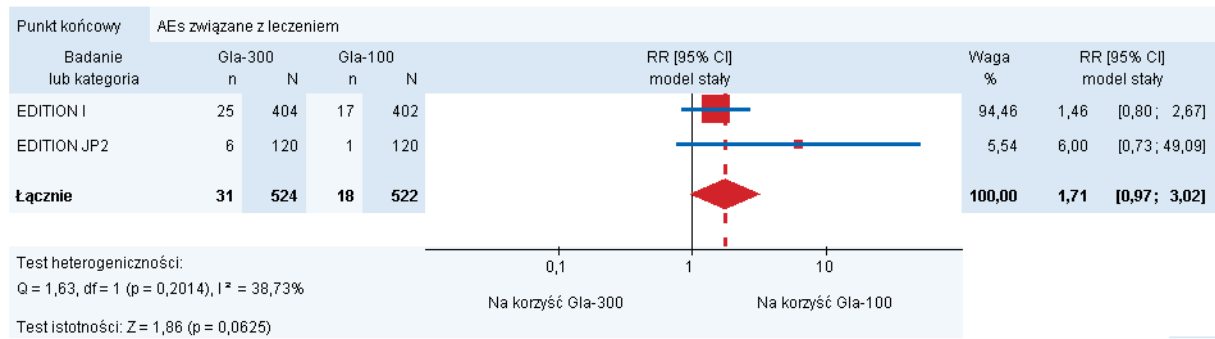
Rysunek 101.

Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



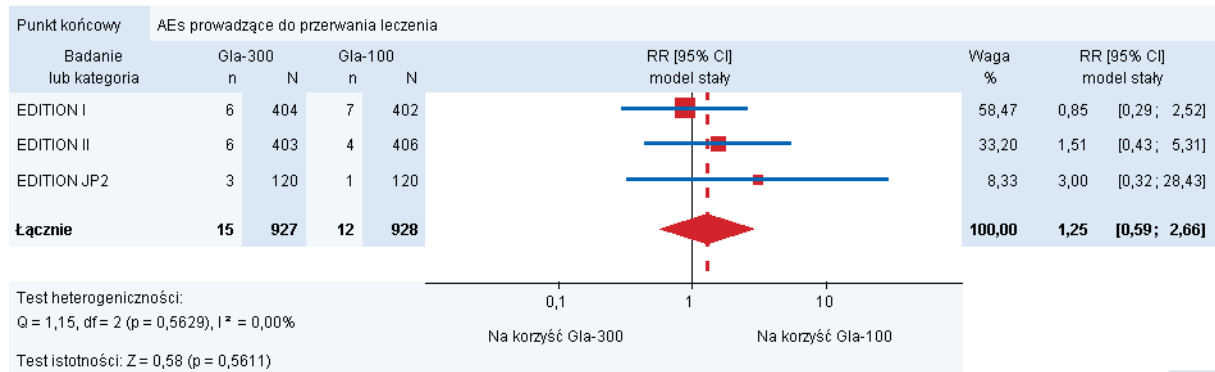
Rysunek 102.

Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



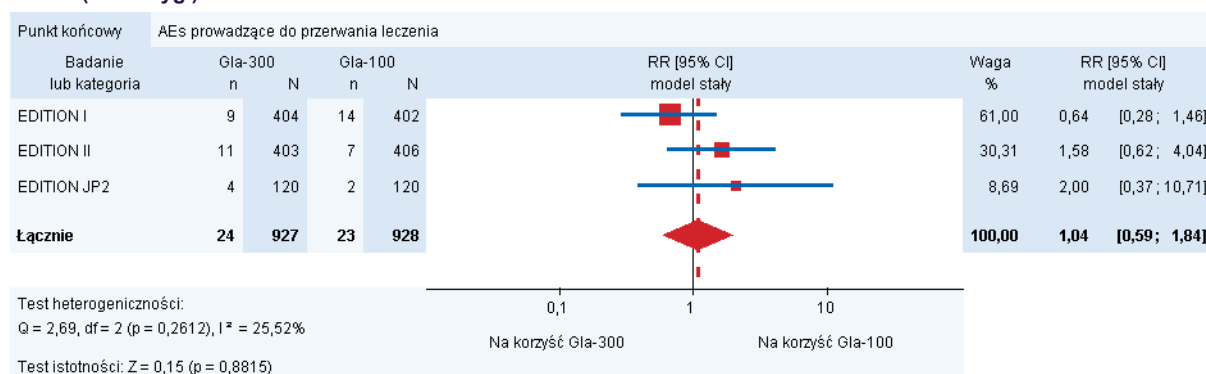
Rysunek 103.

Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



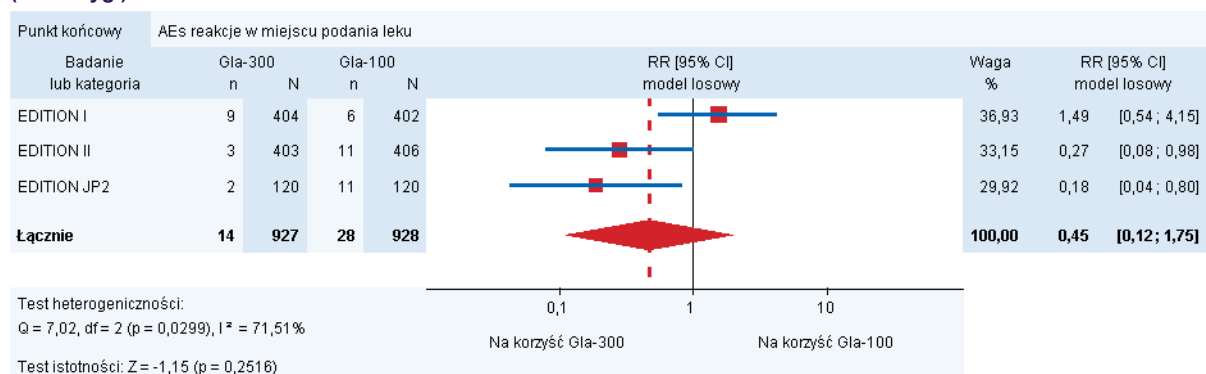
Rysunek 104.

Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



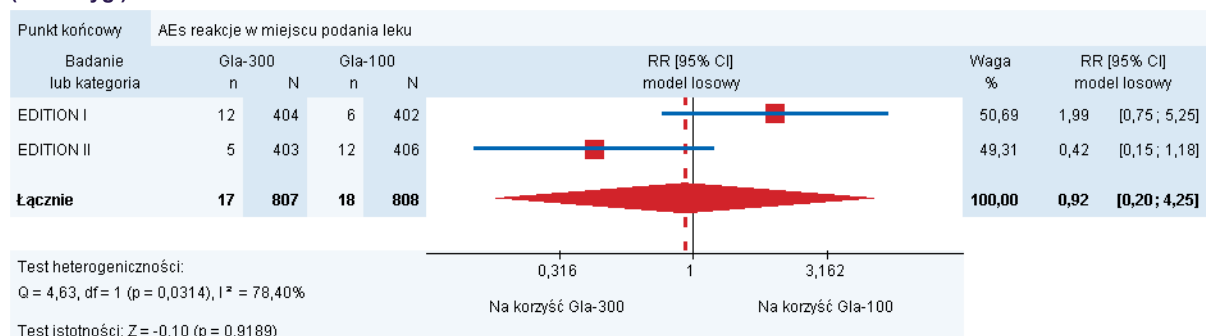
Rysunek 105.

Wykres metaanalizy: reakcje w miejscu podania leku dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



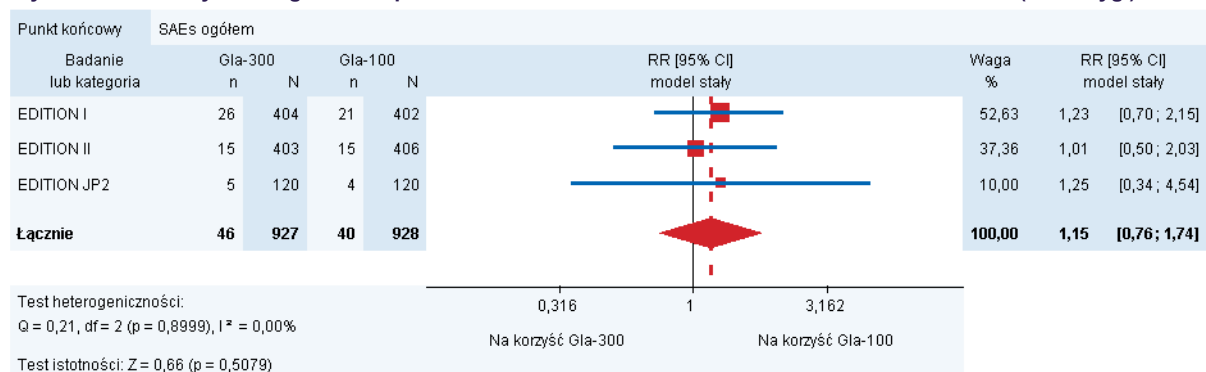
Rysunek 106.

Wykres metaanalizy: reakcje w miejscu podania leku dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 48 tyg.)



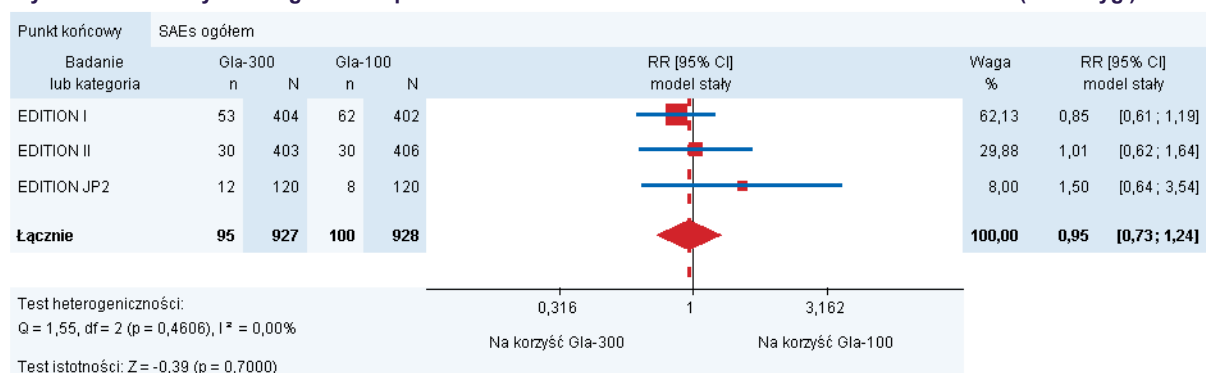
Rysunek 107.

Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



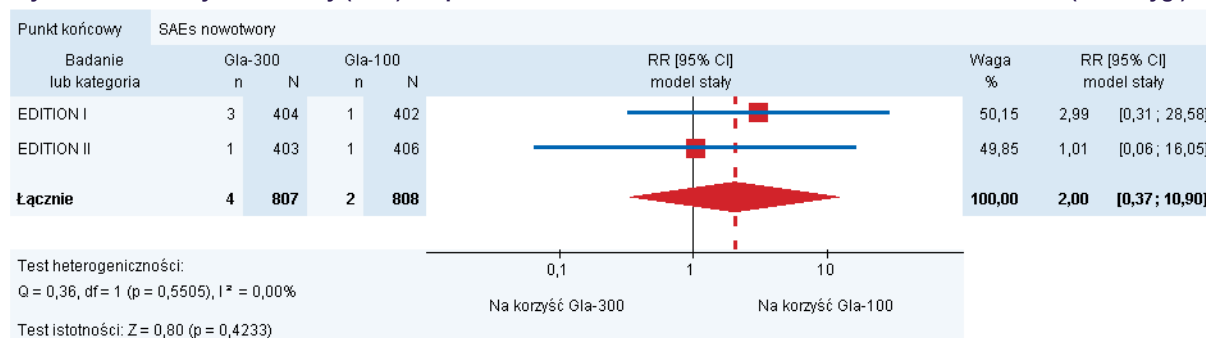
Rysunek 108.

Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



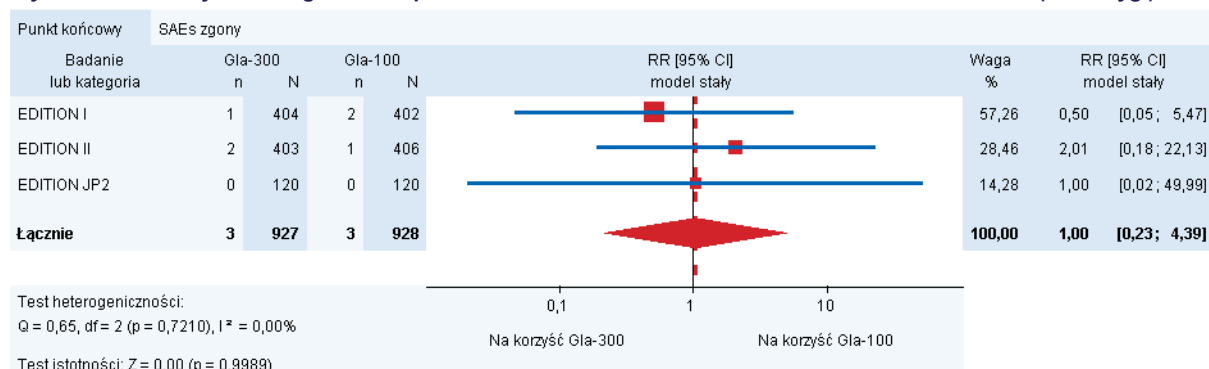
Rysunek 109.

Wykres metaanalizy: nowotwory (SAE) dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



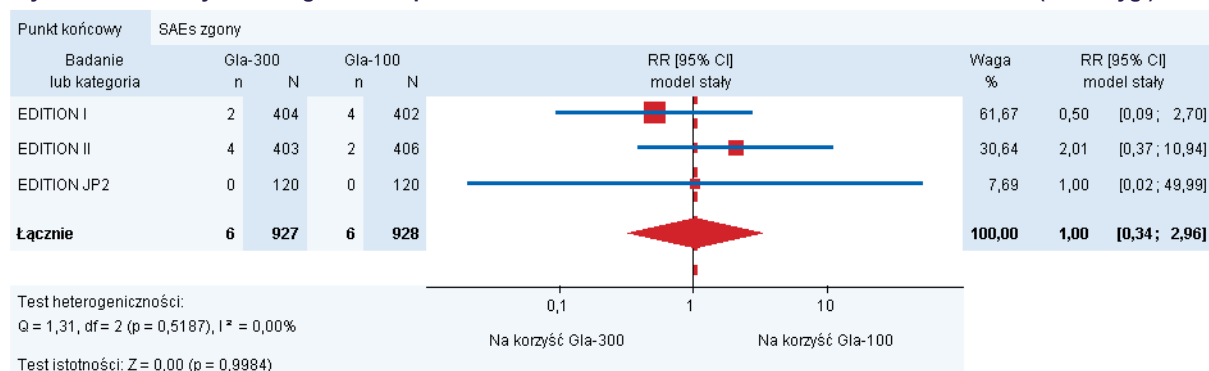
Rysunek 110.

Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



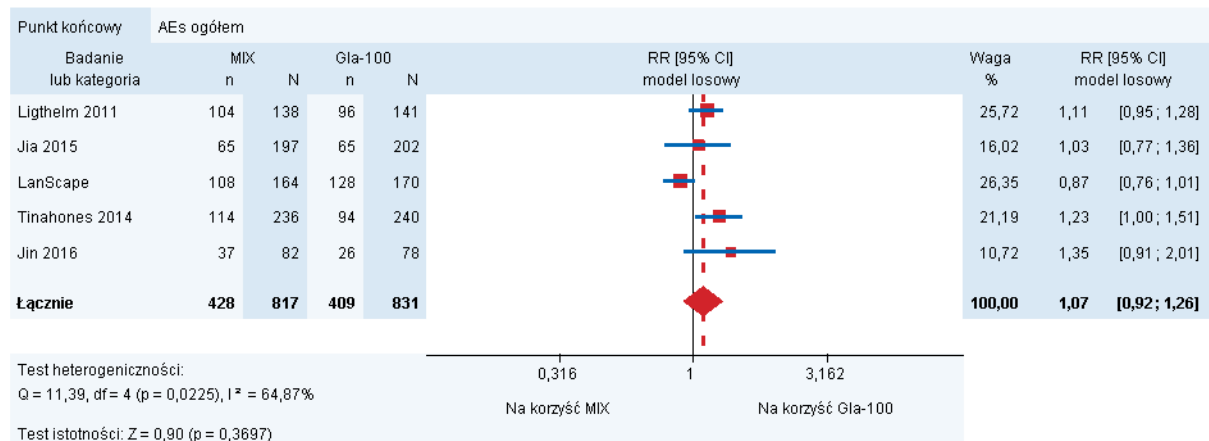
Rysunek 111.

Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)



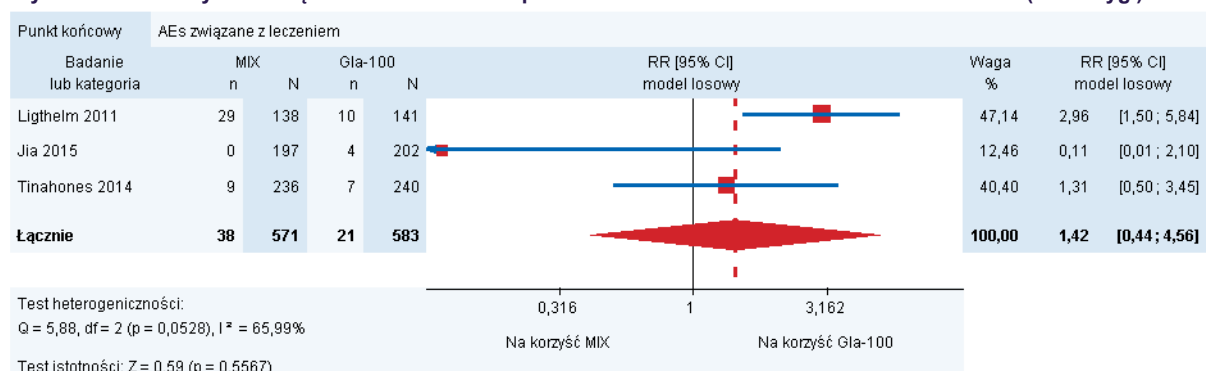
Rysunek 112.

Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



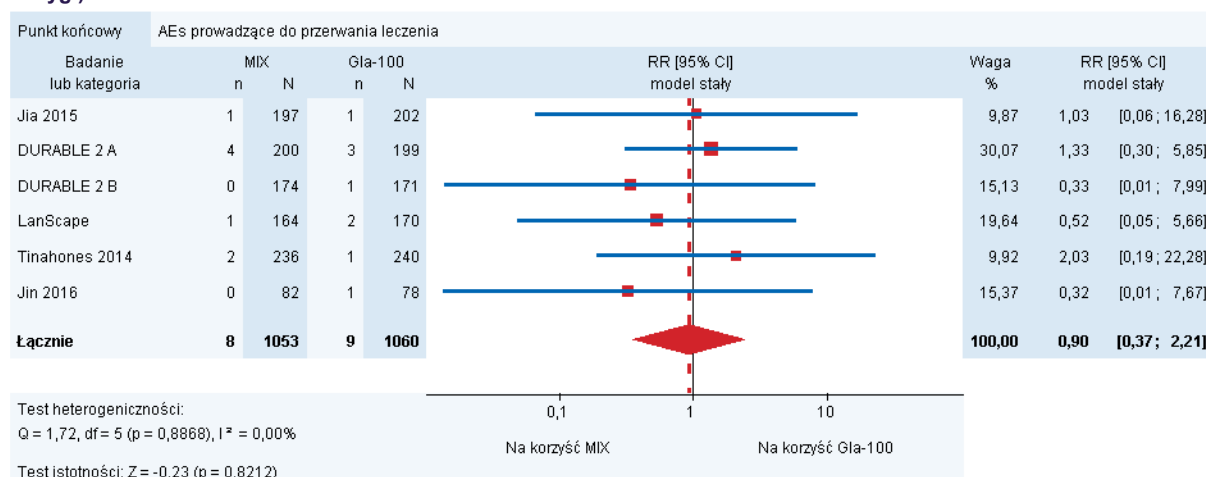
Rysunek 113.

Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



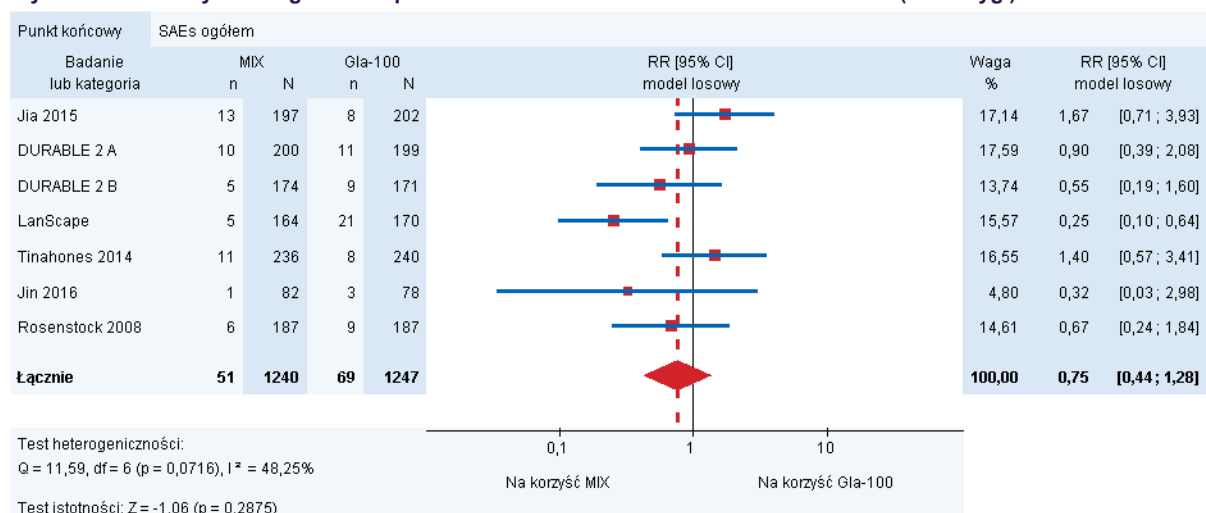
Rysunek 114.

Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



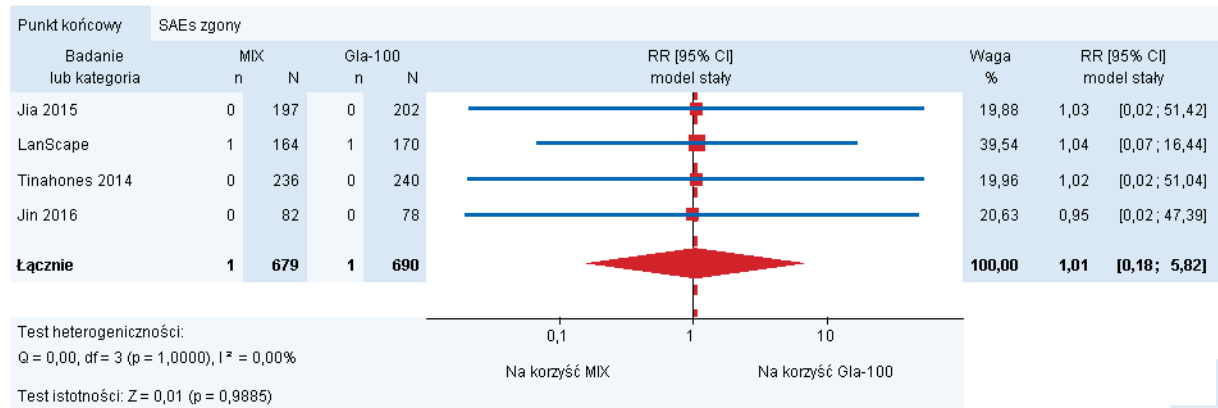
Rysunek 115.

Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



Rysunek 116.

Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)



Aneks C. Wyniki wyszukiwania

C.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 11.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	Diabetes Mellitus, Type 2 [MeSH Terms]	158 777
2.	"non insulin dependent diabetes"[Title/Abstract] OR "noninsulin dependent diabetes"[Title/Abstract] OR niddm[Title/Abstract] OR "type 2 diabet*" [Title/Abstract] OR "type II diabet*" [Title/Abstract] OR t2dm[Title/Abstract]	182 599
3.	#1 OR #2	223 465
4.	"new insulin glargine" OR "new formulation glargine" OR "new formulation HOE901" OR "Gla-300" OR U300 OR "U-300" OR "glargine 300" OR "insulin glargine U300" OR "HOE901-U300" OR toujeo	3 389
5.	isophane insulin[MeSH Terms] OR Neutral Protamine Hagedorn[Title/Abstract] OR NPH[Title/Abstract] OR Isophane[Title/Abstract] OR "humulin n"[Title/Abstract] OR "novolin n"[Title/Abstract] OR Novolin-NPH Gensulin-N[Title/Abstract] OR ScilIn-N[Title/Abstract] OR NPH-Iletin-II[Title/Abstract]	4 001
6.	("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[Title/Abstract]) AND ("50/50"[Title/Abstract] OR "75/25"[Title/Abstract] OR "25/75"[Title/Abstract] OR "70/30"[Title/Abstract] OR "30/70"[Title/Abstract] OR "novolin mix"[Title/Abstract] OR "humulin mix"[Title/Abstract] OR "humalog mix"[Title/Abstract] OR "novolog mix"[Title/Abstract] OR "novomix"[Title/Abstract] OR "lispro mix"[Title/Abstract] OR "aspart mix"[Title/Abstract] OR "premix"[Title/Abstract] OR "pre mix"[Title/Abstract] OR "biphasic"[Title/Abstract] OR "lispro low mix*" [Title/Abstract] OR "lispro mid mix*" [Title/Abstract] OR "lm50"[Title/Abstract] OR "lm25"[Title/Abstract] OR "mixtard"[Title/Abstract] OR "rapitard"[Title/Abstract] OR "biasp 30"[Title/Abstract])	3 013
7.	#5 OR #6	6 648
8.	insulin glargine[MeSH Terms] OR LY2963016[Title/Abstract] OR glargine[Title/Abstract] OR HOE-901[Title/Abstract] OR HOE901 OR lantus[Title/Abstract] OR basaglar[Title/Abstract] OR abasaglar[Title/Abstract] OR optisulin[Title/Abstract] OR "Gla-100" OR "U100" OR "U-100"	3 971
9.	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	1 862 998
10.	#7 AND #8 AND #9	347
11.	#4 OR #10	3 393
12.	#3 AND #11	2 163
Data pierwotnego przeszukania: 24.06.2022 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.02.2023		

Tabela 12.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	288 030
2.	'non insulin dependent diabetes':ab,ti OR 'noninsulin dependent diabetes':ab,ti OR niddm:ab,ti OR 'type 2 diabet*':ab,ti OR 'type ii diabet*':ab,ti OR t2dm:ab,ti	256 766

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
3.	#1 OR #2	388 865
4.	'new insulin glargine' OR 'new formulation glargine' OR 'new formulation HOE901' OR 'Gla-300' OR U300 OR 'U-300' OR 'glargine 300' OR 'insulin glargine U300' OR 'HOE901-U300' OR toujeo	882
5.	'isophane insulin/exp OR 'neutral protamine hagedorn':ti,ab OR nph:ti,ab OR isophane:ti,ab OR 'humulin n':ti,ab OR 'novolin n':ti,ab OR 'novolin nph':ti,ab OR 'gensulin n':ti,ab OR 'scilin n':ti,ab OR 'nph iletin ii':ti,ab	11 365
6.	('insulin/exp OR insulin:ti,ab) AND ('50/50':ti,ab OR '75/25':ti,ab OR '25/75':ti,ab OR '70/30':ti,ab OR '30/70':ti,ab OR 'novolin mix':ti,ab OR 'humulin mix':ti,ab OR 'humalog mix':ti,ab OR 'novolog mix':ti,ab OR novomix:ti,ab OR 'lispro mix':ti,ab OR 'aspart mix':ti,ab OR premix*:ti,ab OR 'pre mix*':ti,ab OR biphasic:ti,ab OR 'lispro low mix*':ti,ab OR 'lispro mid mix*':ti,ab OR Im50:ti,ab OR Im25:ti,ab OR mixtard:ti,ab OR rapitard:ti,ab OR 'biasp 30':ti,ab)	4 604
7.	#5 OR #6	15 383
8.	'insulin glargine/exp OR ly2963016:ti,ab OR glargine:ti,ab OR 'hoe 901':ti,ab OR hoe901or:ti,ab OR lantus:ti,ab OR basaglar:ti,ab OR abasaglar:ti,ab OR optisulin:ti,ab OR 'gla-100' OR 'U100' OR 'U-100'	13 422
9.	'randomized controlled trial/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind/exp OR 'blind')) OR 'placebo/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 323 897
10.	#7 AND #8 AND #9	1 150
11.	#4 OR #10	1 985
12.	#3 AND #11	1 320
Data pierwotnego przeszukania: 24.06.2022 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.02.2023		

Tabela 13.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	19 976
2.	("non insulin dependent diabetes" OR "noninsulin dependent diabetes" OR niddm OR ("type" NEAR/2 diabet*) OR ("type II" NEAR/2 diabet*) OR t2dm):ti,ab	51 145
3.	#1 OR #2	53 768
4.	"new insulin glargine" OR "new formulation glargine" OR "new formulation HOE901" OR "Gla 300" OR U300 OR "U 300" OR "glargine 300" OR "insulin glargine U300" OR "HOE901 U300" OR toujeo	342
5.	MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees	513
6.	#5 OR ("Neutral Protamine Hagedorn" OR NPH OR Isophane OR "humulin n" OR "novolin n" OR "Novolin-NPH Gensulin-N" OR SciLin-N OR NPH-Iletin-II):ti,ab	1 266
7.	(insulin OR insulin:ti,ab) AND (50/50 OR 75/25 OR 25/75 OR 70/30 OR 30/70 OR "novolin mix" OR "humulin mix" OR "humalog mix" OR "novolog mix" OR novomix OR "lispro mix" OR "aspart mix" OR premix* OR ("pre" NEAR/2 mix*) OR biphasic OR ("lispro low" NEAR/2 mix*) OR ("lispro mid" NEAR/2 mix*) OR Im50 OR Im25 OR mixtard OR rapitard OR "biasp 30"):ti,ab	1 126
8.	#6 OR #7	2 126
9.	MeSH descriptor: [Insulin glargine] explode all trees	1 240
10.	#9 OR ((LY2963016 OR glargine OR "HOE 901" OR HOE901 OR lantus OR abasaglar OR basaglar OR optisulin):ti,ab OR "Gla 100" OR "U100" OR "U 100")	3 048
11.	#8 AND #10	576

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
12.	#11 AND in trial	478
13.	#4 OR #12	791
14.	#3 AND #13	719
Data pierwotnego przeszukania: 24.06.2022 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.02.2023		

C.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 14.
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Pozostałe źródła informacji medycznej	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych) ^a
Strony internetowe towarzystw naukowych zajmujących się tematyką cukrzycy		
American Diabetes Association (ADA)	Toujeo, "glargine AND 300" Filtr: "diabetes mellitus, type 2"	Toujeo (in diabetes mellitus, type 2): 170 (0); "glargine AND 300" (in diabetes mellitus, type 2): 221 (0)
European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Przeszukanie ręczne	nd (0)
International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IDF/ISPAD)	Przeszukanie ręczne	nd (0)
Pozostałe źródła danych		
FDA (https://www.fda.gov)	Przeszukanie ręczne	nd (0)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	Przeszukanie ręczne	nd (0)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	Przeszukanie ręczne	nd (11)
EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)	Przeszukanie ręczne	nd (2)
Strona firmy Sanofi (https://www.sanofi.com)	Toujeo	nd (5)
Data ostatniego przeszukania: 21.02.2023		

a) W zestawieniu pominięto duplikaty abstraktów zidentyfikowanych w bazach publikacji medycznych.

C.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 15.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Aschner 2015	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	J Diabetes Complications. 2015 Aug;29(6):838-45
2.	Bowering 2012	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabet Med. 2012 Sep;29(9):e263-72
3.	EUCTR2009-018172-33-DK 2010	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018172-33-DK . 2010
4.	EUCTR2014-003708-62-BG 2015	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003708-62-BG . 2015
5.	Giugliano 2014	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabetes Care. 2014 Feb;37(2):372-80
6.	Jain 2010	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabetes Obes Metab. 2010 Nov;12(11):967-75
7.	Linjawi 2018	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabetes Ther. 2018 Feb;9(1):1-11
8.	NCT00384085 2006	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00384085 5. 2006
9.	NCT02451917 2015	Populacja	Badanie w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w następstwie nefropatii cukrzycowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451917 7. 2015
10.	NCT02453685 2015	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453685 5. 2015
11.	NCT02222623 2014	Populacja	Badanie w populacji pacjentów hospitalizowanych, czas trwania obserwacji wynosił 5 dni	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02222623 3. 2014
12.	Okajima 2018	Populacja	Badanie w populacji pacjentów hospitalizowanych, czas trwania obserwacji wynosił około 15 dni	Diabetes Ther. 2018 Jun;9(3):1049-1059
13.	Polonsky 2011	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabetes. 2011;60:A616
14.	Polonsky 2014	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabetes Obes Metab. 2014 Nov;16(11):1121-7
15.	Riddle 2014	Populacja	Insulinoterapia basal + bolus vs MIX, u pacjentów uprzednio nieleczonych insuliną	Diabetes Obes Metab. 2014 May;16(5):396-402

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
16.	Robbins 2007	Populacja	Populacja mieszana - pacjenci leczeni i nieleczeni uprzednio insuliną, brak wyn ków w podgrupach.	Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2349-64
17.	Rosenstock 2009	Populacja	Populacja mieszana - pacjenci leczeni i nieleczeni uprzednio insuliną, brak wyn ków w podgrupach.	Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1778-88
18.	Rosenstock 2014	Populacja	Populacja mieszana - pacjenci leczeni i nieleczeni uprzednio insuliną, brak wyn ków w podgrupach.	J Diabetes Complications. 2014 Sep-Oct;28(5):742-9
19.	Abitbol 2019	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Can J Diabetes. 2019 Oct;43(7):504-509.e1
20.	Bae 2022	Interwencja	W badaniu porównywano różne schematy miareczkowania Gla-300.	Diabetes Metab J. 2022 Jan;46(1):71-80.
21.	Banerji 2014	Interwencja	Analiza zbiorcza, w której nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Postgrad Med. 2014 May;126(3):111-25
22.	Barnett 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Clin Ther. 2007 Jun;29(6):987-99
23.	Baser 2012	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300), opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2012;61:A303
24.	Baser 2013	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Clinicoecon Outcomes Res. 2013 Oct 3;5:497-505
25.	Baxter 2008	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Acta Diabetol. 2008 Dec;45(4):253-68
26.	Bazzano 2008	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabet Med. 2008 Aug;25(8):924-32
27.	Bellia 2011	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300), opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2011;60:A612
28.	Bellia 2014	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Acta Diabetol. 2014 Apr;51(2):269-75
29.	Bi 2012	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Journal of Diabetes Investigation. 2012;3:283-293

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
30.	Blonde 2014	Interwencja	Analiza zbiorcza, w której nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Postgrad Med. 2014 May;126(3):172-89
31.	Bradley 2008	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2008 Jul;10 Suppl 2:50-65
32.	Bradley 2020	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300), opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2020;29:5-6
33.	Bradley 2021	Interwencja	Badanie RWD, w którym stosowano różne rodzaje Iglar, wyniki pokazane łącznie (bez podziału na Gla-100 i Gla-300).	JAMA Intern Med. 2021 May 1;181(5):598-607.
34.	Brunton 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	MedGenMed. 2007 May 17;9(2):38
35.	Bullano 2005	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Curr Med Res Opin. 2005 Feb;21(2):291-8
36.	Bullano 2006	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Am J Health Syst Pharm. 2006 Dec 15;63(24):2473-82
37.	Caballero 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Postgraduate Medicine. 2017;129:352-365
38.	Campbell 2001	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Clin Ther. 2001 Dec;23(12):1938-57
39.	Chadha 2011	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300), opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2011;60:A593
40.	Cigrovski 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Acta Diabetol. 2016 Oct;53(5):709-15.
41.	Clissold 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Core Evid. 2007 Nov 30;2(2):89-110
42.	Dailey 2013	Interwencja	Analiza zbiorcza, nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2013 Dec;15(12):1085-92
43.	Dailey 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):385-402

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
44.	Dalal 2017	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Curr Med Res Opin. 2017 Feb;33(2):209-214.
45.	Davis 2014	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Clin Interv Aging. 2014 Oct 23;9:1815-22
46.	Delgado 2012	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Int J Clin Pract. 2012 Mar;66(3):281-8.
47.	DeWitt 2003	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	JAMA. 2003 May 7;289(17):2254-64
48.	Duckworth 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	J Diabetes Complications. 2007 May-Jun;21(3):196-204
49.	Eliasson 2014	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Ther. 2014 Jun;5(1):243-54
50.	Elrishi 2008	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Aug;4(8):1099-110
51.	Fischer 2004	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Curr Med Res Opin. 2004 Nov;20(11):1703-10
52.	Fonseca 2010	Interwencja	Przegląd systematyczny i analiza zbiorcza dla Gla-100.	Curr Med Res Opin. 2010 Jul;26(7):1621-8
53.	Fournier 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Ger Med Sci. 2014 Oct 16;12:Doc14
54.	Freemantle 2020	Interwencja	Badanie RWD, w grupie komparatora stosowano różne BI, brak wyników w podgrupie leczonej NPH.	Curr Med Res Opin. 2020 Apr;36(4):571-581.
55.	Garg 2010	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono Gla-300.	Diabetes Technol Ther. 2010 Jan;12(1):11-24
56.	Garg 2014	Interwencja	Analiza zbiorcza, w której oceniano Gla-100, brak dodatkowych punktów końcowych.	Endocr Pract. 2014 Feb;20(2):120-8
57.	Giugliano 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Journal of Diabetes and its Complications. 2011;25:275-281
58.	Giugliano 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Endocrine. 2016;51:417-428
59.	Gordon 2010	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Int J Clin Pract. 2010 Nov;64(12):1609-18

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
60.	Gough 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Res Clin Pract. 2007 Jul;77(1):1-15
61.	Hall 2011	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Res Clin Pract. 2011 Dec;94(3):442-8.
62.	Hammer 2007	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Int J Clin Pract. 2007 Dec;61(12):2009-18
63.	Home 2010	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2010 Sep;12(9):772-9
64.	Hong 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Diabetes Ther. 2019 Jun;10(3):1051-1066.
65.	Horvath 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005613
66.	Ilag 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Clin Ther. 2007;29 Spec No:1254-70
67.	Jensen 2021	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetologia. 2021 Oct;64(10):2193-2203.
68.	Ji 2016	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300), opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.	The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2016;4:S34
69.	Ji 2017	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):822-830.
70.	Ji 2017	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Diabetes Obes Metab. 2017 Aug;19(8):1116-1126.
71.	Joshi 2005	Interwencja	Badanie nierandomizowane, w którym interwencją była Gla-100.	J Assoc Physicians India. 2005 Sep;53:775-9
72.	JPRN-UMIN000016628 2015	Interwencja	Badanie jednoramienne, w którym oceniano schemat Gla w skojarzeniu z I ksyesatydem.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000016628 . 2015
73.	JPRN-UMIN000024738 2016	Interwencja	W badaniu porównywano różne schematy miareczkowania Gla-300.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000024738 . 2016
74.	Kabakov 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono Gla-300.	J Pharm Technol. 2022 Feb;38(1):46-53
75.	Kostev 2012	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	J Wound Care. 2012 Oct;21(10):483-4,486-9.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
76.	Laubner 2014	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Metab Res Rev. 2014 Jul;30(5):395-404
77.	Leiter 2005	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Clinical Therapeutics. 2005;27:S42-S56
78.	Levien 2002	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Ann Pharmacother. 2002 Jun;36(6):1019-27
79.	Levin 2011	Interwencja	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Clin Ther. 2011 Jul;33(7):841-50.
80.	Lipska 2018	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300). Wyniki pacjentów hospitalizowanych, leczonych Gla lub insuliną detemir przedstawiono łącznie.	JAMA. 2018 Jul 3;320(1):53-62.
81.	Machado-Alba 2016	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Int J Clin Pract. 2016 Dec;70(12):996-1002.
82.	Maes 2021	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	J Pharm Pract. 2021 Apr;34(2):183-189.
83.	McAdam-Marx 2010	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2010 Jan;12(1):54-64
84.	Miao 2013	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Patient Prefer Adherence. 2013 Sep 19;7:951-60
85.	Mishriky 2017	Interwencja	Brak informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300). Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstrakty konferencyjnego.	Diabetes. 2017;66:A252
86.	Monami 2008	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Res Clin Pract. 2008 Aug;81(2):184-9
87.	Peterson 2006	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono Gla-300.	Current Medical Research and Opinion. 2006;22:2613-2619
88.	Pichon-Riviere 2015	Interwencja	Badanie przekrojowe, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Int J Health Policy Manag. 2015 Apr 10;4(7):475-80.
89.	Pollock 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Curr Diabetes Rev. 2011 Jan;7(1):61-74

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
90.	Pontioli 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2011 Nov;13(11):1008-19.
91.	Pontioli 2012	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2012 May;14(5):433-46.
92.	Prentice 2015	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Am J Manag Care. 2015 Mar 1;21(3):e235-43.
93.	Price 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	BMJ Open. 2015;5(3):e006341
94.	Rados 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Diabetes Res Clin Pract. 2021 Mar;173:108688.
95.	Rhoads 2011	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2011 Aug;13(8):711-7.
96.	Rosenstock 2005	Interwencja	Analiza zbiorcza dla badań, w których oceniano Gla-100.	Diabetes Care. 2005 Apr;28(4):950-5
97.	Rys 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Int J Clin Pract. 2014 Mar;68(3):304-13
98.	Rys 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Acta Diabetol. 2015 Aug;52(4):649-62.
99.	Sehgal 2015	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Ther. 2015 Mar;6(1):49-60.
100.	Sharplin 2009	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Cardiovasc Diabetol. 2009 Jan 19;8:3
101.	Sharplin 2009	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Cardiovasc Diabetol. 2009 Feb 16;8:9
102.	Shu 2018	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Metab Res Rev. 2018 May;34(4):e2977.
103.	Siegmund 2007	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Jun;115(6):349-53
104.	Singh 2009	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	CMAJ. 2009 Feb 17;180(4):385-97

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
105.	Strandberg 2016	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0151910.
106.	Stroup 2004	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Pharmacotherapy. 2004 Jun;24(6):736-42
107.	Sun 2007	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Curr Med Res Opin. 2007 Dec;23(12):3017-23
108.	Sun 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Technol Ther. 2018 Sep;20(9):622-627.
109.	Suzuki 2012	Interwencja	Zmiana interwencji na Gla, nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Tokai J Exp Clin Med. 2012 Jul 20;37(2):35-40.
110.	Takahashi 2015	Interwencja	Brak informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300). Brak porównania ze zdefiniowanym komparatorem.	Diabetology international. 2015;6:33-38
111.	Tanwani 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	American Journal Geriatric Pharmacotherapy. 2011;9:24-36
112.	Tentolouris 2013	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	Diabetol Metab Syndr. 2013 Aug 5;5:43
113.	Van Avendonk 2009	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009;11:415-432
114.	Wallia 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	JAMA - Journal of the American Medical Association. 2014;311:2315-2325
115.	Wang 2003	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Clin Ther. 2003 Jun;25(6):1541-77
116.	Wang 2013	Interwencja	Badanie RWD, w którym oceniano Gla-100.	BMJ Open. 2013 Apr 30;3(4):e002348
117.	Wang 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetic Medicine. 2015;32:585-594
118.	Warren 2004	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym szukano badań dla Gla-100.	Health Technol Assess. 2004 Nov;8(45):1-57
119.	Waugh 2010	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Health Technol Assess. 2010 Jul;14(36):1-248
120.	Yale 2017	Interwencja	W badaniu porównywano różne schematy miareczkowania Gla-300.	Can J Diabetes. 2017 Oct;41(5):478-484.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
121.	Zeng 2021	Interwencja	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300). Wyniki pacjentów leczonych insulina glargine lub detemir przedstawiono łącznie.	Diabetes Therapy. 2021;12:931-941
122.	Zhang 2017	Interwencja	Badanie RWD, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Technol Ther. 2017 Nov;19(11):675-684.
123.	Zhang 2020	Interwencja	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją, w którym nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Diabetes Obes Metab. 2020 Aug;22(8):1436-1442.
124.	Abitbol 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes. 2018;67:A278
125.	Anderson 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyniki pacjentów leczonych Gla-100 lub insuliną detemir zostały przedstawione łącznie.	J Diabetes Complications. 2021 Apr;35(4):107831
126.	Bailey 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Endocrine Practice. 2019;25:34A
127.	Bailey 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2019 Jul;21(7):1596-1605
128.	Bailey 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2019 Nov;21(11):2384-2393
129.	Bailey 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyniki pacjentów leczonych Gla-100 lub insuliną detemir zostały przedstawione łącznie.	Diabetes Spectr. 2021 Nov;34(4):407-418
130.	Battelino 2021	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2021;23:20-30
131.	Berria 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetologia. 2018;61:S443-S444
132.	Bigot 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes. 2019;68:(Supplement 1):2323-PUB
133.	Blair 2016	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Drugs. 2016 Mar;76(3):363-74
134.	Blonde 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2021 Aug;23(8):1713-1721

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
135.	Bosnyak Z 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of diabetes investigation. 2018;9:83-84
136.	Chan 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Diabetes Investigation. 2018;9:123
137.	Cheng 2020	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2020 Nov;11(11):2555-2593
138.	Clements 2016	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Am J Health Syst Pharm. 2016 Mar 15;73(6):359-66
139.	Dailey 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Endocrinol Diabetes Metab. 2018 Sep 21;1(4):e00035
140.	Díez-Fernández 2019	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Acta Diabetol. 2019 Mar;56(3):355-364
141.	Duque 2020	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetologia. 2020;63:S320
142.	Duque 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Adv Ther. 2021 Jul;38(7):3857-3871
143.	Escalada 2018	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Value in health. 2018;21:S120
144.	Escalada 2020	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Adv Ther. 2020 Sep;37(9):3863-3877.
145.	EUCTR2015-001831-18-ES 2015	Komparator	Wpis do rejestru dla pragmatycznego badania klinicznego z randomizacją, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001831-18-ES . 2015
146.	Frias 2019	Komparator	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (ACHIEVE) opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyniki pacjentów leczonych Gla-100 lub insuliną detemir zostały przedstawione łącznie.	Diabetes. 2019;68:(Supplement_1):128-LB
147.	Goldman 2015	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Ann Pharmacother. 2015 Oct;49(10):1153-61
148.	Goldman 2016	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Pharmacy Technology. 2016;32:260-268
149.	Gray 2020	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2020;26:S36

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
150.	Gupta 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Adv Ther. 2018 Jan;35(1):43-55.
151.	Hodgson 2018	Komparator	Badanie RWD, w którym oceniano zmianę terapii na Gla-300 z innej BI. Ankieta wśród lekarzy.	Diabetic Medicine. 2018;35:205
152.	Holmes 2019	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2019 Apr;21(4):984-992
153.	Ito 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	J Drug Assess. 2018 Sep 5;7(1):54-60.
154.	Iwamoto 2022	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Endocr J. 2022 Jul 28;69(7):763-771
155.	JPRN-UMIN00002512 2 2017	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025122 . 2017
156.	Kamenov 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2021 Mar;12(3):913-930.
157.	Koivisto 2011	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2011 Dec;13(12):1149-57
158.	Lajara 2017	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Curr Med Res Opin. 2017 Jun;33(6):1045-1055
159.	Lau 2017	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 Jun 30;10:273-284
160.	Lee 2016	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Value in Health. 2016;19:A681
161.	Madenidou 2018	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Ann Intern Med. 2018 Aug 7;169(3):165-174
162.	Mauricio 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2021 Mar;23(3):838-843
163.	Meneghini 2020	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyniki pacjentów leczonych Gla-100 lub insuliną detemir zostały przedstawione łącznie.	Diabetes Obes Metab. 2020 Nov;22(11):1995-2003
164.	Meneghini 2020	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyniki pacjentów leczonych Gla-100 lub insuliną detemir zostały przedstawione łącznie.	Diabetes Obes Metab. 2020 Nov;22(11):2004-2012
165.	Meneghini L 2018	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes technology & therapeutics. 2018;20:A45-A46

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
166.	Meneghini L 2020	Komparator	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes. 2020;69(Supplement_1):1038-P
167.	Meneghini L 2020	Komparator	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetologia. 2020;63:S324
168.	Murata 2019	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Intern Med. 2019 Oct 15;58(20):2943-2948.
169.	Nakanishi 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Intern Med. 2018;57(10):1381-1389
170.	Nakanishi 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2021 Jul;12(7):1849-1860
171.	NCT02451137 2015	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyniki pacjentów leczonych Gla-100 lub insuliną detemir zostały przedstawione łącznie.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451137 7. 2015
172.	NCT02846233 2016	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846233 3. 2016
173.	Oster 2016	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Postgrad Med. 2016 Nov;128(8):731-739
174.	Pearson 2018	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2018;9:113-121
175.	Pettus 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes. 2018;67:A597-A598
176.	Pettus 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2019 Apr;10(2):617-633
177.	Preblick 2017	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2017;23:S42
178.	Pscherer 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes. 2018;67:A597
179.	Ragonese 2020	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2020 Oct;11(10):2283-2298.
180.	Ramakrishnan 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2021;58:79-81
181.	Rosselli 2015	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	J Pharm Technol. 2015 Oct;31(5):234-242
182.	Roussel 2020	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2020 Aug;11(8):1861-1872

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
183.	Seufert 2022	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2022 Jan;24(1):72-81.
184.	Strojek 2010	Komparator	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2010 Oct;12(10):916-22
185.	Sugiyama 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Heliyon. 2019 Feb 21;5(2):e01257
186.	Sullivan 2022	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Endocrinol Diabetes Metab. 2022 Jan;5(1):e00306
187.	Tong 2016	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2016;22:S34
188.	van Mark 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Adv Ther. 2019 Jul;36(7):1628-1641
189.	Vargas-Uricoechea Hernando 2018	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	J Diabetes Res. 2018 Feb 12;2018:2052101
190.	Wang 2016	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Dec 2;9:425-441
191.	Wang 2017	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Endocrine Practice. 2017;23:40A
192.	Wiesli 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2018 Dec;9(6):2325-2334
193.	Wolnik 2020	Komparator	Badanie RWD, w którym oceniano zmianę terapii na Gla-300 z innej BI.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2020;22:A90-A91
194.	Wolnik 2022	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Ther. 2022 Feb;13(2):301-310.
195.	Woo 2017	Komparator	Przegląd systematyczny, w którym nie porównywano Gla-300 ze zdefiniowanymi komparatorami.	Clin Ther. 2017 Aug;39(8S2):S12-S33
196.	Wright 2021	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes. 2021;70:(Supplement_1):103-LB
197.	Wright 2022	Komparator	Badanie RWD, w ramieniu komparatora stosowano różne rodzaje BI, wyniki przedstawiono łącznie.	J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jun;28(6):592-603
198.	Wu 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2019;28:416-417
199.	Ye 2016	Komparator	Badanie RWD, w którym oceniano zmianę terapii na Gla-300 z innej BI.	Diabetes. 2016;65:A243

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
200.	Ye 2016	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2016;22:S53
201.	Ye F 2017	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of managed care and specialty pharmacy. Conference: AMCP managed care and specialty pharmacy annual meeting 2017. United states. 2017;23:S41
202.	Zhang 2017	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of General Internal Medicine. 2017;32:S242
203.	Zhou 2017	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2017;23:S36-S37
204.	Zhou 2018	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Diabetes Obes Metab. 2018 May;20(5):1293-1297.
205.	Zhou 2019	Komparator	Badanie RWD, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Endocrinol Diabetes Metab. 2019 Jun 14;2(3):e00073
206.	Bhattacharya 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych wyn ków istotnych dla analizy.	International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2015;35:S576-S577
207.	Bolli 2020	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania EDITION 3, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Obes Metab. 2020 Sep;22(9):1664-1669
208.	Brod 2007	Punkty końcowe	Analiza dot. badania INITIATE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Health Qual Life Outcomes. 2007 Feb 7;5:8
209.	Buse 2011	Metodyka	Analiza dot. badania DURABLE, przedstawiono wyniki po 24 mies. obserwacji wyłącznie u pacjentów odpowiadających na leczenie	Diabetes Care. 2011 Feb;34(2):249-55
210.	Davidson 2013	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Ethn Dis. 2013 Autumn;23(4):393-400
211.	Fonseca 2004	Punkty końcowe	Analiza dot. badania Rosenstock 2011, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Am J Med Sci. 2004 Nov;328(5):274-80
212.	Fritsche 2013	Punkty końcowe	Analiza dot. badania GINGER, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Eur Endocrinol. 2013 Mar;9(1):1-3
213.	Gross 2016	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania Tinahones 2014, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Curr Med Res Opin. 2016 Jun;32(6):1109-16
214.	Hardin 2013	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	J Diabetes Sci Technol. 2013 Mar 1;7(2):420-30
215.	Hayes RP 2010	Punkty końcowe	Brak dodatkowych wyn ków istotnych dla analizy (ocena zdolności pacjenta do stosowania insuliny z wykorzystaniem kwestionariusza).	Diabetes. 2010: 2000-P

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
216.	Herman 2011	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Endocr Pract. 2011 Jul-Aug;17(4):563-7
217.	Home 2009	Punkty końcowe	Brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetologia. 2009 Dec;52(12):2499-506
218.	Janka 2007	Punkty końcowe	Analiza dot. badania Janka 2005, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	J Am Geriatr Soc. 2007 Feb;55(2):182-8
219.	Jeong 2017	Punkty końcowe	Analiza dot. badania Tinahones 2014, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	J Diabetes. 2017 Apr;9(4):396-404
220.	Ji 2016	Punkty końcowe	Analiza dot. badania PARADIGM, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Aug 9;9:243-9
221.	Ji 2021	Punkty końcowe	Analiza dot. badań EDITION JP 2, AP, 3, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jun;176:108848
222.	Jia 2018	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Res Clin Pract. 2018 Jan;135:134-142
223.	Jovanović 2014	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Aging Clin Exp Res. 2014 Apr;26(2):115-21
224.	Kalra 2010	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania Strojek 2009, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Res Clin Pract. 2010 Jun;88(3):282-8
225.	Kautzky-Willer 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Obes Metab. 2015 Jun;17(6):533-540
226.	Kovatchev 2020	Punkty końcowe	Analiza dot. badań EDITION 2,3, SENIOR, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Ther. 2020 Jun;11(6):1293-1302
227.	Kovatchev B 2017	Punkty końcowe	Analiza dot. badań EDITION 2,3, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes technology & therapeutics. 2017;Conference: 10th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, ATTD 2017. France. 19:A104
228.	Lee 2010	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak wyników dla punktów końcowych, zdefiniowanych w kryteriach włączenia.	Diabetes Res Clin Pract. 2010 Aug;89(2):157-66
229.	Lingvay 2017	Punkty końcowe	Analiza dot. badań EDITION 2,3, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Technol Ther. 2017 May;19(5):315-322
230.	Linn 2008	Punkty końcowe	Ocena metabolizmu glukozy po przyjęciu insuliny w ściśle kontrolowanych warunkach.	J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3839-46
231.	Moses 2008	Punkty końcowe	Analiza dot. badania INITIATE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabet Med. 2008 Feb;25(2):200-5
232.	Raskin 2007	Punkty końcowe	Analiza dot. badania INITIATE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Eur J Intern Med. 2007 Jan;18(1):56-62
233.	Rojas 2016	Punkty końcowe	Analiza dot. badania Tinahones 2014, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetol Metab Syndr. 2016 Sep 17;8:69

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
234.	Rosenstock 2012	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes. 2012;61:A253-A254
235.	Roussel 2018	Punkty końcowe	Analiza dot. badań EDITION 1,2, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20(2):448-452
236.	Roussel 2018	Punkty końcowe	Metaanaliza badań EDITION, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Metab. 2018 Nov;44(5):402-409
237.	Scheen 2015	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Metab. 2015 Jun;41(3):216-22
238.	Scheen 2017	Punkty końcowe	Analiza dot. badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Metab. 2017 Feb;43(1):69-78
239.	Shi 2017	Punkty końcowe	Analiza dot. badania NCT00110370, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Ther. 2017 Aug;8(4):915-928
240.	Terauchi 2018	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania EDITION JP 2, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Obes Metab. 2018 Nov;20(11):2541-2550
241.	Tinahones FJ 2013	Punkty końcowe	Analiza dot. badania NCT01175824, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetologia. 2013;56:S412
242.	Vähätalo 2014	Punkty końcowe	Analiza dot. badania LANMET, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Acta Diabetol. 2014 Apr;51(2):233-8
243.	Wolffenbuttel 2009	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania DURABLE, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabet Med. 2009 Nov;26(11):1147-55
244.	Bailey 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Endocrine Practice. 2018;24:973-981
245.	Bolli 2019	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 2, 3 i JP 2, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):402-407
246.	Bonadonna 2021	Metodyka	Analiza zbiorcza badań nieporównawczych.	Diabetes Ther. 2021 Apr;12(4):1073-1097
247.	Bonadonna 2019	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Obes Metab. 2019 Mar;21(3):715-719
248.	Bonadonna 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1 i 2.	Diabetes Res Clin Pract. 2018 Aug;142:19-25
249.	Cao 2017	Metodyka	Czas trwania badania 16 tyg.	J Diabetes. 2017 May;9(5):502-509

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
250.	Chan 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Diabetes Metab Res Rev. 2009 Mar;25(3):224-31
251.	Chawla 2020	Metodyka	Badanie RWD nieporównawcze.	Endocrine Practice. 2020;26:153
252.	Choudhary 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetologia. EASD 2016 59 (Suppl 1): S6, 10
253.	Danne 2019	Metodyka	Badanie RWD nieporównawcze, przedstawiono dane pacjentów leczonych Gla-300 lub insuliną degludec łącznie.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2019;21:A130-A131
254.	Davidson 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza badań dla komparatora.	Endocr Pract. 2010 Sep-Oct;16(5):818-28
255.	De Mattia 2009	Metodyka	Badanie cross-over, wyniki bez podziału na okresy obserwacji.	Acta Diabetol. 2009 Mar;46(1):67-73
256.	EUCTR2009-010913-59-DE 2009	Metodyka	Wpis do rejestru dla badania cross-over.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010913-59-DE . 2009
257.	EUCTR2009-010913-59 2017	Metodyka	Wpis do rejestru dla badania cross-over.	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010913-59/results . 2017
258.	Festa 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	J Diabetes Complications. 2017 Jun;31(6):1047-1052
259.	Franco DR 2020	Metodyka	Czas trwania badania 12 tyg.	Diabetes. 2020;69:(Supplement_1):114-LB
260.	Forst 2010	Metodyka	Czas trwania badania 12 tyg.	Diabetes Obes Metab. 2010 May;12(5):437-41
261.	Galstyan 2020	Metodyka	Badanie obserwacyjne nieporównawcze.	Diabetes. 2020;69:(Suppl 1):1028-P
262.	Galstyan 2021	Metodyka	Badanie obserwacyjne nieporównawcze.	Diabetes. 2021;70:(Suppl 1):194-OR
263.	Goh 2018	Metodyka	Badanie RWD nieporównawcze, przedstawiono dane pacjentów leczonych Gla-300 lub insuliną degludec łącznie.	Irish Journal of Medical Science. 2018;187:S203
264.	Gourdy P 2020	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes therapy. 2020;11:147-159
265.	Hanefeld 2010	Metodyka	Analiza wyodrębnionej grupy pacjentów z badania ORIGIN.	Diabet Med. 2010 Feb;27(2):175-80
266.	Harris 2022	Metodyka	Badanie opisujące hipotetyczne przypadki.	Diabetes Ther. 2022 May;13(5):913-930
267.	Hidvegi 2018	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes. 2018;67:A277
268.	Hirsch 2009	Metodyka	Analiza post hoc 3 badań, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Endocr Pract. 2009 May-Jun;15(4):343-8
269.	Horvath 2007	Metodyka	Protokół do opracowania wtórnego, które nie spełniło kryteriów włączenia do analizy.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue1. Art. No.: CD005613
270.	Iuchi 2017	Metodyka	Badanie cross-over, czas trwania pierwszego okresu obserwacji 4 tyg.	Diabetes Technol Ther. 2017 Aug;19(8):457-462

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
271.	Jacober 2006	Metodyka	Badanie cross-over, czas trwania pierwszego okresu obserwacji 17 tyg.	Diabetes Obes Metab. 2006 Jul;8(4):448-55
272.	Javier Escalada 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Obes Metab. 2018 Dec;20(12):2860-2868
273.	Jeandier N 2014	Metodyka	Porównanie różnych schematów dawkowania Gla-300.	Diabetologia. 2014;57:S393-S394
274.	Ji 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION JP2, 3 i AP, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetologia. 2020;63:S331-S332
275.	JPRN-UMIN00002048 6 2016	Metodyka	Okres interwencji 4 tyg.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000020486 . 2016
276.	JPRN-UMIN00002209 4 2016	Metodyka	Okres obserwacji 2 dni.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000022094 . 2016
277.	JPRN-UMIN00002384 2 2016	Metodyka	Badanie nierandomizowane, typu pre-post, brak porównania ze zdefiniowanym komparatorem.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000023842 . 2016
278.	JPRN-UMIN00002412 2 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000024122 . 2016
279.	Khan 2021	Metodyka	Badanie obserwacyjne nieporównawcze.	Diabetes. 2021;70:(Suppl 1):745-P
280.	Kvapil M 2018	Metodyka	Analiza porównawcza różnych metod dostosowywania dawkowania insuliny.	Diabetes. 2018;Conference: 78th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA 2018. United States. 67:A277
281.	Lee 2012	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	J Am Geriatr Soc. 2012 Jan;60(1):51-9
282.	Lee PG 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes. 2009;58:576-P
283.	Lee PG 2009	Metodyka	Analiza zbiorcza, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetologia. 2009;52:S382
284.	Malone 2004	Metodyka	Badanie cross-over, czas trwania pierwszego okresu obserwacji 12 tyg.	Clin Ther. 2004 Dec;26(12):2034-44
285.	Malone 2005	Metodyka	Badanie cross-over, czas trwania pierwszego okresu obserwacji 16 tyg.	Diabet Med. 2005 Apr;22(4):374-81
286.	Mauricio 2019	Metodyka	Brak punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia.	Diabetes. 2019;68:(Suppl 1):135-LB
287.	Mauricio D 2020	Metodyka	Brak punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia.	Diabetes technology & therapeutics. 2020;22:A91

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
288.	McGill 2013	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Diabetes Res Clin Pract. 2013 Dec;102(3):167-74
289.	Melzer Cohen 2020	Metodyka	Badanie RWD nieporównawcze.	Endocrinology, Diabetes and Metabolism. 2020;3:e00124
290.	Meneghini 2015	Metodyka	Nalożenie miar efektywności z rzeczywistej praktyki klinicznej w oparciu o wytyczne ADA i HEDIS na dane z badania EDITION 3.	Endocrine reviews. Conference: 97th annual meeting and expo of the endocrine society, ENDO 2015. United states. Conference start: 20150305. Conference end: 20150308. 2015;36:THR-660
291.	Mitra 2020	Metodyka	Badanie RWD nieporównawcze.	Clinical Diabetology. 2020;9:128-133
292.	Munshi 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 2,3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Endocr Pract. 2018 Feb;24(2):143-149
293.	NCT02915250 2016	Metodyka	Wpis do rejestru dla badania cross-over (12 tyg.).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02915250 0. 2016
294.	O konomou 2014	Metodyka	Czas trwania badania 17 tyg.	Cardiovasc Diabetol. 2014 Oct 11;13:137
295.	Owens 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Diabetes Res Clin Pract. 2017 Feb;124:57-65
296.	Pandya 2013	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Drugs Aging. 2013 Jun;30(6):429-38
297.	Polonsky 2014	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Diabetes Obes Metab. 2014 Mar;16(3):255-61
298.	Porcellati 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(5):e6022
299.	Rabasa-Lhoret 2014	Metodyka	Porównanie różnych schematów dawkowania Gla-300.	Canadian journal of diabetes. 2014;38:S53
300.	Riddle 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Metab. 2018 Sep;44(4):333-340
301.	Riddle 2016	Metodyka	Analiza dodatkowa wyodrębnionej grupy pacjentów z badań EDITION 1 i 2, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Technol Ther. 2016 Apr;18(4):252-7
302.	Riddle 2015	Metodyka	Porównanie różnych schematów dawkowania Gla-300.	Diabetes technology & therapeutics. 2015;17:A102-A103
303.	Riddle 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes. 2015;64:A263
304.	Riddle 2014	Metodyka	Porównanie różnych schematów dawkowania Gla-300.	Diabetes. 2014;63:A235

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
305.	Ritzel 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):541-548
306.	Ritzel 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:A118
307.	Ritzel 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetologia. 2015;58:S472
308.	Ritzel 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67
309.	Roach 2006	Metodyka	Badanie cross-over, wyniki bez podziału na okresy obserwacji.	Diabet Med. 2006 Jul;23(7):743-9
310.	Roskamp 2003	Metodyka	Czas trwania badania 4 tyg.	Diabet Med. 2003 Jul;20(7):545-51
311.	Sakharova 2012	Metodyka	Badanie cross-over, czas trwania pierwszego okresu obserwacji 12 tyg.	J Diabetes Complications. 2012 Jul-Aug;26(4):333-8
312.	Sarwat 2010	Metodyka	Analiza zbiorcza badań.	Diabet Med. 2010 May;27(5):589-92
313.	Schiel 2007	Metodyka	Czas trwania badania 16 tyg.	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Nov;115(10):627-33
314.	Sethi 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes. 2021;70:(Suppl 1):737-P
315.	Sethi 2022	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2022;24:A101-A102
316.	Seufert 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes. 2017;66:A269
317.	Seufert 2018	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Suppl 1):27 A398
318.	Seufert 2018	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes. 2018;67:A267-A268
319.	Seufert 2018	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetologia. 2018;61:S441
320.	Shao 2022	Metodyka	Badanie symulacyjne.	Diabetes Research and Clinical Practice. 2022;185S(2022):109615
321.	Sieber 2020	Metodyka	Badanie symulacyjne.	J Diabetes Sci Technol. 2020 Sep;14(5):898-907
322.	Stella 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE)	Diabetologia. 2015;58:S473
323.	Takeishi 2018	Metodyka	Okres obserwacji 2 dni.	J Diabetes Investig. 2018 Jan;9(1):91-99

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
324.	Takeishi S 2017	Metodyka	Okres obserwacji 2 dni.	Diabetes. 2017;66:A250
325.	Tamemoto 2007	Metodyka	Badanie nierandomizowane, nieporównawcze.	Diabetes Technol Ther. 2007 Jun;9(3):246-53
326.	Testa 2012	Metodyka	Badanie cross-over, czas trwania pierwszego okresu obserwacji 12 tyg.	J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):3504-14
327.	Tirosh 2021	Metodyka	Badanie obserwacyjne nieporównawcze.	Diabetes. 2021;70:(Suppl 1):743-P
328.	Twigg 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Ther. 2018 Oct;9(5):2043-2053
329.	Verhaegen 2019	Metodyka	Badanie jednoramienne.	Diabetes. 2019;68:(Suppl 1):2327-PUB
330.	Wang 2007	Metodyka	Czas trwania badania 12 tyg.	Diabetes Res Clin Pract. 2007 Apr;76(1):30-6
331.	Wieringa 2018	Metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono dane tylko dla Gla-300.	Diabetes. 2018;67:A228
332.	Wolnik 2020	Metodyka	Badanie jednoramienne.	J Diabetes Res. 2020 Apr 8;2020:8751348
333.	Wolnik 2021	Metodyka	Analiza post hoc do badania jednoramiennego.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2021;23:A92
334.	Yale 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 1, 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	Diabetes Metab. 2020 Apr;46(2):110-118
335.	Yale 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza badań EDITION 2 i 3, brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim (wynik podany łącznie dla populacji TN i TE).	PLoS One. 2018 Jan 25;13(1):e0190579
336.	Yale 2017	Metodyka	Analiza porównawcza różnych metod dostosowywania dawkowania insuliny, opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes technology and therapeutics. Conference: 10th international conference on advanced technologies and treatments for diabetes, ATTD 2017. France. 2017;19:A114
337.	Yale 2016	Metodyka	Analiza porównawcza różnych metod dostosowywania dawkowania insuliny, opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2016;59:S440
338.	Yang 2019	Metodyka	Badanie jednoramienne.	International Journal of Clinical Pharmacy. 2019;41:310
339.	Zhou 2015	Metodyka	Czas trwania badania 12 tyg.	Diabetes Metab Res Rev. 2015 Oct;31(7):725-33

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
340.	Zhou 2016	Metodyka	Czas trwania badania 12 tyg.	Journal of diabetes investigation. Conference: 7th scientific meeting of the asian association for the study of diabetes and the annual scientific meeting of the hong kong society of endocrinology metabolism and reproduction. Hong kong china. Conference start: 20151121. Conference end: 20151122. Conference publication: 2016;7:17
341.	Anderson 2016	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	J Fam Pract. 2016 Oct;65(10 Suppl):S23-S28.
342.	Angelini 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 2,3.	Italian Journal of Medicine. 2018;12:22-23
343.	Aschner P 2013	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, do badania GALAPAGOS, brak wyników istotnych dla analizy.	Diabetes. 2013;62:A241-A242
344.	Bajaj HS 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 3.	Canadian journal of diabetes.. 2014;38:S6-S7
345.	Banerji 2010	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2010;53:S389
346.	Barbieri DE 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania Tinahones 2014.	Diabetology & metabolic syndrome. 2015;7:28
347.	Bergental RM 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 2.	Diabetes technology & therapeutics. 2014;16:A28-A29
348.	Bi 2018	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny dla Gla-100, opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2018;34:17-18
349.	Bolli 2012	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2012;61:A265
350.	Bolli 2012	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2012;55:S385
351.	Bolli 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes. 2017;66:A258
352.	Bolli 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 2,3, JP 2.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2017;19:A114-A115
353.	Bolli GB 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 3.	Diabetes. 2014;63:A19
354.	Bolli GB 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 1.	Diabetes technology & therapeutics. 2014;16:A89
355.	Bolli GB 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 3.	Diabetologia. 2014;57:S387-S388
356.	Bolli GB 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 3.	Diabetic medicine. 2015;32:78

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
357.	Bonadonna 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:A31
358.	Bonadonna 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes. 2016;65:A239
359.	Bonadonna 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Supp 1):27; A201
360.	Bonnemaire M 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, porównanie badań TAKE CONTROL, INNOVATE, AUTOMATIX w zakresie różnych schematów miareczkowania insuliny.	Diabetologia. 2018;61:S406
361.	Bonnemaire M 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, porównanie badań TAKE CONTROL, AT.LANTUS, ATLAS w zakresie różnych schematów miareczkowania insuliny.	Journal of diabetes investigation. 2018;9:118
362.	Breton M 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 2.	Diabetes technology and therapeutics. Conference: 10th international conference on advanced technologies and treatments for diabetes, ATTD 2017. France. 2017;19:A115
363.	ChiCTR1800020301 2018	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=ChiCTR1800020301 . 2018
364.	Choudhary 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2017;19:A112
365.	CTRI/2015/08/006139 2015	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=CTRI/2015/08/006139 . 2015
366.	Currie 2009	Typ publ kacji	List do edytora	Diabetologia. 2009 Oct;52(10):2234-5; author reply 2236-9.
367.	Czupryniak 2016	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Clinical Diabetology. 2016;5:203-207
368.	Dailey 2011	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny	Diabetologia. 2011;54:S262
369.	Dailey 2015	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Diabetes Obes Metab. 2015 Dec;17(12):1107-14
370.	Dashora 2016	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2016;16:10-15
371.	Davari 2017	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Value in Health. 2017;20:A474
372.	Davies M 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, porównanie badań TAKE CONTROL, AT.LANTUS, ATLAS w zakresie różnych schematów miareczkowania insuliny.	Diabetologia. 2018;61:S405
373.	Davies MJ 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, porównanie badań TAKE CONTROL, AT.LANTUS, ATLAS w zakresie różnych schematów miareczkowania insuliny.	Diabetes. 2018;67:A277

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
374.	de Galan 2016	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Patient Prefer Adherence. 2016 Oct 17;10:2097-2106
375.	Dungan 2010	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania DURABLE, istotnych dla analizy.	Diabetes. 2010;733-P
376.	Engler 2018	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2018;61:S409-S410
377.	Escalada 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes. 2016;65:A18
378.	Escalada 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2017;19:A116
379.	Eskesen 2006	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Journal of Family Practice. 2006;55:1001-1003
380.	Esposito 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Expert Opinion on Biological Therapy. 2012;12:209-221
381.	EUCTR2005-003824-21-GB 2007	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003824-21-GB . 2007
382.	Festa 2015	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2015;64:A107
383.	Franek E 2009	Typ publ kacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2009;52:S93
384.	Freemantle 2016	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2016;65:A566
385.	Fritsche 2009	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania GINGER, istotnych dla analizy.	Diabetes. 2009;58:2087-PO
386.	Fritsche 2010	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania GINGER, istotnych dla analizy.	Diabetologia. 2010;53:S232
387.	Gallegos Aragon 2019	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Cardiol Rev. 2019 Sep/Oct;27(5):260-266
388.	Ghosh 2020	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	World J Diabetes. 2020 Apr 15;11(4):100-114
389.	Giugliano 2012	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetologia. 2012;55:S386
390.	Goldenberg 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 2.	Canadian journal of diabetes. 2014;38:S5
391.	Grant 2016	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Home Healthc Now. 2016 Mar;34(3):156-7
392.	Gross 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;106:S115-S116
393.	Harris 2020	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2020;69:(Supplement_1):2192-PUB

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
394.	Harris 2020	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza badań RWD i RCT dla Gla-300 opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2020;63:S331
395.	Harris 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania SENIOR, wyn ki podane łącznie dla populacji TN i TE.	Diabetes technology & therapeutics. 2018;20:A136
396.	Herbrand 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetologia. 2018;61:S401-S402
397.	Home 2009	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2009;52:S359
398.	Home 2009	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetic Medicine. 2009;26:24
399.	Home PD 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyn ków do badania EDITION 1.	Diabetic medicine. 2014;31:61
400.	Home PD 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyn ków do badania EDITION 2.	Diabetic medicine. 2015;32:78-79
401.	Home PD 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyn ków do badania EDITION 1.	Diabetic medicine. 2015;32:78
402.	Hou 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyn ków do badania DURABLE.	Diabetes/metabolism research and reviews. 2015;31:15
403.	Hramiak 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Canadian Journal of Diabetes. 2014;38:S8
404.	Hsia 2010	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny	Journal of Investigative Medicine. 2010;58:252
405.	Hsia 2010	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny	Journal of Investigative Medicine. 2010;58:136
406.	Ilag 2009	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Canadian Journal of Diabetes. 2009;33:295
407.	Ilag 2009	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetologia. 2009;52:S379-S380
408.	Ji 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania ORBIT, wykluczonego ze względu na brak informacji nt. rodzaju stosowanej insuliny.	Diabetes. 2016;65:A245
409.	Jovanovic 2011	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyn ków do badania DURABLE.	Diabetologia. 2011;54:S428
410.	JPRN-UMIN00008884 2012	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN00008884 . 2012
411.	JPRN-UMIN000019353 2015	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000019353 . 2015

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
412.	JPRN-UMIN000019354 2015	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000019354 . 2015
413.	JPRN-UMIN000023360 2016	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000023360 . 2016
414.	JPRN-UMIN000025952 2017	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000025952 . 2017
415.	JPRN-UMIN000031415 2018	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000031415 . 2018
416.	Juming 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania ORBIT, wykluczonego ze względu na brak informacji nt. rodzaju stosowanej insuliny.	Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2016;32:45
417.	Kovatchev 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 2,3, istotnych dla analizy.	Diabetologia. 2017;60:S36-S37
418.	Lamos 2016	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Ther Clin Risk Manag. 2016 Mar 9;12:389-400
419.	Leiter 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 1.	Canadian journal of diabetes. 2014;38:S8-S9
420.	Lew 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Journal of diabetes investigation. Conference: 7th scientific meeting of the asian association for the study of diabetes and the annual scientific meeting of the hong kong society of endocrinology, metabolism and reproduction. Hong kong china. Conference start: 20151121. Conference end: 20151122. Conference publication: 2016;7:29
421.	Li 2018	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny dla Gla-100, opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2018;34:20
422.	Liang S 2010	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	American Diabetes Association, 70th Scientific Sessions 2010:669-P
423.	Lili 2014	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego, brak informacji nt. rodzaju stosowanej insuliny (Gla-100 lub Gla-300).	Value Health. 2014 Nov;17(7):A741.
424.	Ling J 2020	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetes technology & therapeutics. 2020;22:A23-A24
425.	Lyon 2021	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	J Fam Pract. 2021 May;70(4):E5-E6
426.	Maiorino 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Expert Opin Biol Ther. 2014 Jun;14(6):799-808
427.	Malone 2005	Typ publ kacji	Errata do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Clinical Therapeutics. 2005;27:1112

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
428.	Megret 2019	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetes technology & therapeutics. 2019;21:A130
429.	Meneghini 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania ACHIEVE, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy.	Journal of managed care and specialty pharmacy. Conference: academy of managed care pharmacy nexus, AMCP 2018. United states. 2018;24:S18
430.	Mu 2011	Typ publ kacji	Krótki raport z badania, czas trwania 13 tyg.	Diabetes Res Clin Pract. 2011 Jan;91(1):e4-7.
431.	Mu 2021	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania BEYOND V.	Diabetes. 2021;70(Supplement_1):730-P
432.	NA 2009	Typ publ kacji	Informacja o przeprowadzonym PS (Singh 2009), który nie spełnił kryteriów włączenia do analizy.	Journal of the National Medical Association. 2009;101:822-823
433.	NCT00097877 2004	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00097877 7. 2004
434.	NCT00151697 2005	Typ publ kacji	Wpis do rejestru (badanie LANN).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00151697 7. 2005
435.	NCT00184626 2005	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00184626 6. 2005
436.	NCT00598793 2008	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00598793 3. 2008
437.	NCT00619697 2008	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00619697 7. 2008
438.	NCT00783744 2008	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00783744 4. 2008
439.	NCT02587741 2015	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587741 1. 2015
440.	NCT02967224 2016	Typ publ kacji	Wpis do rejestru (pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją Reach-Control).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02967224 4. 2016
441.	NCT02967211 2016	Typ publ kacji	Wpis do rejestru (pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją Regain-Control).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02967211 1. 2016
442.	NCT02987751 2016	Typ publ kacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987751 1. 2016
443.	O konomou 2014	Typ publ kacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Experimental and clinical endocrinology & diabetes. 2014;122:P170
444.	Owens 2014	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Value Health. 2014 Nov;17(7):A335
445.	Quansah 2018	Typ publ kacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2018;67:A475
446.	Pan 2022	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania BEYOND V.	Diabetes Research and Clinical Practice. 2022;186:IDF21-0179
447.	Pan-Wei 2010	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetes. 2010:637-P
448.	PER-078-14 2015	Typ publ kacji	Raport do badania, brak wyników.	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=PER-078-14 . 2015

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
449.	Pettus 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Diabetes Metab Res Rev. 2016 Sep;32(6):478-96
450.	Polonsky 2012	Typ publikacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2012;61:A202
451.	Raghavan 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2019;68:(Suppl 1):2332-PUB
452.	RBR-35nvj 2020	Typ publikacji	Raport do badania, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-35nvj . 2020
453.	Riddle 2011	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetologia. 2011;54:S421
454.	Riddle 2013	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 1.	Diabetologia. 2013;56:S97
455.	Riddle 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 1.	Diabetologia. 2014;57:S402
456.	Riddle 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 1.	Diabetes technology & therapeutics. 2015;17:A15
457.	Ritzel 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetologia. 2014;57:S394-S395
458.	Ritzel 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2015;17:A15-A16
459.	Ritzel 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes. 2015;64:A264
460.	Ritzel 2019	Typ publikacji	Errata do badania SENIOR, dot. błędu w stopce artykułu, w wersji online artykułu poprawiono pomyłkę	Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1604
461.	Ritzel 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes Research and Clinical Practice. 2022;186:IDF21-0686
462.	Ritzel 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 1.	Diabetologie und stoffwechsel. Conference: diabetes kongress 2015 - 50. Jahrestagung der DDG. Germany. 2015;10:P37
463.	Ritzel 2018	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania SENIOR.	Diabetes technology & therapeutics. 2018;20:A135-A136
464.	Rogoz 2009	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Value in health. 2009;12:A401
465.	Rosenstock 2011	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetes. 2011;60:A20
466.	Rosenstock 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetes. 2015;64:A110
467.	Rosenstock 2016	Typ publikacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2016;65:A249

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
468.	Rosenstock 2018	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Suppl 1):27; A241
469.	Rosenstock 2018	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Suppl 1):27; A67
470.	Roussel 2016	Typ publikacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2016;59:S441-S442
471.	Roussel 2017	Typ publikacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2017;19:A113
472.	Roussel 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2.	Diabetes. 2015;64:A261
473.	Roussel 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2.	Diabetes technology and therapeutics. Conference: 9th international conference on advanced technologies and treatments for diabetes, ATTD 2016 milan italy. Conference start: 20160203 conference end: 20160206. Conference publication: 2016;18:A117
474.	Scheen 2012	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania DURABLE, istotnych dla analizy.	Diabetologia. 2012;55:S89-S90
475.	Schreiber 2008	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Diabetes Obes Metab. 2008 Jul;10 Suppl 2:24-34
476.	Schubert 2011	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2011;54:S420
477.	Sebastian 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Dis Mon. 2022 Apr 27:101417
478.	Sethi 2013	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetologia. 2013;56:S240
479.	Silvani 2010	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetologia. 2010;53:S390
480.	Simonson 2010	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetologia. 2010;53:S422
481.	Simonson 2012	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników.	Diabetes. 2012;61:A216
482.	Stailey 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Consult Pharm. 2017 Jan 1;32(1):42-46
483.	Strojek 2009	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	Diabetes. 2009;58:546-P
484.	Sutton 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Expert Opin Biol Ther. 2014 Dec;14(12):1849-60
485.	Takeishi 2018	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak wyników.	Diabetes technology & therapeutics. 2018;20:A137
486.	Terauchi 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION JP 2.	Diabetes. 2015;64:A26

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
487.	Terauchi 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION JP 2.	Diabetologia. 2015;58:S463
488.	Terauchi 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION JP 2.	Diabetologia. 2014;57:S401
489.	Testa 2010	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetologia. 2010;53:S395
490.	Testa 2010	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.	Diabetes. 2010;2163-PO
491.	Tsapas 2016	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2016;59:S403
492.	Twigg 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes. 2015;64:A260
493.	Twigg 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:A45
494.	Umpierrez 2020	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania ACHIEVE, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy.	Diabetologia. 2020;63:S318
495.	Wang 2015	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2015;64:A26
496.	Wang 2017	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes/metabolism research and reviews. 2017;Conference: 21st Scientific Meeting of the Chinese Diabetes Society. China. 33:699221
497.	White 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Clin Diabetes. 2016 Apr;34(2):86-91
498.	Wojciechowski 2013	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2013;56:S419
499.	Wolffenbuttel 2010	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania DURABLE.	Diabetologia. 2010;53:S383
500.	Woo 2012	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	Diabetes. 2012;61:A601
501.	Yale 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes. 2015;64:A252
502.	Yale 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:A116
503.	Yale 2018	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badań EDITION 1,2,3.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Suppl 1):27; A298
504.	Yang 2012	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes. 2012;61:A622

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
505.	Yki-Jarvinen 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 2.	Diabetes technology & therapeutics. 2015;17:A103
506.	Yki-Jarvinen 2014	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 2.	Diabetologia. 2014;57:S387
507.	Zeng 2022	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetes Technology and Therapeutics. 2022;24:A104
508.	Zhang 2015	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza w formie abstraktu konferencyjnego.	Diabetologia. 2015;58:S472
509.	Zhang 2016	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania ORBIT, wykluczonego ze względu na brak informacji nt. rodzaju stosowanej insuliny.	Diabetologia. 2016;59:S442
510.	Zhou 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego ze względu na brak zdefiniowanego komparatora.	Diabetes. 2017;66:A256
511.	Zhou 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego ze względu na brak zdefiniowanego komparatora.	Endocrine Reviews. 2017;38:LB SUN 81
512.	Zhou 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego ze względu na brak zdefiniowanego komparatora.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Suppl 1):27; A255
513.	Zhou 2018	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego ze względu na brak zdefiniowanego komparatora.	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10:(Suppl 1):27; A297
514.	Ziemen 2015	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, brak dodatkowych wyników do badania EDITION 3.	Diabetologie und stoffwechsel. Conference: diabetes kongress 2015 - 50. Jahrestagung der DDG. Germany. 2015;10:P172
515.	Zisman 2011	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny	Diabetologia. 2011;54:S417
516.	EUCTR2010-019724-30-ES 2010	Język	Publikacja w języku hiszpańskim.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2010-019724-30-ES . 2010
517.	Fasching 2016	Język	Publikacja w języku niemieckim.	Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;9:26-28
518.	Potier 2019	Język	Publ kacja w języku francuskim.	Medecine des Maladies Metaboliques. 2019;13:169-179
519.	Lando 2012	Język	Publikacja w języku hiszpańskim.	Medicina (B Aires). 2012;72(3):235-42.

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań

D.1. Badania dla Gla-300

D.1.1. EDITION 1

EDITION 1 [1–4]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie fazy IIIa, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-300 z insuliną Gla-100, u osób z T2DM, stosujących BI i insulinę posiłkową.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci z T2DM;
2. Wiek ≥ 18 lat;
3. Stosowanie insuliny bazowej i posiłkowej, (w tym aktualnej terapii insuliną bazową w dawce ≥ 42 j/dobę Gla-100 lub NPH, wraz z terapią posiłkową insuliną lispro, aspart lub glulizyną z metforminą lub bez metforminy) przez ≥ 1 rok;
4. HbA_{1c} 7–10% (≥ 53 do ≤ 86 mmol/mol).

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Stosowanie ludzkiej insuliny posiłkowej, lub jakiegokolwiek gotowej mieszanki lub insuliny bazowej innej niż insulina glargine lub NPH;
2. Jakakolwiek historia proliferacji cukrzycowej lub inna niestabilna retinopatia lub klinicznie istotna choroba serca, nerek, wątroby lub inna choroba układowa;
3. Stosowanie doustnych leków przeciw cukrzycowych innych niż metformina lub iniekcyjnych leków innych niż insulina w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed wizytą przesiewową;
4. Korzystanie z pompy insulinowej w ciągu ostatnich 6 mies. przed wizytą przesiewową;
5. Rozpoczęcie stosowania nowych leków hipoglikemizujących i/lub leków zmniejszających masę ciała w ciągu ostatnich 3 mies. przed wizytą przesiewową;
6. Wywiad lub obecność znacznej retinopatii cukrzycowej lub obrzęku plamki żółtej, które mogą wymagać leczenia laserowego lub wstrzykiwania lub leczenia chirurgicznego w okresie badania;
7. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w okresie objętym badaniem;
8. Brak chęci dostosowywania interwałów wstrzyknięć przez co najmniej dwa dni w tygodniu.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c}

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z co najmniej jedną potwierdzoną i/lub ciężką nocną hipoglikemią;
- Zmiana średniej SMPG przed podaniem insuliny;
- Zmienność SMPG przed podaniem insuliny;
- Odsetek pacjentów z $HbA_{1c} < 7\%$ i $\leq 6,5\%$;
- Zmiana poziomu FPG;
- Odsetek pacjentów z FPG $\leq 6,7$ i $< 5,6$ mmol/L;
- Zmiana glikemii dobowej na podstawie w 8-punktowych profilu SMPG;
- Zmiana dziennej dawki insuliny bazowej i całkowitej dawki insuliny;
- Zmiana masy ciała;
- Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza DTSQ.

Bezpieczeństwo:

- Hipoglikemie;
- AEs;
- SAEs.

EDITION 1 [1–4]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Gla-300 + bolus ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD
Liczba pacjentów	404	403
Wiek [lata], średnia (SD)	60,1 (8,5)	59,8 (8,7)
Odsetek mężczyzn [%]	53,7	52,1
Etniczność, n(%)	Kaukaska	371 (91,8)
	Afrykańska	26 (6,4)
	Azjatycka/ Orientalna	6 (1,5)
	Inna	1 (0,2)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	106,2 (21,5)	106,4 (20,0)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	36,6 (6,8)	36,6 (6,1)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	15,6 (7,2)	16,1 (7,8)
HbA1c, średnia (SD)	%	8,15 (0,78)
	mmol/mol	65,6 (8,5)
Stężenie FPG, średnia (SD)	mmol/l	8,8 (2,9)
	mg/dl	158,3 (51,8)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	404 (100)	403 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	6,7 (4,7) ^a	6,5 (4,8) ^a
Dawka insuliny bazowej	U/kg/d (SD)	0,67 (0,26)
	U/d (SD)	70 (30,4)
Dawka insuliny posiłkowej	U/kg/d (SD)	0,54 (0,34)
	U/d (SD)	57,1 (36,5)
Całkowita dawka insuliny	U/kg/d (SD)	1,19 (0,48)
	U/d (SD)	126,3 (56,7)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla	373 (92,3)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	227 (56,2)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	

EDITION 1 [1–4]

Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD

BI: Pacjenci, którzy wcześniej stosowali Gla-100 lub NPH raz dziennie: dawka początkowa Gla-300 lub Gla-100 odpowiadała podstawowej dawce insuliny stosowanej 3 dni przed randomizacją. Dawkę miareczkowano w odstępach cotygodniowych (nie częściej niż co 3. dzień); dawkę zwiększano o 3 U jeśli SMPG >5,6 i <7,8 mmol/l, o 6 U jeśli SMPG ≥7,8 mmol/l lub zmniejszano o 3 U, jeśli odczyty SMPG wynosiły <4,4 mmol/l lub wg uznania badacza;

Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali NPH więcej niż raz dziennie: dobową dawkę BI została zmniejszona o około 20%.

Iniekcje BI podawane 1x/d wieczorem o tej samej porze przez cały okres leczenia. Dawka BI dostosowywana była 1x/tydz. (nie częściej niż co 3. dzień)

Insulina posiłkowa: Dawki insuliny podawane podczas posiłku były dostosowywane według uznania badacza po zoptymalizowaniu insuliny bazowej, ale w razie potrzeby można je było zmniejszyć wcześniej, gdy zwiększono dawkę insuliny podstawowej. Dostosowanie dawki przed posiłkiem, może opierać się na wartości SMPG po posiłku (zakres docelowy 6,7–8,9 mmol/l) lub wartości przed następnym posiłkiem lub przed snem (5,0–7,2 mmol/l).

OAD: terapia MET była kontynuowana przez cały okres badania (w dawce sprzed badania)

Schemat leczenia

Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG przed śniadaniem 4,4–5,6 mmol/l na podstawie mediany z 3 poprzednich dni				
Kointerwencje	bd				
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg. + 24 tyg. faza podstawowa badania: ≥2 tyg. skriningu + 24 tyg. interwencji, faza przedłużona: 24 tyg. interwencji, 4 tyg. okres follow-up				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA				
Randomizacja	IVRS, blokowa (wie kość bloków – 4) (stratyfikacja ze względu na wyjściowe wartości HbA1c <8,0% i ≥8,0%)				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)				
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)				
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>Faza podstawowa: 30 (7,4): 21 – na prośbę uczestnika, 9 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności, 2 – słaba zgodność z protokołem, 18 – inne)</td> <td>Faza podstawowa: 31 (7,7): 20 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności, 5 – słaba zgodność z protokołem, 17 – inne</td> </tr> <tr> <td>Faza przedłużona: 15: 8 – na prośbę uczestnika, 3 – zdarzenia niepożądane, 4 – słaba zgodność z protokołem, 8 – inne</td> <td>Faza przedłużona: 16: 7 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 3 – słaba zgodność z protokołem, 5 – inne</td> </tr> </table>	Faza podstawowa: 30 (7,4): 21 – na prośbę uczestnika, 9 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności, 2 – słaba zgodność z protokołem, 18 – inne)	Faza podstawowa: 31 (7,7): 20 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności, 5 – słaba zgodność z protokołem, 17 – inne	Faza przedłużona: 15: 8 – na prośbę uczestnika, 3 – zdarzenia niepożądane, 4 – słaba zgodność z protokołem, 8 – inne	Faza przedłużona: 16: 7 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 3 – słaba zgodność z protokołem, 5 – inne
Faza podstawowa: 30 (7,4): 21 – na prośbę uczestnika, 9 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności, 2 – słaba zgodność z protokołem, 18 – inne)	Faza podstawowa: 31 (7,7): 20 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności, 5 – słaba zgodność z protokołem, 17 – inne				
Faza przedłużona: 15: 8 – na prośbę uczestnika, 3 – zdarzenia niepożądane, 4 – słaba zgodność z protokołem, 8 – inne	Faza przedłużona: 16: 7 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 3 – słaba zgodność z protokołem, 5 – inne				
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (jeżeli pacjent przerwał leczenie przedwcześnie lub nie miał pomiaru skuteczności w 6. miesiącu, zastosowano ostatni pomiar skuteczności po punkcie wyjściowym)				
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDra wersja 16.1				
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority / superiority (jeśli non-inferiority było wykazane dla HbA1c				
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz dla których dostępny był wynik wyjściowy i co najmniej jeden wynik w okresie leczenia) Bp: mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku)				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Holandia, Kanada, Łotwa, Meksyk, Niemcy, Południowa Afryka, Rumunia, USA, Węgry)				
Sponsor badania	Sanofi				

a) Dotyczy czasu trwania leczenia BI

D.1.2. EDITION 2

EDITION 2 [5–8]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie fazy IIIa, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-300 z insuliną Gla-100, u osób z T2DM, stosujących BI (≥42 jednostki/dobę) oraz OADs.

Najważniejsze kryteria włączenia

9. T2DM trwająca ≥1 rok przed skринingiem;
10. Wiek ≥18 lat;
11. Leczenie BI przez ≥6 mies (dawka Gla lub NPH ≥42 j/dzień w skojarzeniu z OADs w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie).

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. HbA1c <7,0% lub >10% (przez ostatnie 3 mies.);
2. W ciągu 3 mies. poprzedzających badanie przyjmowanie IDet, MIX lub nowych OADs;
3. Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w okresie 2 mies. poprzedzających badanie;
4. Stosowanie RHI lub insuliny okołoposiłkowej przez >10 dni w okresie 3 mies. poprzedzających badanie;
5. Gwałtownie postępująca retinopatia cukrzycowa (wymagająca leczenia laserowego / chirurgicznego w trakcie badania);
6. Schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako konieczność stosowania dializoterapii lub przeszczepu narządu);
7. Istotna klinicznie choroba serca, wątroby lub inna choroba układowa;
8. Kobiety z zamiarem zajścia w ciążę w czasie trwania badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Zmiana HbA1c

II-rzędowe PK:

Odsetek pacjentów z co najmniej jedną potwierdzoną i/lub ciężką nocną hipoglikemią;

FPG;

Odsetek pacjentów z FPG ≤6,7 mmol/l oraz <5,6 mmol/l;

Odsetek pacjentów z HbA1c <7% oraz ≤6,5%;

SMPG (przed iniekcją, profil dobowy);

Dawka insuliny,

Zmiana masy ciała,

Satysfakcja pacjenta z leczenia na podstawie kwestionariusza DTSQ.

Bezpieczeństwo:

AEs;

Epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, potwierdzonej nocnej.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD
Liczba pacjentów	404	407
Wiek [lata], średnia (SD)	57,9 (9,1)	58,5 (9,2)
Odsetek mężczyzn [%]	46,3	45,5
Etniczność, n(%)	Kaukaska	378 (93,6)
	Afrykańska	20 (5,0)
	Azjatycka/ Orientalna	3 (0,7)
	Inna	3 (0,7)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	98,7 (22,3)	98,0 (20,8)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	34,8 (6,6)	34,8 (6,1)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	12,7 (7,1)	12,5 (7,0)
HbA1c, średnia (SD)	%	8,26 (0,9)
	mmol/mol	66,8 (9,4)
Stężenie FPG [mmol/l], średnia (SD)	8,24 (2,97)	7,89 (2,67)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	404 (100,0)	407 (100)

EDITION 2 [5–8]		
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		3,78 (3,7) 3,83 (3,3)
Dawka insuliny bazowej	j/kg/dzień (SD)	0,66 (0,2) 0,68 (0,3)
	j/dzień (SD)	64,07 (25,6) 65,69 (26,1)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla	301 (74,9) 332 (82,8)
	NPH	101 (25,1) 69 (17,2)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	pochodne SU	8 (2,0) 2 (0,5)
	DPP-4	31 (7,7) 51 (12,5)
	Biguanidy	383 (94,8) 381 (93,6)
	TZD	6 (1,5) 14 (3,4)
	Kombinacje OAD	5 (1,2) 10 (2,5)
	Inne	11 (2,7) 16 (3,9)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</p> <p>BI: U pacjentów stosujących uprzednio Gla lub NPH raz dziennie, dawka początkowa Gla-100 lub Gla-300 odpowiadała dawce sprzed badania. U pacjentów przyjmujących uprzednio NPH >1 raz dziennie, dawka początkowa Gla-100 lub Gla-300 była o ok.20% niższa w stosunku do dawki BI sprzed badania. Dawka była modyfikowana raz na tydz. w oparciu o medianę trzech samodzielnych pomiarów stężenia glukozy w surowicy (SMPG) na czczo w celu utrzymania docelowego SMPG w zakresie 4,4–5,6 mmol/l. W przypadku, gdy SMPG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >5,6 i <7,8 mmol/l dawka była zwiększana o 3 U; • ≥7,8 mmol/l dawka była zwiększana o 6 U; • <4,4 mmol/l dawka była zmniejszana o 3 U <p>OAD: kontynuowanie leczenia OAD w dawce sprzed badania (z wyjątkiem pochodnych sulfonylomocznika)</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG przed śniadaniem 4,4–5,6 mmol/l	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 + 24 tyg. Faza podstawowa: 2 tyg. skriningu, 24 tyg. leczenia, Faza przedłużona: 24 tyg. leczenia, 4 tyg. fazy follow up po okresie leczenia	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja IVRS, blokowa, ze stratyfikacją (HbA1c <8,0% i ≥8,0%)	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS	
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)	
Utrata z badania, n/N (%)	Faza podstawowa: 36 (8,9): 24 – na prośbę uczestnika, 6 – zdarzenia niepożądane, 4 – słabe przestrzeganie zaleceń, 2 – brak skuteczności, 24 – inne Faza przedłużona: 20 pacjentów: 9 – na prośbę uczestnika, 6 – zdarzenia niepożądane, 2 – słabe przestrzeganie zaleceń, 12 – inne Łącznie 12-miesięcznego okresu obserwacji nie ukończyło 22%	Faza podstawowa: 38 (9,3): 23 – na prośbę uczestnika, 4 – zdarzenia niepożądane, 4 – słabe przestrzeganie zaleceń, 30 – inne Faza przedłużona: 14 pacjentów: 5 – na prośbę uczestnika, 3 – zdarzenia niepożądane, 3 – słabe przestrzeganie zaleceń, 1 – brak skuteczności, 7 – inne Łącznie 12-miesięcznego okresu obserwacji nie ukończyło 23%

EDITION JP 2 [9–12]

- Zmiana masy ciała
- Bezpieczeństwo:**
- Pacjenci z epizodami hipoglikemii
- AE

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD
Liczba pacjentów	121	120
Wiek [lata], średnia (SD)	61,1 (10,8)	60,5 (12,0)
Odsetek mężczyzn [%]	77 (63,6)	70 (58,3)
Etniczność, n (%)	Azjatycka	
	121 (100)	120 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	67,4 (13,6)	65,9 (12,8)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	25,7 (4,0)	24,8 (3,6)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	14,0 (8,0)	13,9 (8,7)
HbA1c, średnia (SD)	%	7,99 (0,72)
	mmol/mol	63,8 (7,9)
Stężenie FPG, średnia (SD)	mmol/l	7,7 (2,1) ^a
		7,4 (1,9) ^b
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	121 (100)	120 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd	bd
Dawka insuliny bazowej	j/kg/dzień (SD)	0,25 (0,14) ^b
	j/dzień (SD)	16,8 (10,5) ^b
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla	118 (98,3) ^a
	Detemir	2 (1,7) ^a
	NPH	0 (0) ^a
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	pochodne SU	64 (52,9)
	DPP-4	51 (42,1)
	Biguanidy	70 (57,9)
	TZD	12 (9,9)
	Inhibitory α -glukozydazy	43 (35,5)
	Glinidy	11 (9,1)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia	Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD	
	<p>BI: Dawka początkowo Gla-300 i Gla-100 była równa całkowitej dawce BI na dzień przed rozpoczęciem badania (w przypadku gry pacjent stosował Gla-100 1-2x/d, insulinę detemir 1x/d lub NPH 1x/d) lub wynosiła 80% całkowitej dawki jeśli pacjent stosował insulinę NPH 2x/d. Dawka insuliny była modyfikowana raz w tygodniu (nie częściej niż co 3–4 dzień) w kierunku docelowego SMPG na czczo w zakresie 4,4–5,6 mmol/l bez hipoglikemii. Zgodnie z protokołem, zmiany w dawce miały być wielokrotnością 3 U. Zwiększenie dawki o 3 U miało miejsce, gdy SMPG >5,6 i <7,8 mmol/l oraz o 6 U, gdy SMPG \geq7,8 mmol/l. Dawkę zredukowano o 3 U, gdy SMPG \geq3,3 i <4,4 mmol/l oraz o \geq3 U, gdy SMPG</p>	

EDITION JP 2 [9–12]			
	<3,3 mmol/l lub w przypadku wystąpienia ciężkich lub nawracających objawowych epizodów hipoglikemii. OAD: kontynuacja OAD sprzed badania; dawka pochodnych sulfonilomocznika/ glinidów była dostosowywana jeśli wystąpiły ≥ 2 epizody objawowej lub ≥ 1 epizod ciężkiej hipoglikemii.		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG przed śniadaniem 4,4–5,6 mmol/l		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 + 24 tyg. Faza podstawowa: skringing, 24 tyg. leczenia, Faza przedłużona: 24 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją (HbA1c <8,0 lub $\geq 8,0$ %, przyjmowanie SU/glinid (tak/ nie))		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Faza podstawowa: 5 (4)^a: 3 – zdarzenia niepożądane, 2 – wymagane leki ratunkowe</p> <p>Faza przedłużona: 8 (7) 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności; 1 – inne; 2 – wymagane leki ratunkowe</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Faza podstawowa: 2 (2): 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności</p> <p>Faza przedłużona: 3 (3): 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – inne; 1 – wymagane leki ratunkowe</p> </td> </tr> </table>	<p>Faza podstawowa: 5 (4)^a: 3 – zdarzenia niepożądane, 2 – wymagane leki ratunkowe</p> <p>Faza przedłużona: 8 (7) 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności; 1 – inne; 2 – wymagane leki ratunkowe</p>	<p>Faza podstawowa: 2 (2): 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności</p> <p>Faza przedłużona: 3 (3): 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – inne; 1 – wymagane leki ratunkowe</p>
<p>Faza podstawowa: 5 (4)^a: 3 – zdarzenia niepożądane, 2 – wymagane leki ratunkowe</p> <p>Faza przedłużona: 8 (7) 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności; 1 – inne; 2 – wymagane leki ratunkowe</p>	<p>Faza podstawowa: 2 (2): 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności</p> <p>Faza przedłużona: 3 (3): 1 – zdarzenia niepożądane, 1 – inne; 1 – wymagane leki ratunkowe</p>		
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (W przypadku, gdy uczestnik przerwał leczenie przedwcześnie lub nie miał pomiaru skuteczności w 6. miesiącu, jako wartość skuteczności w 6. miesiącu wykorzystano ostatni pomiar w trakcie leczenia po punkcie wyjściowym)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dokonano u nich pomiaru punktu końcowego skuteczności <i>baseline</i> i ≥ 1 <i>post-baseline</i>). Bp: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)		
Sponsor badania	Sanofi		

a) N= 120
b) N= 119

D.1.4. EDITION 3

EDITION 3 [13–16]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie fazy IIIa, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-300 z insuliną Gla-100 u osób nieleczonych wcześniej insuliną z T2DM stosujących OADs.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM trwająca ≥ 1 rok; 2. Wiek ≥ 18 lat; 3. Przyjmowanie OADs przez ≥ 6 mies. przed skringiem; 	

EDITION 3 [13–16]

4. Brak leczenia insuliną.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. HbA_{1c} <7,0% lub >11,0%;
2. Zmiana w dawkowaniu OADs w ciągu 3 mies. przed skrinigiem;
3. Rozpoczęcie terapii nowym preparatem przeciwcukrzycowym lub zmniejszającym masę ciała w okresie 3 miesięcy przed skrinigiem lub przyjmowanie agonisty receptora GLP 1 w okresie 6 mies. przed skrinigiem (jeśli pacjenci przyjmowali leki przeciwcukrzycowe nie mające wskazań do stosowania w terapii łączonej z insuliną i/lub przyjmowali pochodne sulfonylomocznika – ich stosowanie było przerywane w chwili włączenia do badania);
4. Niestabilna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub inna gwałtownie postępująca retinopatia cukrzycowa;
5. Obrzęk płanki prawdopodobnie wymagający leczenia.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c} po 6 mies.

II-rzędowe PK:

- Epizody ciężkiej, potwierdzonej, nocnej hipoglikemii pomiędzy 9 a 24 tyg.;
- Zmiana FPG, odsetek pacjentów z FPG ≤6,7 mmol/l oraz <5,6 mmol/l;
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% oraz ≤6,5%;
- SMPG (przed iniekcją, profil dobowy);
- Dawka insuliny;
- Masa ciała;
- Satysfakcja pacjenta z leczenia (DTSQ), jakość życia (EQ-5D) i ocena niepokoju związanego z hipoglikemią (HFS-II).

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii ciężkiej, potwierdzonej nocnej, objawowej, udokumentowanej objawowej, bezobjawowej;
- AE.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD
Liczba pacjentów		439	439
Wiek [lata], średnia (SD)		58,2 (9,9)	57,2 (10,3)
Odsetek mężczyzn [%]		57,6	57,9
Etniczność, n(%)	Kaukaska	347 (79,0)	338 (77,0)
	Afrykańska	44 (10,0)	57 (13,0)
	Azjatycka/ Orientalna	39 (8,9)	37 (8,4)
	Inna	9 (2,1)	7 (1,6)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		95,1 (23,3)	95,6 (22,6)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		32,8 (6,9)	33,2 (6,6)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		10,1 (6,5)	9,6 (6,2)
HbA _{1c}	% (SD)	8,51 (1,04)	8,57 (1,07)
	mmol/mol (SD)	69,5 (11,4)	70,1 (11,7)
Stężenie FPG	mmol/l (SD)	9,93 (2,86) ^a	10,21 (2,9) ^b
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		Nie dotyczy	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		Nie dotyczy	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	394 (90,6)	402 (92,0)
	pochodne SU	257 (59,1)	256 (58,6)
	DPP-4	90 (20,7)	98 (22,4)

EDITION 3 [13–16]			
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</p> <p>BI: Dawka insuliny była modyfikowana raz w tygodniu (nie częściej niż co 3. dzień) w kierunku docelowego SMPG w zakresie 4,4–5,6 mmol/l bez hipoglikemii. Zgodnie z protokołem, zmiany w dawce miały być wielokrotnością 3 U. Zwiększenie dawki o 3 U miało miejsce, gdy SMPG >5,6 i <7,8 mmol/l oraz o 6 U, gdy SMPG ≥7,8 mmol/l. Dawkę zredukowano o 3 U, gdy SMPG ≥3,3 i <4,4 mmol/l oraz o ≥3 U, gdy SMPG <3,3 mmol/l lub w przypadku wystąpienia ciężkich lub nawracających objawowych epizodów hipoglikemii.</p> <p>OAD: kontynuowanie OADs w dawce sprzed badania^c</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG przed śniadaniem 4,4–5,6 mmol/l		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 + 24 Faza podstawowa: 2 tyg. skriningu, 24 tyg. leczenia, Faza przedłużona: 24 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Randomizacja IVRS/ IWRS ze stratyfikacją (HbA1c <8,0 lub ≥8,0% oraz region geograficzny poza Japonią/Japonia)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS/ IWRS		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Faza podstawowa: 62 (14): 40 – na prośbę uczestnika, 6 – zdarzenia niepożądane, 6 – słabe przestrzeganie zaleceń, 1 – brak skuteczności, 49 – inne</p> <p>Cały okres badania: 98 (23) 57 – na prośbę uczestnika, 10 – zdarzenia niepożądane, 11 – słabe przestrzeganie zaleceń, 2 – brak skuteczności, 61 – inne; 14 – wymagało terapii ratunkowej, której nie zaprzestano przyjmować</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Faza podstawowa: 75 (17): 55 – na prośbę uczestnika, 5 – zdarzenia niepożądane, 8 – słabe przestrzeganie zaleceń, 4 – brak skuteczności, 58 – inne</p> <p>Cały okres badania: 124 (28): 78 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 12 – słabe przestrzeganie zaleceń, 5 – brak skuteczności, 77 – inne; 22 – wymagało terapii ratunkowej, której nie zaprzestano przyjmować</p> </td> </tr> </table>	<p>Faza podstawowa: 62 (14): 40 – na prośbę uczestnika, 6 – zdarzenia niepożądane, 6 – słabe przestrzeganie zaleceń, 1 – brak skuteczności, 49 – inne</p> <p>Cały okres badania: 98 (23) 57 – na prośbę uczestnika, 10 – zdarzenia niepożądane, 11 – słabe przestrzeganie zaleceń, 2 – brak skuteczności, 61 – inne; 14 – wymagało terapii ratunkowej, której nie zaprzestano przyjmować</p>	<p>Faza podstawowa: 75 (17): 55 – na prośbę uczestnika, 5 – zdarzenia niepożądane, 8 – słabe przestrzeganie zaleceń, 4 – brak skuteczności, 58 – inne</p> <p>Cały okres badania: 124 (28): 78 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 12 – słabe przestrzeganie zaleceń, 5 – brak skuteczności, 77 – inne; 22 – wymagało terapii ratunkowej, której nie zaprzestano przyjmować</p>
<p>Faza podstawowa: 62 (14): 40 – na prośbę uczestnika, 6 – zdarzenia niepożądane, 6 – słabe przestrzeganie zaleceń, 1 – brak skuteczności, 49 – inne</p> <p>Cały okres badania: 98 (23) 57 – na prośbę uczestnika, 10 – zdarzenia niepożądane, 11 – słabe przestrzeganie zaleceń, 2 – brak skuteczności, 61 – inne; 14 – wymagało terapii ratunkowej, której nie zaprzestano przyjmować</p>	<p>Faza podstawowa: 75 (17): 55 – na prośbę uczestnika, 5 – zdarzenia niepożądane, 8 – słabe przestrzeganie zaleceń, 4 – brak skuteczności, 58 – inne</p> <p>Cały okres badania: 124 (28): 78 – na prośbę uczestnika, 8 – zdarzenia niepożądane, 12 – słabe przestrzeganie zaleceń, 5 – brak skuteczności, 77 – inne; 22 – wymagało terapii ratunkowej, której nie zaprzestano przyjmować</p>		
Metodyka implementacji danych utraconych	Zastosowano model mieszanych efektów z podejściem powtarzanych pomiarów (MMRM)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDra 17.0		
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority / superiority		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dokonano u nich pomiaru punktu końcowego skuteczności <i>baseline</i> i ≥1 <i>post-baseline</i>). Bp: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Bułgaria, Czechy, Estonia, Finlandia, Holandia, Japonia, Kanada, Litwa, Łotwa, Niemcy, Puerto Rico, Rumunia, Słowacja, Szwecja, USA, Węgry)		
Sponsor badania	Sanofi		

a) N=432

b) N=430

c) Przyjmowanie OADs niezalecanych w skojarzeniu z insuliną, pochodnych sulfonilomocznika lub glinidów zostało wstrzymane wraz z rozpoczęciem badania

D.1.5. EDITION AP

EDITION AP [17–19]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramiennie badanie fazy III, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-300 z Gla-100 u pacjentów z T2DM, nieleczonych insuliną, w regionie Azji i Pacyfiku.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci dorośli z T2DM nieleczeni wcześniej insuliną, z niewystarczająco kontrolowaną chorobą za pomocą nieinsulinowych leków hipoglikemizujących.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wiek <18 lat;
2. HbA_{1c} <7,0% (<53 mmol/mol) lub >11,0% (>97 mmol/mol);
3. T2DM <1 rok przed skrinigiem;
4. Nieinsulinowe leczenie hipoglikemizujące trwające <6 mies. przed skrinigiem;
5. Zmiana dawki nieinsulinowego leczenia hipoglikemizującego w ciągu ostatnich 3 mies. przed skrinigiem;
6. Rozpoczęcie stosowania nowych leków obniżających stężenie glukozy i/lub leków zmniejszających masę ciała w ciągu ostatnich 3 mies. przed wizytą przesiewową i/lub rozpoczęcie stosowania agonisty receptora GLP-1 w ciągu ostatnich 6 mies. przed skrinigiem;
7. Pacjenci otrzymujący wyłącznie nieinsulinowe leki przeciwhipoglikemiczne, niezatwierdzone do stosowania w skojarzeniu z insuliną, zgodnie z lokalnymi przepisami. (Uwaga: nieinsulinowe leki hipoglikemizujące niezatwierdzone do stosowania w skojarzeniu z insuliną należy odstawić podczas randomizacji);
8. Aktualna terapia lub historia leczenia insuliną z wyjątkiem doraźnego leczenia przez maksymalnie 10 kolejnych dni (np. ostra choroba, zabieg chirurgiczny) w ciągu ostatniego roku przed badaniem przesiewowym;
9. Ciężka hipoglikemia powodująca śpiączkę/drgawki i/lub hospitalizację z powodu cukrzycowej kwasicy ketonowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;
10. Brak świadomości wystąpienia zdarzenia hipoglikemicznego w wywiadzie;
11. Niestabilna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub jakiegokolwiek inna szybko postępująca retinopatia cukrzycowa lub obrzęk płamki, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia (np. lasera, leczenia chirurgicznego lub leków do wstrzykiwań) w okresie badania;
12. Szybłkowa choroba nerek (eGRF <15 ml/l) lub jakiegokolwiek przeciwwskazanie do stosowania terapii tła nieinsulinowymi lekami przeciwcukrzycowymi zgodnie z lokalnymi charakterystykami produktów leczniczych dotyczące niewydolności nerek.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z co najmniej jedną potwierdzoną lub nocną hipoglikemią,
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%,
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez epizodów hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 tyg. leczenia;
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6,5%,
- Odsetek pacjentów z FPG < 100 mg/dL (5,6 mmol/l),
- Odsetek pacjentów z FPG ≤ 120 mg/dL (6,7 mmol/l),
- Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej,
- Zmiana w FPG względem wartości wyjściowych,
- Zmiana w 8-pkt profilach SMPG,
- Zmiana średniego dobowego stężenia glukozy w osoczu,
- Zmiana zmienności profilu glukozy w osoczu,
- Zmiana dobowej dawki insuliny bazowej.

Bezpieczeństwo:

- Odsetek uczestników z hipoglikemią (dowolna, udokumentowana, objawowa, ciężka i/lub potwierdzona),
- Częstość zdarzeń hipoglikemii (dowolnej, udokumentowanej, objawowej, ciężkiej i/lub potwierdzonej) na pacjenta na rok,
- AE.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD
Liczba pacjentów	401	203
Wiek [lata], średnia (SD)	58,5 (9,6)	57,9 (10,2)
Odsetek mężczyzn [%]	58,0	53,0
Etniczność, n(%)	Azjatycka 401 (100)	203 (100)

EDITION AP [17–19]		
Masa ciała [kg], średnia (SD)	68,3 (11,7) ^a	68,8 (11,5) ^b
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	25,2 (3,2)	25,3 (3,2)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,7 (6,4)	10,5 (5,8)
HbA _{1c}	% (SD)	8,6 (0,9)
	mmol/mol (SD)	70,5 (9,8)
Stężenie FPG	mmol/l (SD)	9,92 (2,3)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)-
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	Nie dotyczy	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Nie dotyczy	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	293 (73,1)
	po pochodne SU	232 (57,9)
	DPP-4	65 (16,2)
	SGLT-2	12 (3,0)
	TZD	38 (9,5)
	Kombinacje OAD	30 (7,5)
	Inhibitory α -glukozydazy	146 (36,4)
	Inne	39 (9,7)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 2:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</p> <p>BI: Dawka początkowa w obu grupach wynosiła 0,2 U/kg. Dawka była dostosowywana raz w tyg. (nie częściej niż co 3. dzień) w celu osiągnięcia docelowych wartości SMPG. Zwiększenie dawki o 2 U miało miejsce, gdy SMPG 5,6–7,8 mmol/l, o 4 U, gdy SMPG \geq7,8–10 mmol/l oraz o 6 U, gdy SMPG \geq10 mmol/l. Dawkę zredukowano o 2 U, gdy SMPG \geq3,3 i <4,4 mmol/l lub 1 epizod objawowej potwierdzonej hipoglikemii w poprzedzającym tygodniu oraz o 2 lub 4 U (w zależności od decyzji lekarza), gdy SMPG <3,3 mmol/l lub wystąpienie \geq2 objawowych lub 1 ciężkiej hipoglikemii</p> <p>OAD: kontynuowanie OAD w dawce sprzed badania (chyba, że wystąpi konieczność redukcji dawki lub przerwania leczenia ze względów bezpieczeństwa)</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	26 tyg. (2-tyg. okresu przesiewowego, 26-tyg. okresu leczenia i 2-dni okresu obserwacji po leczeniu).	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją (HbA _{1c} <8,0% vs \geq 8,0%, stosowanie sulfonilomocznika/ glinid (tak/ nie) i region geograficzny (poza Chinami/ Chiny)).	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS/ IWRS	
Zaslepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	22 (5) (6 – zdarzenia niepożądane, 5 – słabe przestrzeganie zaleceń,	6 (3) (2 – zdarzenia niepożądane, 4 – inne)

EDITION AP [17–19]	
11 – inne)	
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane zostały imputowane przy użyciu metody ostatniej obserwacji przenoszonej do przodu (LOCF).
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority / superiority^c</i>
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i dokonano u nich pomiaru punktu końcowego skuteczności <i>baseline</i> i ≥ 1 <i>post-baseline</i>). Bp: ITT (Pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku).
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny, Republika Korei, Tajwan)
Sponsor badania	Sanofi

a) N = 395

b) N = 201

c) Zgodnie z hierarchiczną metodą testowania: przewaga w odsetku pacjentów z co najmniej 1 epizodem hipoglikemii, przewaga w odsetku pacjentów z co najmniej 1 epizodem hipoglikemii nocnej, przewaga w zmianie HbA1c względem wartości wyjściowej. Testowanie było przerywane w chwili stwierdzenia braku istotności statystycznej, dla któregośkolwiek parametru zgodnie z wymienioną wcześniej hierarchią.

D.1.6. SENIOR

SENIOR [20, 21]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramiennie badanie fazy IIIb, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-300 z Gla-100 w populacji starszych (≥ 65 lat) pacjentów z T2DM.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 65 lat z T2DM, Niewystarczająca kontrola choroby pomimo leczenia przeciw cukrzycowego za pomocą schematów niezawierających insuliny lub zawierających BI jako jedyną insulinę. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> T2DM <1 rok przed skrinieniem; W przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną: <ol style="list-style-type: none"> HbA1c <7,0% lub >10,0% Pacjenci na niestabilnej dawce BI (fluktuacje $\pm 10\%$ w ciągu ostatnich 8 tygodni przed skrinieniem); Przewlekłe (>10 dni ciągłego stosowania w ciągu ostatnich 6 miesięcy) stosowanie wstrzyknięć insuliny w bolusie, podawanych oddzielnie lub w postaci mieszanki insulionowej; W przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami: <ol style="list-style-type: none"> HbA1c <7,5% lub >11,0% Obecne lub wcześniejsze stosowanie insuliny, z wyjątkiem doraźnego leczenia trwającego maksymalnie 10 kolejnych dni (np. ostra choroba, zabieg chirurgiczny) w ciągu ostatniego roku przed skrinieniem; Zmiana dawki lub rozpoczęcie nowych leków przeciw cukrzycowych w ciągu ostatnich 8 tygodni przed skrinieniem; Zaburzenie poznawcze i ośpienie oceniane klinicznie i za pomocą wyniku MMSE <24 lub jakiegokolwiek zaburzenie neurologiczne, które prawdopodobnie wpłynęłoby na zdolność uczestnika do przestrzegania procedury badania. Uczestnik byłby uprawniony pomimo wyniku MMSE <24, jeśli badacz ustali, że niski wynik odzwierciedla wykształcenie lub pochodzenie kulturowe, a nie demencję, o ile uczestnik był w stanie w inny sposób spełnić wymagania badania; Uczestnicy ze schyłkową niewydolnością nerek (<15 ml/min/1,73 m² (eGFR) według MDRD). 	
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych; <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z co najmniej jedną ciężką i/lub potwierdzoną ($\leq 3,9$ mmol/l [70 mg/d l]) i/lub hipoglikemią nocną, Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7,5% lub HbA_{1c} <7% Zmiana w 24-godz. średnim stężeniu glukozy w osoczu; 8-punktowy profil SMPG, Odsetek uczestników z HbA_{1c} <7,5% lub <7,0% w 26. tygodniu i bez ciężkiej i/lub potwierdzonej ($\leq 3,9$ mmol/l [70 mg/dl]) hipoglikemii podczas 26-tygodniowego okresu randomizowanego, 	

SENIOR [20, 21]

- Zmiana FPG względem wartości wyjściowych,
- Jakość życia (EQ-5D),
- Odsetek uczestników wymagających terapii ratunkowej w ciągu 26 tygodni leczenia.

Bezpieczeństwo:

- Odsetek uczestników z hipoglikemią (dowolna, udokumentowana, objawowa, ciężka i/lub potwierdzona),
- Częstość zdarzeń hipoglikemii (dowolnej, udokumentowanej, objawowej, ciężkiej i/lub potwierdzonej) na pacjenta na rok,
- AE.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD
Liczba pacjentów		508	506
Wiek [lata], średnia (SD)		71,1 (4,9)	70,8 (4,8)
Odsetek mężczyzn [%]		49,2	54,7
Etniczność, n(%)	Kaukaska	417 (82,1)	422 (83,4)
	Afrykańska	17 (3,3)	12 (2,4)
	Azjatycka	40 (7,9)	32 (6,3)
	Inna	34 (6,7)	40 (7,9)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		30,9 (5,5)	31,2 (5,7)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)		263 (51,8)	281 (55,6)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		15,29 (8,17)	15,35 (7,7)
HbA _{1c}	% (SD)	8,2 (0,91)	8,22 (0,92)
	mmol/mol (SD)	66,14 (9,91)	66,32 (10,08)
Stężenie FPG		bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		342 (67,3)	343 (67,8)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd	bd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		bd	bd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	pochodne SU/ meglitynydy	249 (49)	249 (49,2)

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</p> <p>BI: pacjenci wcześniej nieleczeni insuliną – dawka początkowa 0,2 U/kg. Pacjenci leczeni uprzednio insuliną – dawka początkowa odpowiadała medianie dobowej dawki 3 kolejnych dni przed badaniem (w przypadku uprzedniej terapii NPH 2x/d dawka początkowa była zredukowana o 20% w stosunku do dawki przed badaniem).</p> <p>Dostosowywanie dawki co 3–4 dni, w celu uzyskania SMPG w zakresie od 90 do 130 mg/dl (5,0 do 7,2 mmol/l).</p> <p>OAD: kontynuowanie OAD przed badaniem (z wyjątkiem tiazolidinedionów) pod warunkiem, że są zarejestrowane do stosowania w połączeniu z insuliną</p>
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG na czczo w zakresie 5,0–7,2 mmol/l
Kointerwencje	bd

SENIOR [20, 21]	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	26 tyg. (4 tyg. skringingu, 26 tyg. okresu leczenia)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja stratyfikowana (HbA1c <8,0 vs ≥8,0%, wcześniejsze stosowanie insuliny (tak/nie) oraz stosowanie SU/ meglitynidu (tak/nie))
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaslepienie	Brak (otwarta próba)
Utrata z badania, n/N (%)	27 (5) (21 – na prośbę uczestnika, 7 – zdarzenia niepożądane, 3 – słabe przestrzeganie zaleceń, 2 – brak skuteczności, 15 – inne) 33 (7) (25 – na prośbę uczestnika), 6 – zdarzenia niepożądane, 7 – słabe przestrzeganie zaleceń, 0 – brak skuteczności, 20 – inne)
Metodyka implementacji danych utraconych	Zastosowano podejście wielokrotnej imputacji (MI)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 19.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority / superiority
Metoda analizy wyników	SK: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci); Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku).
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Francja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Kolumbia, Meksyk, Niemcy, Peru, Polska, Republika Korei, Rumunia, Szwecja, UK, USA, Węgry, Włochy)
Sponsor badania	Sanofi

D.1.7. Ling 2021

Ling 2021 [22, 23]
Jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie fazy IV, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-300 z insuliną NPH u osób nieleczonych wcześniej insuliną z T2DM.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM; 2. BMI <40 kg/m²; 3. Zdolność i chęć do wykonywania SMBG; 4. HbA1c >7% oraz <11%; 5. FPG >7,5 oraz < 15 mmol/l; 6. Wiek 18-75 lat; 7. Przyjmowanie trzech lub mniej OADs; 8. Brak leczenia insuliną.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nawracająca lub ciężka hipoglikemia lub brak świadomości występowania hipoglikemii; 2. Przyjmowanie leków zaburzających metabolizm glukozy; 3. Zmiana w dawkowaniu OADs lub przyjmowanie nowych OADs w ciągu 8 tyg. przed skringingiem; 4. Ostra, współistniejąca choroba w ciągu 3 mies. przed badaniem, choroba wątroby, końcowy etap choroby nerek; 5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 6. Osoby niezdolne do zastosowania się do wymogów wizyt kontrolnych.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK:

Ling 2021 [22, 23]

- Współczynnik zmienności glukozy na podstawie CGM.
- II-rzędowe PK:**
- Zmiana średniego stężenia glukozy z sensora (SG);
- Średnia amplituda skoków glukozy (MAGE);
- Wskaźnik pomiaru glukozy (GM)I;
- Zmiana HbA1c;
- Zmiana FPG;
- Dobowy (na czczo) i 7-pkt profil SMBG;
- Dawka insuliny;
- Zmiana masy ciała;
- Odsetek pacjentów z HbA1c <7% z hipoglikemią potwierdzoną i bez.
- Bezpieczeństwo:**
- Epizody hipoglikemii;
-

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-300 ± OAD	NPH ± OAD
Liczba pacjentów	24	25
Wiek [lata], średnia (SD)	57,5 (10,9)	59,2 (13,8)
Odsetek mężczyzn [%]	70,8	52,0
Etniczność, n(%)	Azjatycka	
	24 (100)	25 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	68,4 (12,6)	63,6 (12,9)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	25,6 (4,3)	24,1 (3,5)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	14 (8)	13 (5)
HbA _{1c}	% (SD)	8,9 (1,0)
	mmol/mol (SD)	73,4 (10,9)
Stężenie FPG	mmol/l (SD)	9,7 (2,6)
		9,4 (1,6)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	Nie dotyczy	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Nie dotyczy	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	18 (75)
	po pochodne SU	19 (79)
	DPP-4	14 (58)
	SGLT-2	7 (29)
	TZD	0 (0)
	22 (88)	15 (60)
	19 (76)	5 (20)
	1 (4)	

Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu *treat to target*

Schemat leczenia

Gla-300 1x/d ± OAD vs NPH 1x/d ± OAD

BI: Początkowe dawki Gla-300 i NPH wynosiły 0,2 U/kg. Insulina była dostosowywana co tydz. w oparciu o średnią z trzech odczytów SMBG na czczo na tydz. Insulina była zwiększana o 1 U na tydz., jeśli średnia wartość była większa niż wstępnie ustalona wartość docelowa. Zmniejszenie dawki insuliny o ≥2 U (wg uznania badacza) mogło mieć miejsce jeśli SMBG wynosiło <3,3 mmol/l lub wystąpiły ciężkie lub wielokrotne objawowe epizody hipoglikemii.

OAD: Kontynuacja leczenia OAD w dawkach sprzed badania. Dawka pochodnych sulfonilomoczników/ glinidyn, mogła być dostosowywana gdy wystąpiły ≥2 epizody hipoglikemii objawowej lub 1 ciężkiej.

Ling 2021 [22, 23]	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG przed śniadaniem 4,4–6 mmol/l
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 / 26
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	Randomizacja, kod wygenerowany komputerowo przez osobę niezaangażowaną w badanie
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	3 (12,5): 1 – wysypka w miejscu podania leku, 1 – słabe przestrzeganie zaleceń, 1 – kardiomiopatia niedokrwienna 5 (20,0): 2 – utrata z badania, 1 – zdarzenia niepożądane (nawracająca hipoglikemia), 1 – słabe przestrzeganie zaleceń, 1 – wycofanie zgody
Metodyka implementacji danych utraconych	Zastosowano model mieszanych efektów z podejściem powtarzanych pomiarów
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>
Metoda analizy wyników	Sk, Bp: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Szpital Księcia Walii, Hong-Kong)
Sponsor badania	Sanofi

D.2. Badania dla schematu NPH + OAD vs Gla-100 + OAD

D.2.1. LANCELOT

LANCELOT [24–26]
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramiennie badanie, mające na celu sprawdzenie czy insulina Gla-100 może prowadzić do lepszej kontroli HbA_{1c}, niż insulina NPH, u pacjentów z T2DM, przy użyciu protokołu opracowanego w celu ograniczenia nocnej hipoglikemii.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM ≥1 rok, nieleczeni insuliną; 2. Leczenie co najmniej jednym OAD (MET ≥1000 mg/d, sulfonilomocznikiem, glinidami lub inhibitorem α-glukozydazy) w stałej dawce, przez ≥3 mies. 3. HbA_{1c} ≥7 i ≤10,5%; 4. Wiek 30–70 lat; 5. BMI <40 kg/m²; 6. Zdolność i chęć do samodzielnego monitorowania stężenia glukozy w osoczu i prowadzenie dzienniczka; 7. Chęć i umiejętność przestrzegania protokołu badania.
Najważniejsze kryteria wykluczenia

LANCELOT [24–26]

1. Leczenie agonistami GLP-1 lub inhibitorami DPP-IV w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania;
2. Leczenie tiazolidynodionami w monoterapii;
3. Cukrzyca inna niż typu 2;
4. Aktywna retinopatia proliferacyjna;
5. Zaburzenia czynności nerek;
6. Historia wrażliwości na badane leki lub leki o podobnej budowie chemicznej;
7. Zaburzenia czynności wątroby;
8. Klinicznie aktywna choroba sercowo-naczyniowa, narządu wzroku, nerek, wątroby, neurologiczna, endokrynną lub inna poważna choroba;
9. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
10. Leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu 3 mies. przed przystąpieniem do badania;
11. Leczenie produktem badanym w ciągu 30 dni przed wizytą 1;
12. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku;
13. Obecność jakiegokolwiek stanu (medycznego, psychologicznego, społecznego lub geograficznego), obecnego lub przewidywanego, który może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub ograniczyć pomyślny udział pacjenta w badaniu (w tym pracownika na nocej zmianie).

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- Profil HbA_{1c} w czasie;
- FPG;
- 8-pkt profil SMPG;
- Nocny profil SMPG;
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% i <6,5%;
- Dzielne dawki insuliny;
- Potrzeba dodatkowej insuliny posiłkowej;
- Zmiana masy ciała;
- Satysfakcja z leczenia;

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii objawowej, bezobjawowej, ciężkiej oraz nocnej;
- AE

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	NPH + OAD
Liczba pacjentów	352	349
Wiek [lata], średnia (SD)	57,3 (8,3)	57,2 (7,8)
Odsetek mężczyzn [%]	43,8	44,1
Etniczność, n(%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	81,2 (16,0)	82,7 (15,5)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	29,7 (4,5)	30,1 (4,5)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,1 (5,5)	9,4 (5,7)
Poziom HbA _{1c}	% (SD)	8,2 (0,8)
	mmol/mol (SD)	66 (9)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	66 (10)
		9,2 (2,1)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		Nie dotyczy
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		Nie dotyczy
Terapia OAD wymienionymi w	MET	338 (96)
	po pochodne SU	321 (91,2)
		331 (94,8)
		316 (90,5)-

LANCELOT [24–26]			
publikacji głównej, n (%)	TZD	29 (8,2)	28 (8,0)
	Inhibitory α -glukozydazy	5 (1,4)	7 (2,0)
	Glinidy	5 (1,4)	5 (1,4)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy, w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD</p> <p>BI: Dawka początkowa insuliny wynosiła 0,2 U/kg. W badaniu stosowano systematyczny schemat miareczkowania dawki w oparciu o poziomy FPG i SMPG przed śniadaniem i w nocy, z docelowym poziomem 4,4–5,5 mmol/l w obu przypadkach. Dawka insuliny była dostosowywana raz w tygodniu w tyg. 1–4, następnie 2x w tygodniu w tyg. 5–12, a następnie 1x w tygodniu aż do końca badania.</p> <p>OAD: w chwili rozpoczęcia badania wszyscy uczestnicy przechodzą na terapię gliimepirydem (2 mg/d lub niżej w przypadku nietolerancji), pozostałe OAD z wyjątkiem MET były wycofywane</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FPG i SMPG 4,4–5,5 mmol/l przed śniadaniem i w nocy		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji	36 tyg. (2 tyg. skringingu, 2 tyg. fazy wstępnej, 36 tyg. leczenia)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Randomizacja za pomocą IVRS/IWRS		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	19 (5,4) ^a	22 (6,3) ^b	
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (przeniesienie ostatniej obserwacji w okresie leczenia)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	<p>Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru I lub II rzędownego PK), PP (pacjenci z populacji mITT, z wykluczeniem pacjentów ze znacznym naruszeniem protokołu).</p> <p>Bp: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).</p>		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Brazylia, Czechy, Egipt, Francja, Holandia, Korea, Kuwejt, Meksyk, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja, Szwecja, Szwajcaria, Tajlandia, Włochy, Zjednoczone Emiraty Arabskie).		
Sponsor badania	Sanofi		

a) Pacjenci wykluczeni ze względu na poważne naruszenie protokołu- 23 (6,5)

b) Pacjenci wykluczeni ze względu na poważne naruszenie protokołu- 26 (7,4)

D.2.2. Hermanns 2015

Hermanns 2015 [27, 28]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, skrzyżowane, dwuramienne badanie fazy IV, mające na celu porównanie jakości życia pacjentów z T2DM leczonych insuliną Gla-300 i insuliną NPH.	

Hermanns 2015 [27, 28]

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM;
2. HbA_{1c} ≥7 i ≤10% i FBG ≥120 mg/dl;
3. Wiek 18–80 lat;
4. BMI >22 i <40 kg/m²

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Leczenie insuliną w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania;
2. Leczenie >2 OAD w ciągu 4 tyg. przed przystąpieniem do badania;
3. Ciągłe leczenie tiazolidynodionami lub GLP-1;
4. Kwasica ketonowa;
5. Historia uzależnienia od alkoholu lub/ i narkotyków;
6. Retinopatia cukrzycowa leczona chirurgicznie (fotokoagulacja laserowa lub witrektomia) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub która może wymagać leczenia chirurgicznego w ciągu 3 miesięcy;
7. Wcześniejsza pankreatektomia;
8. Zaburzenia czynności wątroby;
9. Zaburzenia czynności nerek;
10. Obecne leczenie choroby psychiatrycznej;
11. Ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami przez ponad 2 miesiące;
12. Wcześniejsza operacja bariatryczna lub poważne zmiany w diecie w celu kontroli masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy, powodujących zmniejszenie masy ciała o >5 kg.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Jakość życia (zmiana DRQoL);

II-rzędowe PK:

- Jakość życia (EQ-5D);
- Satysfakcja z leczenia (DTSQs);
- Zmiana HbA_{1c};
- Zmiana FBG;
- 7-pkt profil SMPG;
- Ciśnienie krwi;
- Poziom lipidów;
- Zmiana masy ciała i obwodu talii.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii;
- Zdarzenia niepożądane.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 ± OAD → NPH ± OAD	NPH ± OAD → Gla-100 ± OAD
Liczba pacjentów	175	164
Wiek [lata], średnia (SD)	61,9 (8,8)	62,7 (9,2)
Odsetek mężczyzn [%]	61,7	59,1
Etniczność, n(%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	90,1 (15,8)	91,1 (15,1)
BMI [kg/m²], średnia (SD)	30,9 (4,5)	31,2 (4,7)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,6 (5,9)	9,6 (5,9)
Poziom HbA_{1c} % (SD)	8,2 (0,7)	8,1 (0,7)
Poziom FBG mmol/l (SD)	9,2 (2,2)	9,5 (2,2)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	bd	bd
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	nd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	nd	nd

Hermanns 2015 [27, 28]			
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	159 (90,9)	147 (89,6)
	pochodne SU	101 (57,7)	90 (54,9)-
	DPP-4	39 (22,3)	43 (26,2)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Badanie skrzyżowane (<i>cross-over</i>), w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1-2x/d + OAD</p> <p>BI: Dawki początkowe wynosiły 10 U insuliny glargine i 10 U insuliny NPH na dobę. Po 24 tygodniach pacjenci przeszli na drugą terapię insuliną schemat, ponownie zgodnie z wcześniej określonym harmonogramem miareczkowania. W przypadku, gdy dawka NPH przekroczyła 30 U i/lub występowały nocne hipoglikemie dawkę insuliny dzielono na 2 dawki podawane rano i wieczorem.</p> <p>OAD: dopuszczono 1–2 OAD (MET, pochodne sulfonilomoczn ka, inhibitory DPP-4) w stabilnych dawkach przez cały okres badania</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBG ≤ 5,6 mmol/l		
Kointerwencje	Terapia ratunkowa: w przypadku poposiłkowego stężenia glukozy we krwi (PPG) przekraczającego 11,1 mmol/l na dwóch kolejnych wizytach, dopuszczano leczenie posiłkową insuliną krótkodziałającą.		
Okres interwencji	24 tyg. (2 tyg. skringingu, 2 okresy leczenia po 24 tyg. – bez okresu wymywania, 1 tydz. <i>follow-up</i>)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Randomizacja blokowa; w każdym ośrodku badawczym pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do sekwencji A: Gla-100 → NPH; lub do sekwencji B: NPH → Gla-100. Pomiędzy okresami leczenia nie było okresu wymywania.		
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	25 (14,2): 5 – zdarzenia niepożądane; 2 – słabe przestrzeganie zaleceń; 10 – decyzja pacjenta; 8 – inne	22 (13,2): 6 – zdarzenia niepożądane; 3 – słabe przestrzeganie zaleceń; 1 – utrata z badania; 6 – decyzja pacjenta; 6 – inne	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, dla których dostępny był co najmniej jeden wyn k dotyczący skuteczności w okresie badania oraz analiza w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były wszystkie dane dotyczące l-rzędowego punktu końcowego). Bp: ITT (wszyscy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)		
Sponsor badania	Sanofi		

D.2.3. Hsia 2011

Hsia 2011 [29, 30]

Jednośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramienne badanie fazy IV, mające na celu sprawdzenie czy insulina glargine może prowadzić do lepszej kontroli HbA_{1c}, niż ta osiągnięta przez NPH, u pacjentów z T2DM, wcześniej nieleczonych insuliną, przy użyciu protokołu opracowanego w celu ograniczenia nocnej hipoglikemii.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek 18-75 lat;
2. T2DM \geq 1 rok;
3. HbA_{1c} 7,5%-12% pomimo \geq 3 mies. terapii skojarzonej OAD w maksymalnych tolerowanych dawkach (MET, pochodne sulfonylomocznika i/lub tiazolidynodiony);
4. Brak historii przewlekłego stosowania insuliny (poza leczeniem cukrzycy ciążyowej lub hospitalizacjami trwającymi krócej niż 1 tydzień);
5. BMI 20-40 kg/m².

Najważniejsze kryteria wykluczenia

6. Historia potwierdzonej (lub podejrzenia kliniczne) cukrzycy typu 1;
7. Aktywne seksualnie kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji;
8. Aktualna ciąża lub laktacja;
9. Przeciwwskazania do stosowania insulinoterapii lub brak klinicznych wskazań (w opinii badacza) do rozpoczęcia terapii insulinowej;
10. Zaawansowana proliferacyjna retinopatia cukrzycowa;
11. Praca na nocne zmiany, lub brak możliwości utrzymania stałego dziennego harmonogramu posiłków.
12. Historia jakiegokolwiek klinicznie istotnej choroby nerek, wątroby, układu krążenia, neurologicznej, endokrynologicznej lub innej poważnej choroby ogólnoustrojowej, która w opinii badacza może utrudnić wdrożenie protokołu lub interpretację danych;
13. Osoby, które prawdopodobnie będą wymagały lub rozpoczną terapię lekami, które mogą zakłócać metabolizm glukozy w trakcie badania;
14. Udział w innym badaniu eksperymentalnym lub przyjmowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni od wejścia do badania;
15. Osoby, które nie są w stanie lub nie chcą przestrzegać wszystkich elementów protokołu badania, w tym kontaktowania się z badaczami w określonych godzinach i uczestnictwa we wszystkich zaplanowanych wizytach kontrolnych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} \leq 7,0%;
- Zmiana SMBG (na czczo i przed kolacją) oraz odsetek odczytów SMBG < 130 mg/dL;
- Częstość epizodów hipoglikemicznych (ogółem, przed posiłkiem, wieczorem i nocnych);
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił \geq 1 epizod hipoglikemii;
- Częstość ciężkich reakcji hipoglikemicznych;
- Zmiana masy ciała i BMI względem wartości wyjściowej;
- Całkowita dzienna dawka insuliny;
- Satysfakcja z leczenia (DTSQ)

Bezpieczeństwo:

- AE inne niż hipoglikemia.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	NPH + OAD (pora snu)	Gla-100 +OAD (pora snu)	Gla-100 + OAD (poranek)	
Liczba pacjentów	30	30	25	
Wiek [lata], średnia (SD)	53,2 (7,7)	50,3 (11,2)	53,0 (8,6)	
Odsetek mężczyzn [%]	30	50	48	
Etniczność, n (%)	Hiszpańska	25 (83)	24 (80)	21 (84)
	Afrykańska	4 (13)	5 (17)	3 (12)
	Inna	1 (3)	1 (3)	1 (4)

Hsia 2011 [29, 30]				
Masa ciała [kg], średnia (SD)	82,6 (18,1)	85,0 (15,0)	82,7 (14,3)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	32,1 (6,0)	31,6 (5,0)	31,1 (5,2)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	7,8 (4,2)	9,0 (5,9)	9,5 (5,2)	
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	9,3 (1,6)	9,2 (1,3)	9,6 (1,2)	
Poziom FPG [mg/dl], średnia (SD)	175 (48)	189 (60)	174 (59)	
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	Nie dotyczy			
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Nie dotyczy			
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	30 (100)	29 (97)	24 (96)
	poходne SU	29 (97)	30 (100)	25 (100)
	TZD	18 (60)	27 (90)	20 (80)
Interwencja i komparator				
Układ badania	W stosunku 1:1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i> .			
Schemat leczenia	<p>NPH 1x/d + OAD (ps) vs Gla-100 1x/d + OAD (ps) vs Gla-100 1x/d + OAD (r)</p> <p>BI: Dawka insuliny była miareczkowana przez 8 tyg. rozpoczynając od dawki 10 U wśród pacjentów bez otyłości i 16 U wśród pacjentów z otyłością, aż do osiągnięcia glikemii na czczo 120mg/dL. Dawka była dostosowywana cotygodniowo i mogła być zwiększana o 2–4 U u osób bez nadwagi lub 4–8 U u osób z otyłością.</p> <p>OAD: kontynuacja OAD sprzed badania w niezmiennych dawkach</p>			
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	50% odczytów stężenia glukozy na czczo < 120 mg/dl			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	26 / 28 (2 tyg. fazy wstępnej, 26 tyg. fazy leczenia (8 tyg. fazy miareczkowania, 16 tyg. fazy podtrzymującej))			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Randomizacja	Brak opisu metody randomizacji			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)			
Utrata z badania, n/N (%)	13 (43) (10 – naruszenie protokołu, 3 – utrata z okresu obserwacji)	10 (33) (8 – naruszenie protokołu, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – AEs)	11 (44) (8 – naruszenie protokołu, 2 – utrata z okresu obserwacji, 1 – AEs)	
Metodyka implementacji danych utraconych	LVCF (przeniesienie ostatniej dostępnej wartości) – analiza pierwszorzędowa			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-equivalence</i>			
Metoda analizy wyników	Sk, Bp: ITT; PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie)			
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)			

Hsia 2011 [29, 30]

Sponsor badania

Uniwersytet Medycyny i Nauki im. Charlesa Drew
Narodowe Centrum Zasobów Badawczych (NCRR)

ps – pora snu; r - rano

D.2.4. LEAD

LEAD (Pan 2007) [31]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 względem NPH u pacjentów z Azji z T2DM, niedostatecznie kontrolowaną za pomocą OAD.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM;
2. Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną;
3. Azjaci;
4. Wiek 40–80 lat;
5. Nieskuteczna kontrola glikemii za pomocą OADs przez ≥ 3 mies. (pochodne sulfonilomocznika w dawkach równoważnych dawce glimepirydu ≥ 3 mg);
6. BMI: 20–35 kg/m²;
7. HbA1c 7,5%–10,5%;
8. FBG >120 mg/dl (>6,7 mmol/l).

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Ciąża;
1. Kwasica ketonowa w wywiadzie;
2. Prawdopodobieństwo konieczności użycia leków niedopuszczonych w protokole badania (włączając m.in. nieselektywne β -blokery, kortykosteroidy ogólnoustrojowe).

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- Glikemia we krwi na czczo (FBG);
- Dzienny i nocny profil glikemii;
- Docelowe HbA1c <7,5% (w tym bez epizodów hipoglikemii);
- Docelowa glikemia na czczo ≤ 120 mg/dl (6,7 mmol/l);
- Docelowa kontrola glikemii (HbA1c <7,5% i FBG ≤ 120 mg/dl);
- Zmiana BMI,
- Dawka insuliny,

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii objawowej, ciężkiej oraz nocnej;
- AEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	NPH + OAD
Liczba pacjentów	220	223
Wiek [lata], średnia (SD)	55,6 (8,4)	56,6 (8,7)
Odsetek mężczyzn [%]	89 (40,5)	99 (44,4)
Etniczność, n(%)	Azjatycka	
	220 (100)	223 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	24,8 (3,1)	25,1 (3,3)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,3 (6,3)	10,0 (5,4)
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	9,02 (0,88)	9,05 (0,84)

LEAD (Pan 2007) [31]	
Stężenie FBG [mg/dL], średnia (SD)	226 (51) 223 (53)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0) 0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd nd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd bd
Interwencja i komparator	
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia w grupie badanej	Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BI: Dawki insuliny były miareczkowane w odniesieniu do docelowego poziomu FBG (≤ 120 mg/dl; $\leq 6,7$ mmol/l). Wyjściowa dawka insuliny wynosiła 0,15 U/kg i co 3 dni była zwiększana o 2 U do momentu osiągnięcia docelowego poziomu FBG. OAD: glimepiryd 1x/d w dawce 3 mg
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBG ≤ 120 mg/dl ($\leq 6,7$ mmol/l)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji	24 tyg. (3–4 tyg. skriningu + 24 tyg. leczenia)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK (brak informacji nt. metody)
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	bd ^a
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority / superiority</i>
Metoda analizy wyników	Sk: PP i mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru I lub II rzędowego PK); Bp: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny, Filipiny, Hong Kong, Indonezja, Maleszja, Pakistan, Południowa Korea, Singapur, Tajlandia, Tajwan).
Sponsor badania	Sanofi-Aventis

a) 4 wycofało się tuż po randomizacji i nie otrzymało leczenia, 49 zostało wykluczonych z analizy PP, ze względu na duże naruszenie protokołu badania

D.2.5. Eliaschewitz 2006

Eliaschewitz 2006 [32]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 i insuliny NPH, obu w połączeniu z ustaloną dawką glimepirydu raz na dobę, pod względem kontroli glikemii i występowania hipoglikemii, u pacjentów z T2DM.	

Eliaschewitz 2006 [32]

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Wiek ≤ 75 lat,
2. BMI ≤ 35 kg/m²;
3. T2DM;
4. Nieskuteczna kontrola glikemii za pomocą OADs (poziom HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ i $\leq 10,5\%$; FBG ≥ 100 mg/dL [$\geq 5,5$ mmol/L]);
5. Wcześniejsza terapia OADs przez co najmniej 6 miesięcy (pochodne sulfonilomocznika, lub terapia złożona z pochodnych sulfonilomocznika i innych OAD takich jak MET lub akarboza). Pochodne sulfonilomocznika stosowane w dawkach równoważnych dawce glimepirydu ≥ 3 mg;
6. Pacjenci zdolni i chętni do przyjmowania terapii przeciwcukrzycowej i przeprowadzania SMPG w warunkach domowych.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Terapia insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem;
2. Ciąża lub laktacja;
3. Prawdopodobieństwo leczenia lekami niedopuszczonych w protokole badania (włączając nieselektywne β -blokery i kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym);
4. Pacjenci włączeni do wcześniejszych badań dotyczących insuliny glargine;
5. Pacjenci otrzymujący badany lek w okresie 3 miesięcy przed badaniem;
6. Nadużywanie alkoholu w wywiadzie;
7. U kobiet w wieku rozrodczym brak stosowania antykoncepcji.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości wyjściowych.

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 7,5\%$;
- Zmiana FBG względem wartości wyjściowych;
- Odsetek pacjentów z FBG $\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl);
- Satisfakcja pacjenta z leczenia (DTSQ);
- Końcowa dawka dobową insuliny.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii ogółem, nocnej oraz ciężkiej;
- AEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	NPH + OAD	
Liczba pacjentów	231	250	
Wiek [lata], średnia (SD)	56,1 (9,9)	57,1 (9,6)	
Odsetek mężczyzn [%]	42,9	38,0	
Etniczność, n(%)	Kaukaska	101 (43,7)	121 (48,4)
	Afrykańska	12 (5,2)	7 (2,8)
	Azjatycka/ Orientalna	3 (1,3)	0 (0)
	Hiszpańska	15 (6,5)	13 (5,2)
	Wielorasowa	100 (43,3)	108 (43,2)
	Inna	0 (0)	1 (0,4)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd	
BMI [kg/m²], średnia (SD)	27,3 (3,7)	27,2 (4,0)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,3 (6,4)	10,8 (6,4)	
Poziom HbA_{1c} [%], średnia (SD)	9,1 (1,0)	9,2 (0,9)	
Stężenie FBG [mmol/l], średnia (SD)	11,4 (3,2)	10,7 (3,1)	
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)	

Eliaschewitz 2006 [32]	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	Nie dotyczy
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET 162 (70,2) 171 (68,3)-
Interwencja i komparator	
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia w grupie badanej	Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BI: dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 6 tyg. przy zastosowaniu zdefiniowanej formy miareczkowania lub określonej przez badaczy w celu osiągnięcia glikemii na czczo ≤ 100 mg/dL (≤5,5 mmol/L). Dawkę zwiększano o 2 U, gdy FBG była w zakresie 5,6–6,7 mmol/l, o 4 U, gdy FPG 6,7–7,8 mmol/l, o 6 U, gdy FPG 7,8–8,9 mmol/l i o 8 U, gdy FPG >8,9 mmol/l. OAD: glimepiryd (4 mg/dobę)
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBG ≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dL)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji	24 tyg. (4. tyg. fazy wstępnej + 24 tyg. leczenia)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, brak opisu
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	13 (6) (4 – naruszenie protokołu, 4 – decyzja pacjenta, 2 – zdarzenia niepożądane, 1 – utracenie możliwości obserwacji, 1 – nieprzestrzeganie zaleceń, 1 – brak skuteczności) 6 (2) (3 – naruszenie protokołu, 1 – decyzja pacjenta, 0 – zdarzenia niepożądane, 1 – utracenie możliwości obserwacji, 1 – nieprzestrzeganie zaleceń, 0 – brak skuteczności)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence (superiority przy potwierdzeniu equivalence)</i>
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru I lub II rzędowego PK); PP (pacjenci z analizy mITT, z wykluczeniem chorych, u których stwierdzono duże odstępstwa od protokołu) Bp: mITT (uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Brazylia, Chile, Gwatemala, Kolumbia, Meksyk, Paragwaj, Peru, Urugwaj, Wenezuela).
Sponsor badania	Sanofi-Aventis

D.2.6. LANMET

LANMET [33]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 + MET z NPH + MET u pacjentów z T2DM nieleczonych uprzednio insulinami.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Kobiety i mężczyźni 35–75 lat z T2DM;
2. Terapia sulfonilomocznikiem i metforminą ($\geq 1,5g$) lub samą metforminą co najmniej 3 mies. przed skringiem;
3. BMI 20–40 kg/m²;
4. HbA_{1c} $\geq 8,0\%$;
5. FPG ≥ 7 mmol/l w domowych pomiarach glukozy w okresie 4 tyg. przed skringiem i podczas rozmowy telefonicznej 2 tyg. przed skringiem;
1. C-peptyd w surowicy na czczo $\geq 0,33$ nmol/l (zakres referencyjny 0,33–0,69 nmol/l).

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Stosowanie innych OAD niż wymienione w kryteriach włączenia;
2. Wcześniejsze stosowanie insuliny;
3. Dodatnie przeciwciała przeciwko GAD;
4. Kwasica ketonowa;
5. Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących codziennego pomiaru FPG oraz przeprowadzenia jednego profilu dobowego w ciągu pierwszych 2 tyg. okresu wstępnego (pacjenci z $< 80\%$ wszystkich pożądanymi wartościami zostali wykluczeni);
6. Aminotransferaza alaninowa (S-ALT), asparaginianowa (S-AST), fosfataza alkaliczna (S-AFOS) w surowicy przekraczające trzykrotnie górną granicę normy;
7. Stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 120 $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,4$ mg/dl);
8. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków (aktualnie lub historia);
9. Praca na nocną zmianę;
10. Ciąża;
11. Leczenie dowolnym lekiem eksperymentalnym w ciągu 2 mies. przed włączeniem do badania;
12. Stosowanie leków, które mogą zaburzać kontrolę glikemii;
13. Klinicznie istotna, poważna choroba ogólnoustrojowa inna niż cukrzyca;
14. Stan zdrowia psychicznego uniemożliwiający pacjentowi zrozumienie charakteru, zakresu i możliwych konsekwencji badania;
15. Retinopatia cukrzycowa;
16. Leczenie chirurgiczne (laserowe lub inne) w ciągu 3 mies. przed badaniem lub w jego trakcie.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych

II-rzędowe PK:

- Profil dobowy stężenia glukozy (SMPG);
- Zmiana FPG względem wartości wyjściowych;
- Hipoglikemia objawowa;

Bezpieczeństwo:

- Hipoglikemia
- AEs

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + MET	NPH + MET
Liczba pacjentów	61	49
Wiek [lata], średnia (SE)	56 (1)	57 (1)
Odsetek mężczyzn [%]	62	65
Etniczność, n(%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SE)	92 (2,4)	94,4 (2,6)
BMI [kg/m ²], średnia (SE)	31,3 (0,7)	32 (0,8)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SE)	9 (1)	9 (1)
HbA _{1c} [%], średnia (SE)	9,5 (0,1)	9,6 (0,1)

LANMET [33]		
Stężenie FPG [mmol/l], średnia (SE)	13 (0,3)	12,9 (0,3)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	Nie dotyczy	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Nie dotyczy	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	61 (100)
	po pochodne SU	48 (79)
		49 (100)
		42 (86)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia	Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD	
	<p>BI: Początkowa dawka insuliny przed snem wynosiła 10 j.m. dla wszystkich pacjentów, którzy stosowali monoterapię MET oraz 20 j.m., jeśli pacjenci stosowali terapię złożoną z pochodnej sulfonilomocznika i MET. Celem było osiągnięcie FPG o wartości 4,0–5,5 mmol/l (72–100 mg/dl) w obu grupach. Dawkę insuliny zwiększano o 2 U jeśli FPG >5,5 mmol/l oraz o 4 U jeśli FPG >10 mmol/l w ciągu trzech kolejnych dni.</p> <p>OAD: kontynuowanie leczenia MET w niezmięnionej dawce (terapia pochodnymi sulfonilomocznika była przerwana w chwili rozpoczęcia badania)</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FPG 4,0–5,5 mmol/l (72–100 mg/dl)	
Kointerwencje	Inhibitory ACE, beta-blokery, tiazidy ^a	
Okres interwencji [tyg.]	36 tyg. (4 tyg. fazy wstępnej, 36 tyg. leczenia)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Metoda minimalizacji różnic	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)	
Utrata z badania, n/N (%)	1 (1,6) (zdarzenie niepożądane – rak trzustki)	1 (2,0) (zdarzenie niepożądane – podejrzenie raka płuc)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-equivalence</i>	
Metoda analizy wyników	Sk, Bp: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani którzy otrzymali ≥1 dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Finlandia, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Sanofi-Aventis	

a) Na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów, nie podano informacji czy chorzy kontynuowali leczenie w czasie trwania badania.

D.2.7. Riddle 2003

Riddle 2003 [34]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 z NPH u pacjentów z T2DM.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM ≥ 2 lat;
2. Pacjenci uprzednio leczeni stałymi dawkami jednym lub dwoma OADs (pochodne syfonylomocznika, MET, pioglitazon lub rosiglitazon) przez ≥ 3 mies.;
3. Wiek 30–70 lat;
4. BMI: 26–40 kg/m²;
5. HbA_{1c} 7,5%–10,5%;
6. FPG >140 mg/dl (>7,8 mmol/l).

Najważniejsze kryteria wykluczenia

7. Wcześniejsze stosowanie insuliny (z wyjątkiem cukrzycy ciężzowej lub przez <1 tydzień);
8. Stosowanie inhibitora α -glukozydazy, lub szybko działającego środka pobudzającego wydzielanie insuliny;
9. Stosowanie innych środków wpływających na kontrolę glikemii (w tym glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych, nieselektywnych antagonistów receptora β -współczulnego oraz leki zmniejszające masę ciała);
10. Kwasica ketonowa w wywiadzie lub samodzielnie zgłaszana niezdolność do rozpoznania hipoglikemii;
11. Aminotransferaza alaninowa w surowicy lub aminotransferaza asparaginianowa ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy lub kreatynina w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl dla mężczyzn i $\geq 1,4$ mg/dl dla kobiet;
12. Nadużywanie narkotyków lub alkoholu;
13. Niezdolność do udzielenia świadomej zgody;
14. Pozytywny test na obecność przeciwciał anty-GAD;
15. C-peptyd w osoczu na czczo $\leq 0,25$ pmol/ml.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 7\%$ bez epizodu objawowej nocnej hipoglikemii potwierdzonej pomiarem glukozy (≤ 4 mmol/l) i/lub spełniającej kryteria ciężkiej hipoglikemii.

II-rzędowe PK:

- Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych;
- Zmiana FPG względem wartości wyjściowych;
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych;
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 7\%$;
- Odsetek pacjentów z FPG ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) (niezależnie od występowania hipoglikemii);
- Odsetek pacjentów z FPG ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) (bez potwierdzonej hipoglikemii);
- Zmienność osobnicza w zakresie siedmiu kolejnych pomiarów glukozy na czczo.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii objawowej, ciężkiej oraz nocnej.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	NPH + OAD
Liczba pacjentów	367	389
Wiek [lata], średnia (SD)	55 (9,5)	56 (8,9)
Odsetek mężczyzn [%]	55	56
Etniczność, n(%)	Biała	308 (84)
	Afrykańska	40 (11)
	Azjatycka	11 (3)
	Wielorasowa	4 (1)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	32,5 (4,64)	32,2 (4,8)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	8,4 (5,55)	9,0 (5,57)

Riddle 2003 [34]		
HbA1c [%], średnia (SD)	8,61 (0,9)	8,56 (0,9)
Stężenie FPG, średnia (SD)	mmol/l	11,0 (2,71)
	mg/dl	198 (49)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	Nie dotyczy	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Nie dotyczy	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	29 (8)
	pochodne SU	40 (11)
	MET + SU	260 (71)
	MET+ TZD	11 (3)
	SU + TZD	22 (6)
	TZD	(<1)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia w grupie badanej	Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BI: Początkowa dawka obu insulin wynosiła 10 j.m., a dawkę dostosowywano co tydzień, w celu osiągnięcia docelowych wartości FPG. Dawkę zwiększano o 2 U, gdy FPG była w zakresie 5,6–6,7 mmol/l, o 4 U, gdy FPG 6,7–7,8 mmol/l, o 6 U, gdy FPG 7,8–10,0 mmol/l i o 8 U, gdy FPG \geq 10 mmol/l. OAD: kontynuowanie OAD sprzed badania	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FPG \leq 5,6 mmol/l (\leq 100 mg/dl)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji [tyg.]	24 tyg. (4 tyg. faza wstępna i 24 tyg. leczenia)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Randomizację przeprowadzono w kolejności kwalifikowania uczestników, przy użyciu scentralizowanego systemu telefonicznego.	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (system centralny)	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	33 (9) (15 – na prośbę uczestnika, 3 – decyzja badacza, słabe przestrzeżenie zaleceń lub brak skuteczności, 1 – hipoglikemia, 6 – zdarzenia niepożądane, 6 – naruszenie protokołu, utrata możliwości obserwacji lub inne)	32 (8,2) (3 – na prośbę uczestnika, 14 – decyzja badacza, słabe przestrzeżenie zaleceń lub brak skuteczności, 3 – hipoglikemia, 4 – zdarzenia niepożądane, 6 – naruszenie protokołu, utrata możliwości obserwacji lub inne)
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (ostatni pomiar przed przerwaniem lub zakończeniem uczestnictwa zgodnie z protokołem uznano za pomiar w punkcie końcowym)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	

Riddle 2003 [34]

Metoda analizy wyników	Sk, Bp: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada)
Sponsor badania	Aventis Pharma

D.2.8. Fritsche 2003

Fritsche 2003 [35]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramienne badanie, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine (stosowanej wieczorem lub rano) względem insuliny NPH, u pacjentów z T2DM, u których nie uzyskano dobrej kontroli metabolicznej podczas przyjmowania OAD.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM;
2. Wiek <75 lat;
3. BMI <35 kg/m²;
4. Wcześniejsza terapia doustna jakąkolwiek pochodną sulfonmocznika w monoterapii lub w połączeniu z MET lub akarbozą;
5. FBG $\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl);
6. HbA_{1c} 7,5-10,5%.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Ciąża, lub karmienie piersią;
2. Wcześniejsze leczenie insuliną lub jakimkolwiek lekami badanymi, w ciągu ostatnich 3 mies.;
3. Obecność jakichkolwiek klinicznie istotnych chorób somatycznych lub psychicznych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii;

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 7,5\%$;
- Odsetek pacjentów z FBG $\leq 5,6$ mmol/l [≤ 100 mg/dl)];
- Średnie wartości glikemii dobowej.

Bezpieczeństwo:

- Hipoglikemia;
- AE inne niż hipoglikemia.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	NPH + OAD (ps)	Gla-100 + OAD (ps)	Gla-100 + OAD (r)
Liczba pacjentów	232	227	236
Wiek [lata], średnia (SD)	62 (9)	60 (9)	61 (9)
Odsetek mężczyzn [%]	51	58	52
Etniczność, n (%)	bd	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	81 (14,9)	82,1 (13,6)	80,7 (15,8)
BMI [kg/m²], średnia (SD)	28,9 (3,9)	28,7 (3,9)	28,6 (4,5)
Czas trwania T2DM [lata], mediana (zakres)	9,3 (1–39)	8,2 (1–52)	9,0 (0–38)
Poziom HbA_{1c} % (SD)	9,1 (1,1)	9,1 (1,0)	9,1 (1,0)

Fritsche 2003 [35]				
Poziom FBG	mmol/l	12,2 (3,2)	12,0 (2,9)	12,1 (3,0)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		Nie dotyczy		
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		Nie dotyczy		
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	463 (67)		
	pochodne SU	675 (97)		
Interwencja i komparator				
Układ badania	Równoległy, w stosunku 1:1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i> .			
Schemat leczenia	<p>NPH 1x/d (ps) + OAD vs Gla-100 1x/d (ps) + OAD vs Gla-100 (r) + OAD</p> <p>BI: Insuliny wstrzykiwano podskórną raz dziennie. Początkową dawkę insuliny obliczono według wzoru Holmana i Turnera, odejmując 2,8 mmol/l (50 mg/dl) od rzeczywistej wartości stężenia glukozy we krwi na czczo i dzieląc wyn k przez 0,56 mmol/l (10 mg/dl). Jeśli poziom glukozy we krwi na czczo był wyższy niż 5,6, 6,7, 7,8 lub 8,9 mmol/l (100, 120, 140, 160 mg/dl) przez co najmniej 1 z 2 kolejnych dni przed wizytą (i bez hipoglikemii), dawka insuliny była zwiększana o 2, 4, 6 lub odpowiednio 8 jednostek.</p> <p>OAD: W fazie skryningu pacjenci zaprzestawali leczenia wcześniejszymi OAD i rozpoczęli terapię wyłącznie glimepirydem w dawce 3 mg/d. Dawki glimepirydu pozostały niezmienną przez całe badanie.</p>			
Kointerwencje	Inhibitory konwertazy angiotensyny- 335 pacjentów (48%), leki hipolipemizujące- 253 pacjentów (36%), leki przeciwnadciężenne 234 pacjentów (34%) i β-blokery- 161 pacjentów (23%).			
Okres interwencji (obserwacji)	24 tyg. (4 tyg. skryningu, 24 tyg. fazy leczenia)			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Randomizacja	Kod randomizacji wygenerowany przez sponsora, brak szczegółowych informacji na temat metody randomizacji. Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy.			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)			
Utrata z badania, n/N (%)	27/232 (11,6)	18/228 (7,9): 1 (0,4)- utrata z okresu obserwacji	12/237 (5,1): 1 (0,4) utrata z okresu obserwacji	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji)			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Finlandia, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Portugalia, Szwajcaria, Szwecja, Turcja, UK, Włochy).			
Sponsor badania	Sanofi Aventis Pharma			

ps – pora snu; r – rano

D.2.9. HOE 901/3002 Study Group (Yki-Jarvinen 2000)

HOE 901/3002 Study Group (Yki-Jarvinen 2000) [36]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 w porównaniu z NPH u pacjentów z T2DM, z niekontrolowaną glikemią pomimo leczenia OADs.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 40-80 lat;
2. BMI <40 kg/m²;
3. HbA_{1c} 7,5–12,0% (wartość referencyjna <6,5%);
4. Czas trwania cukrzycy co najmniej 3 lata;
5. Wcześniejsza terapia doustna pochodnymi sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z akarbozą, MET lub samą MET przez co najmniej 1 rok;
6. Wymagany negatywny wywiad dotyczący kwasicy ketonowej;
7. Kobiety w wieku rozrodczym miały stosować odpowiednią ochronę antykoncepcyjną;
8. Umiejętność i chęć wykonywania profili glikemii za pomocą glukometru w domu; o czym świadczył pełny 8-punktowy profil stężenia glukozy we krwi uzyskany w ciągu jednego 24-godzinnego okresu podczas fazy przesiewowej.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Ciąża;
2. Leczenie insuliną krótkodziałającą/regularną w ciągu ostatnich 4 tyg. przed wizytą przesiewową;
3. Retinopatia cukrzycowa leczona chirurgicznie w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania lub wymagająca leczenia w ciągu 3 mies. od włączenia do badania;
4. Prawdopodobieństwo konieczności leczenia w okresie badania lekami niedozwolonymi przez protokół badania klinicznego;
5. Praca na nocną zmianę;
6. Leczenie dowolnym lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 2 mies. przed przystąpieniem do badania;
7. Istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, wątrobowe, neurologiczne, endokrynologiczne lub inne poważne choroby ogólnoustrojowe, które utrudniałyby wdrożenie protokołu badania klinicznego lub interpretację wyników badania;
8. Historia nadużywania narkotyków lub alkoholu;
9. Zaburzenia czynności wątroby, na co wskazuje między innymi wynik ALT lub AST >2x górnej granicy normy;
10. Zaburzenia czynności nerek (kreatynina w osoczu >1,5 mg/dl);
11. Stan psychiczny uniemożliwiający pacjentowi zrozumienie charakteru, zakresu i możliwych konsekwencji badania;
12. Niechęć do współpracy; lub niemożność uczestniczenia w wizytach kontrolnych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c}.

II-rzędowe PK:

- Stężenie FBG;
- Stężenie FPG;
- 24-godz. profil stężenia glukozy we krwi;
- Stężenie C-peptydu w surowicy.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii;
- AE.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	NPH + OAD
Liczba pacjentów	214	208
Wiek [lata], średnia (SE)	59 (1)	59 (1)
Odsetek mężczyzn [%]	55	53
Etniczność, n(%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SE)	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SE)	29,3 (0,3)	28,5 (0,3)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SE)	10 (1)	10 (1)
Poziom HbA _{1c} [%], średnia (SE)	9,1 (0,1)	8,9 (0,1)

HOE 901/3002 Study Group (Yki-Jarvinen 2000) [36]		
Poziom FPG	bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0	0
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	nd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	W stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i> .	
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD</p> <p>BI: Indywidualnie dobrane dawki początkowe podawane raz dziennie przed snem. Dostosowanie dawki insuliny podczas fazy leczenia również pozostawiono w gestii badacza. Jednak jeśli to możliwe, insulina dawka miała być dostosowana w taki sposób, aby osiągnięto docelowy poziom FBG wynoszący 6,7 mmol/l (120 mg/dl).</p> <p>OAD: Pacjenci kontynuowali leczenie w niezmienionych dawkach</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBG ≤ 6,7 mmol/l (120 mg/dl)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji (obserwacji)	52 tyg. (4 tyg. skringingu, 52 tyg. okresu leczenia)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Centralna	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania, n/N (%)	bd	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>non-equivalence</i>	
Metoda analizy wyników	Sk i Bp: ITT (z wyjątkiem hipoglikemii, analizy przeciwciał, lipidów i parametrów życiowych).	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, Niemcy	
Sponsor badania	Grant z Hoechst Marion Roussel Deutschland Clinical Development.	

D.2.10. HOE 901/3002 Study Group (Massi Benedetti 2003)

HOE 901/3002 Study Group (Massi Benedetti 2003) [37]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 i NPH, u pacjentów z T2DM, leczonych wcześniej OAD lub insuliną w połączeniu z pochodnymi sulfonymocznika.	

HOE 901/3002 Study Group (Massi Benedetti 2003) [37]

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM;
2. Wiek 34–80 lat.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Ciąża.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA1c.

II-rzędowe PK:

- FPG;
- FBG;
- Średnie dobowe stężenie glukozy we krwi.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii ogółem, oraz ciężkiej;
- AEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Pacjenci nieleczeni insuliną ^a		Pacjenci wcześniej leczeni insuliną	
	Gla-100	NPH	Gla-100	NPH
Liczba pacjentów	222	204	67	77
Wiek [lata], średnia (SD)	59,3 (9,3)	59,3 (9)	60,5 (9,41)	59,7 (9,62)
Odsetek mężczyzn [%]	55,4	53,4	46,3	55,8
Etniczność, n (%)	bd	bd	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	29,3 (4,4)	28,5 (4,1)	29,1 (4,0)	29,7 (4,7)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,9 (6,1)	10,2 (6,2)	11,1 (6,0)	11,2 (5,5)
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	9,1 (1,2)	8,9 (1,1)	8,8 (1,2)	8,8 (1,2)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)	12,9 (3,2)	13,1 (2,8)	10,9 (3,1)	10,2 (3,3)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)	67 (100)	77 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	nd	bd	bd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET		14 (2,5)	
	MET + pochodne SU		236 (40,9)	
	pochodne SU		113 (19,8%)	
	pochodne SU + akarboza		1 (0,2%)	

Interwencja i komparator

Układ badania

W stosunku 1:1, badanie typu *treat to target*

Schemat leczenia

Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1x/d + OAD

BI: Dawkę początkową obliczano indywidualnie uwzględniając masę ciała pacjenta i stężenie FBG. Dawkę insuliny dostosowywano indywidualnie według uznania lekarza w celu osiągnięcia docelowego poziomu FBG.

OAD: Pacjenci kontynuowali leczenie w niezmiennych dawkach

Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI

FBG ≤6,66 mmol/l (12 mg/dl) przez 2–4 dni przy braku hipoglikemii nocnych

HOE 901/3002 Study Group (Massi Benedetti 2003) [37]	
Kointerwencje	bd
Okres interwencji [tyg.]	52 (4 tyg. skriningu + 52 tyg. okresu leczenia)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	Centralna, wygenerowano harmonogram randomizacji, parując kolejne numery pacjentów z kodami leczenia przydzielonymi losowo
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	Gla-100: 17 (5,8) (1 – zgon, 5 – AE, 5 – na życzenie; 1 – słaba zgodność) NPH: 29 (10,2) (5 – zgon, 6 – AE, 6 – słaba zgodność)
Metodyka implementacji danych utraconych	Pacjenci z brakującymi wartościami wyjściowymi lub bez wartości podczas leczenia zostali wykluczeni z analizy.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>non-equivalence</i>
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani i leczeni oraz dla których dostępne był wynik zarówno wyjściowy, jak i w trakcie leczenia). Bp: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (57 ośrodków w 14 krajach Europy i w RPA)
Sponsor badania	Sanofi-Aventis

a) Populacja uwzględniona w pracy Yki-Jarvinen 2000

D.2.11. Berard 2015

Berard 2015 [38]
Jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramiennie badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 z NPH u pacjentów z T2DM.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM ≥ 2 lat; 2. Pacjenci z badania ACCORD leczeni BI – długodziałającym analogiem insuliny; 3. Niespełnienie kryteriów refundacyjnych do leczenia Gla-100 lub brak możliwości finansowych do wykupienia leku w własnym zakresie; 4. Udzielenie świadomej zgody.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Udział w innym badaniu klinicznym (z wyjątkiem badania przedłużonego ACCORD – wyłącznie w celu obserwacji); 2. Wymaganie zastosowania leczenia, które mogłoby mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo (epizody hipoglikemii i hipoglikemii ciężkiej) <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom glukozy we krwi; • Zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych; • Zmiana FPG względem wartości wyjściowych; • Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych;

Berard 2015 [38]

- Zmiana dawki insuliny;
 - Satysfakcja pacjenta mierzona za pomocą DTSQ.
- Bezpieczeństwo:**
- Epizody hipoglikemii objawowej, ciężkiej oraz nocnej.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	NPH + OAD
Liczba pacjentów	32	34
Wiek [lata], średnia (SD)	bd	bd
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd
Etniczność, n(%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	101,58 (21,76)	101,28 (18,36)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	bd	bd
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	bd	bd
HbA1c [%], średnia (SD)	8,18 (1,26)	7,99 (1,11)
Stężenie FPG [mmol/l], średnia (SD)	7,98 (2,56)	8,08 (2,09)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	32 (100)	34 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		bd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)		bd

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia w grupie badanej	Gla-100 1x/d + OAD vs NPH 1-2x/d + OAD
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BI: Badacz określił dawki insuliny w czasie randomizacji i postępował zgodnie z wcześniej ustalonymi wytycznymi protokołu przepisywania dawek insuliny. U pacjentów przypisanych do grupy NPH, leczonych uprzednio Gla-100, początkowa dawka insuliny była o co najmniej 20% mniejsza w stosunku do dawki przyjmowanej przed randomizacją, a decyzję o przyjmowaniu NPH raz lub dwa razy na dobę podejmował badacz. U pacjentów leczonych uprzednio insuliną detemir, początkowa dawka NPH była zmniejszona o 20% do 50% w stosunku do dawki insuliny przyjmowanej przed randomizacją, a decyzję o przyjmowaniu NPH raz lub dwa razy na dobę podejmował badacz. OAD: bd
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	bd
Kointerwencje	bd
Okres interwencji [tyg.]	24 tyg.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Brak szczegółowych informacji na temat metody wygenerowania kodu randomizacji. Informacja o przydziale do danej grupy zawarta w kopertach przygotowanych przez niezależne źródło.
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)

Berard 2015 [38]		
Utrata z badania, n/N (%)	bd	bd
Metodyka implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		bd
Testowana hipoteza wyjściowa		bd
Metoda analizy wyników		Sk, Bp: bd
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania		Sanofi

D.3. Badania dla schematu MIX ± OAD vs Gla-100 ± OAD

D.3.1. BEYOND V

BEYOND V [39–41]
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie fazy IV, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 + 2–3 OAD z MIX 2x/d + MET, u osób z T2DM.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM; 2. Wiek 18–70 lat; 3. HbA1c 7,5–11% pomimo leczenia 2–3 OAD przez okres co najmniej 8 tyg.; 4. FPG >7 mmol/l; 5. Peptyd-C na czczo >1 ng/ml; 6. BMI ≥20 kg/m² i <40 kg/m².
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 7. Terapia insuliną w ciągu 6 mies. przed skринingiem; 8. Historia nieświadomości hipoglikemii lub nawracające lub ciężkie hipoglikemie w ciągu ostatnich 12 mies.; 9. Ciąża lub planowana ciąża lub brak stosowania odpowiednich metod antykoncepcji; 10. Ostre pow. kłania cukrzycowe (cukrzycowa kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa lub hiperosmolarna śpiączka nieketonowa).
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z FPG <7 mmol/l; • Odsetek pacjentów z FPG <7 mmol/l bez hipoglikemii; • Zmiana FPG; • Odsetek pacjentów z HbA1c <7%; • Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez hipoglikemii; • Dzielne wahania glukozy we krwi; • Dawka insuliny, • zmiana masy ciała, • jakość życia (EQ-5D). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs;

BEYOND V [39–41]

- Epizody hipoglikemii.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-300 + OAD	MIX + OAD
Liczba pacjentów	192	192
Wiek [lata], średnia (SD)	54,3 (8,7)	54,0 (8,9)
Odsetek mężczyzn [%]	60,4	58,9
Etniczność, n(%) Azjatycka/ Orientalna	192 (100)	192 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	74,3 (12,3)	72,6 (11,1)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	26,3 (3,1)	25,8 (3,1)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	6,6 (3,0)	7,0 (3,0)
HbA1c [%], średnia (SD)	8,6 (1,14)	8,6 (1,07)
Stężenie FPG [mmol/l]	6,1 (1,42)	5,9 (1,54)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0	0
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	nd
Dawka insuliny bazowej	nd	nd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	nd	nd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	bd

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + OAD vs MIX (BIAsp 30) 2x/d + OAD</p> <p>W okresie wstępnym badania wszyscy pacjenci byli hospitalizowani, terapia OAD została przerwana z wyjątkiem MET; następnie chorzy otrzymali krótkoterminową intensywną terapię BI (Gla-100) + bolus (ins. glulizynowa). Pacjenci, u których przez dwa kolejne dni FPG wynosiło <7,0 mmol/l i 2-godz. PPG <10 mmol/l byli wypisywani do domu, następnie przeszli proces randomizacji.</p> <p>Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup BI (Gla-100) w połączeniu z inhibitorami DPP-4 lub wildagliptyną lub do grupy MIX 2x/d. Wszyscy kontynuowali wcześniejszą terapię MET.</p> <p>Dawkę insuliny dostosowywano indywidualnie w zakresie -2 do +6 U w zależności od stężenia glukozy na czczo, zgodnie z przyjętym w protokole algorytmem.</p> <p>OAD: W grupie Gla-100: DPP-4 lub wildagliptyna. W obu grupach: kontynuacja wcześniejszej terapii MET.</p>
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	SMPG na czczo 4,4–6,1 mmol/l
Kointerwencje	bd; w przypadku, gdy HbA1c >7% w tyg. 12. Pacjenci w grupie Gla-100 + OAD mieli możliwość dodania repaglinidu (1 mg 3x/d) lub akarbozy (50 mg 3x/d). Pacjenci w grupie MIX + MET kontynuowali dostosowywanie dawki insuliny
Okres interwencji [tyg.]	24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja IVRS, ze stratyfikacją ze względu na terapię SU lub glinidami wyjściowo oraz HbA _{1c} <9,0% i ≥9,0%
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS

BEYOND V [39–41]	
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)
Utrata z badania, n/N (%)	5 (2,6%): 4 – wycofanie zgody; 1 - zgon 7 (3,6%): 6 – wycofanie zgody; zgon z powodu SAE
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 23.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>
Metoda analizy wyników	<p>Sk.: PP – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz mieli co najmniej 1 wynik w trakcie leczenia i nie mieli istotnego odstępstwa od protokołu; mITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz mieli co najmniej 1 wyn k w trakcie leczenia</p> <p>Bp.: mITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku</p>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	Sanofi

D.3.2. EasyMix

EasyMix [42, 43]
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramiennie badanie fazy IV, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 z dwufazową insuliną Aspart 30, u osób z T2DM nieleczonych wcześniej insuliną.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM 2. Brak wcześniejszego leczenia insuliną; 3. Wiek 20-79 lat; 4. Leczenie maks. 3 różnymi rodzajami OADs (w tym tradycyjna medycyna chińska zawierająca substancje aktywne znanych OAD) przez ≥6 mies.; 5. Leczenie MET w całkowitej dawce dobowej co najmniej 1500 mg (pacjenci chińscy) lub 500 mg (pacjenci japońscy) przez ostatnie 2 mies.; 6. Niezmieniona całkowita dawka dobowy wynosząca co najmniej połowę maksymalnej zalecanej całkowitej dawki dobowej dowolnego środka pobudzającego wydzielanie insuliny w ciągu ostatnich 2 mies.; 7. HbA1c 7,0–10%; 8. FPG ≥6,1 mmol/l (110 mg/dl); 9. BMI ≤40 kg/m².
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie dowolnymi antagonistami receptora (TZD) i GLP-1 w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających badanie; 2. Nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskokomórkowego skóry) w ciągu ostatnich 5 lat; 3. Choroba serca (zdekompensowana choroba serca klasa NYHA III lub IV, niestabilna dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego) w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 4. Niekontrolowane (leczone lub nieleczone) nadciśnienie tętnicze (SBP ≥180 mmHg i /lub DBP ≥100 mmHg) 5. Zaburzenia funkcji wątroby (ALT ≥2,5 górnej granicy normy), nerek (kreatynina w osoczu ≥133 μmol/l dla mężczyzn i ≥124 μmol/l dla kobiet) 6. Brak świadomości występowania epizodu hipoglikemii lub nawracające ciężkie hipoglikemie w ciągu ostatnich 6 mies. 7. Znane lub podejrzenie alergii na leki stosowane w badaniu.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z HbA1c <7% oraz ≤6,5%; • Odsetek pacjentów z redukcją HbA1c ≥1%;

EasyMix [42, 43]

- Dawka insuliny
- Zmiana masy ciała
- 9-punktowy SMPG;
- Zmiana PPG

Bezpieczeństwo:

- AEs;
- Epizody hipoglikemii.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		Gla-100 + OAD	MIX + OAD
Liczba pacjentów		260	261
Wiek [lata], średnia (SD)		56,1 (9,9)	56,6 (9,4)
Odsetek mężczyzn [%]		54	56
Etniczność, n(%)	Azjatycka/ Orientalna	260 (100)	261 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		70,6 (12,5)	70,0 (11,6)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		25,76 (3,44)	25,53 (3,39)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		9,47 (6,61)	9,23 (7,15)
HbA1c, średnia (SD)	%	8,14 (0,86)	8,17 (0,88)
	mmol/mol	64,54 (9,07)	64,73 (9,92)
Stężenie FPG, średnia (SD)	mmol/l	9,61 (2,3)	9,6 (2,26)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną ^a [lata]			nd
Dawka insuliny bazowej			nd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)			nd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	260 (100)	261 (100)
	glimepiryd	127 (48,8)	121 (46,4)

Interwencja i komparator

Układ badania Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu *treat to target*

Schemat leczenia

Gla-300 1x/d + OAD vs MIX (BIAsp 30) 1x/d + OAD

Insulinoterapia: Dawki insuliny ustalane indywidualnie w zależności od wyników pomiarów FPG (dostosowywanie w zakresie -4 do +6 U) zgodnie z ustalonym algorytmem;

OAD: Glimepiryd 4 mg/dobę (pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni glimepirydem otrzymali lek w dawce 2 mg/d, po tyg. dawkę zwiększono do 4 mg/d), pacjenci kontynuowali MET w dawce sprzed badania.

Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny

FPG 5,0–6,1 mmol/l

Kointerwencje

bd

Okres interwencji/obserwacji [tyg.]

24 tyg.
2 tyg. skringingu, 3 tyg. faza wstępna, 24 tyg. leczenia,

Metodyka

EasyMix [42, 43]	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją (przyjmowanie 3 OAD: TAK/NIE)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)
Utrata z badania, n/N (%)	24 (9,2): 1- AE; 4 - nieprzestrzeganie zaleceń; 2 – spełnienie kryteriów wycofania z badania; 17- inne 19 (7,3): 1- AE; 1 - nieefektywna terapia; 5 – nieprzestrzeganie zaleceń; 1 – spełnienie kryteriów wycofania z badania; 11- inne
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (przeniesienie ostatniej obserwacji)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 13.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority / superiority
Metoda analizy wyników	Sk: ITT i PP Bp: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia i Chiny)
Sponsor badania	Novo Nordisk A/S

D.3.3. DURABLE

DURABLE [44–46]
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy IV, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 raz na dobę oraz mieszanki insuliny lispro (LM 75/25) dwa razy na dobę u pacjentów z T2DM, niewystarczająco kontrolowaną przez OADs.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 30–80 lat; 2. T2DM; 3. Brak wcześniejszego leczenia insuliną; 4. HbA1c >7,0% pomimo leczenia ≥ 2 OAD przez 90 dni (minimalna dawka MET 1500 mg/d, co najmniej $\frac{1}{2}$ maksymalnej dawki SU, pioglitazon 30 mg/d, rosiglitazon 4 mg/d);
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Regularne zażywanie insuliny w ciągu ostatnich 12 mies.; 2. Niedawna terapia innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi; 3. Niedawny epizod ciężkiej hipoglikemii; 4. BMI > 45 kg/m²; 5. Klinicznie istotna choroba hematologiczna, onkologiczna, nerek, serca, wątroby lub przewodu pokarmowego; 6. Niedawne leczenie sterydami ogólnoustrojowymi; 7. Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość końcowa HbA1c. <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c; • Pacjenci z HbA1c <7% i $\leq 6,5\%$; • Dawka insuliny; • Zmiana masy ciała; • 7-pkt profil SMPG.

DURABLE [44–46]

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii;
- AE

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	MIX + OAD	
Liczba pacjentów	1046	1045	
Wiek [lata], średnia (SD)	57 (10)	57 (10)	
Odsetek mężczyzn [%]	52,8	52,8	
Etniczność, n(%)	Kaukaska	668 (63,9)	651 (62,3)
	Azjatycka (wschodnia/ południowo- wschodnia)	27 (2,6)	18 (1,7)
	Azjatycka (zachodnia)	136 (13,0)	139 (13,3)
	Hiszpańska	116 (11,1)	136 (13,0)
	Afrykańska	70 (6,7)	62 (5,9)
	Inna	29 (2,8)	39 (3,7)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	88 (21)	89 (21)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	32 (6)	32 (6)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,3 (5,9)	9,7 (6,3)	
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	9,0 (1,2)	9,1 (1,3)	
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l	10,9 (3,1)	10,7 (3,0)
	mg/dl	196 (55,1)	193 (53,2)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		nd	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		nd	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		nd	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET/pochodne SU/TZD	225 (21,5)	233 (22,3)
	MET/ pochodne SU	665 (63,6)	674 (64,5)
	MET/TZD	78 (7,5)	81 (7,8)
	po pochodne SU/TZD	69 (6,6)	51 (4,9)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i>		
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs MIX (LM 75/25) 2x/d + OAD</p> <p>Insulina: Pacjenci otrzymywali LM75/25 dwa razy dziennie przed porannymi i wieczornymi posiłkami lub Gla-100 raz dziennie przed porannym lub wieczornym posiłkiem lub przed snem. Minimalna dawka początkowa wynosiła 10 U dwa razy dziennie dla LM75/25 i 10 U raz dziennie dla Gla-100. Dostosowano dawki insuliny, aby osiągnąć docelowy poziom HbA1C wynoszący ≤6,5%, wykorzystując algorytm dostosowywania dawki insuliny specyficzne dla schematu</p> <p>OAD: kontynuacja OAD sprzed włączenia do badania w niezmiennych dawkach</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	HbA1c ≤6,5%		

DURABLE [44–46]		
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg. (podstawowa faza leczenia) ^a	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	IVRS, ze stratyfikacją w zależności od kraju i stosowania SU i TZD.	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	128 (12) (1 – zgon, 6 - AE, 42- utrata z okresu obserwacji, 7- kryteria wykluczenia, 9- naruszenie protokołu, 35- decyzja pacjenta, 15- decyzja badacza, 13- decyzja sponsora).	145 (14) (5 – zgon, 15- AE, 41- utrata z okresu obserwacji, 9- kryteria wykluczenia, 10- naruszenie protokołu, 41- decyzja pacjenta, 18- decyzja badacza, 5- decyzja sponsora, 1- zaprzestanie stosowania OADs).
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (brakujące dane zostały przypisane z ostatniej przeprowadzonej obserwacji)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 12.0 i 9.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	Sk.: mITT (pacjenci, dla których dostępny był przynajmniej 1 wynik w okresie leczenia)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Brazylia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Indie, Kanada, Puerto Rico, Rumunia, USA, Węgry)	
Sponsor badania	Lilly USA	

a) Pacjenci, którzy w podstawowej 24-tygodniowej fazie leczenia osiągnęli docelowy poziom HbA1c mieli możliwość uczestniczenia w dodatkowej 24-miesięcznej fazie podtrzymującej, której celem było zbadanie czasu utrzymania docelowych wartości glikemii.

D.3.4. Strojek 2009

Strojek 2009 [47–49]	
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne, zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa mieszanki insulinowej BIAsp 30 i insuliny Gla-100 u pacjentów z T2DM z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią pomimo terapii OAD	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat; 2. T2DM; 3. Brak wcześniejszej terapii insuliną; 4. HbA1c 7-11%; 5. BMI ≤ 40 kg/m²; 6. Leczenie OAD (maksymalnie 3 różnymi lekami) przez 6 mies.; 7. Przyjmowanie MET i leku pobudzającego wydzielanie insuliny (co najmniej 1/2 maksymalnej dozwolonej dawki) przez okres co najmniej 2 mies. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Znana alergia lub podejrzenie alergii na jakkolwiek lek stosowany w badaniu; 2. Leczenie TZD przez ostatnie 5 mies. przed rozpoczęciem badania; 3. Brak świadomości epizodu hipoglikemii lub nawracające epizody ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 mies.; 4. Ciężka choroba serca, nerek, hematologiczna lub nieprawidłowości w badaniu biochemicznym lub jakakolwiek inna choroba lub leczenie, które mogłyby mieć wpływ na wyniki badania; 5. Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania. 	

Strojek 2009 [47–49]

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Zmiana HbA1c.

II-rzędowe PK:

- Pacjenci z HbA1c <7% i ≤6,5%;
- Pacjenci z HbA1c <7% bez epizodów hipoglikemii;
- Redukcja HbA1c o >1%;
- Satysfakcja z leczenia (kwestionariusz Diab-MedSat);
- 9-pkt profil SMPG.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii;
- TEAEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	BIAsp 70/30 + OAD	
Liczba pacjentów	238	231	
Wiek [lata], średnia (SD)	56,1 (10)	55,9 (9,7)	
Odsetek mężczyzn [%]	41,2	46,8	
Etniczność, n(%)	Indianie Ameryki lub mieszkańiec Alaski	11 (4,6)	13 (5,6)
	Azja	79 (33,2)	76 (32,9)
	Afrykańska	7 (2,9)	10 (4,3)
	Inna	6 (2,5)	3 (1,3)
	Biała	133 (55,9)	125 (54,1)
	Nieznana	2 (0,8)	4 (1,7)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	77,3 (15,4)	77,5 (14,6)	
BMI [kg/m²], średnia (SD)	29,2 (4,5)	29,0 (4,6)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,5 (6,1)	9,1 (5,8)	
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	8,5 (1,1)	8,5 (1,0)	
Poziom FPG	bd	bd	
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		nd	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		nd	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		nd	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	bd	
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i>		
Schemat leczenia	Gla-300 1x/d + OAD vs MIX (BIAsp 30) 1x/d + OAD		
	<p>Insulina: Początkowa dawka insuliny (Gla-100 i BIAsp 30) wynosiła 12 U/d. Dawka insuliny była dostosowywana cotygodniowo przez pierwsze 10 tyg., następnie w odstępach co 2 tyg. zgodnie z ustalonym wcześniej algorytmem</p> <p>OAD: W obu grupach pacjenci byli leczeni MET (w dawce 2550 mg/d) i glimepirydem (w dawce 4 mg/d u pacjentów rozpoczynających terapię w fazie wstępnej lub 4–8 mg/d u pacjentów kontynuujących wcześniejszą terapię)</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu	FPG 5–6,1 mmol/l		

Strojek 2009 [47–49]		
insuliny		
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji (obserwacji)	26 tyg. (4 tyg. fazy wstępnej, 26 tyg. leczenia)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	IVRS, randomizacja w blokach (cztery)	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	21 (8,7): 4 – AE; 3 – nieprzestrzeganie zaleceń; 10 – inne; 4 – spełnienie kryteriów wykluczenia	26 (11,3): 5 – AE; 3 – nieprzestrzeganie zaleceń; 1 – brak skuteczności terapii; 10 – inne; 4 – spełnienie kryteriów wykluczenia
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (brakujące dane zostały przypisane z ostatniej przeprowadzonej obserwacji)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 11.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority / superiority	
Metoda analizy wyników	Sk.: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leki i dla których dostępne były dane z okresu <i>baseline</i> oraz 1 wyn k z okresu leczenia) i PP	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Austria, Czechy, Filipiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Indie, Maleszja, Meksyk, Polska, Południowa Afryka, Rumunia, Bułgaria, Serbia i Czarnogóra, Szwecja)	
Sponsor badania	Novo Nordisk	

D.3.5. INITIATE

INITIATE [50, 51]	
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 w porównaniu z insuliną BIAsp 70/30, podawaną 2x/d, u pacjentów z T2DM z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo terapii OADs.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 18-75 lat; 2. BMI ≤ 40 kg/m²; 3. HbA1c $\geq 8\%$; 4. Masa ciała < 125 kg; 5. T2DM trwającą ≥ 3 lata; 6. Wcześniejsza terapia MET w dawce ≥ 1000 mg/dzień, w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi OAD przez przynajmniej 3 mies. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cięża; 2. Leczenie insuliną; 3. Karmienie piersią; 4. Brak stosowania antykoncepcji. 	

INITIATE [50, 51]

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA1c.

II-rzędowe PK:

- Stężenie FPG;
- 8-pkt profil SMPG.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii;
- AE.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	MIX + OAD	Gla-100 + OAD
Liczba pacjentów	117	116
Wiek [lata], średnia (SD)	52,6 (10,6)	52,3 (9,8)
Odsetek mężczyzn [%]	53	56
Etniczność, n(%)	Kaukaska	64 (55)
	Afrykańska	18 (15)
	Azjatycka	2 (2)
	Hiszpańska	32 (27)
	Inna	2 (2)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	90,6 (18,8)	89,9 (19,0)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	31,5 (5,5)	31,4 (5,3)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,5 (5,9)	8,9 (4,8)
Poziom HbA1c[%], średnia (SD)	9,7 (1,5)	9,8 (1,4)
Poziom FPG	bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	nd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	nd	nd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	TZD 38 (32)	38 (33)

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i> .
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs MIX (BIAsp 30) 2x/d + OAD</p> <p>Insulina: Insulinoterapię rozpoczęto od całkowitej dawki dobowej 10 U dla osób z FPG <180 mg/dl lub 12 U dla osób z FPG ≥180 mg/dl. Dawkę BIAsp 70/30 podawano w ciągu 15 minut przed śniadaniem i kolacją (posiłkiem wieczornym). Gla-100 podawano raz dziennie przed snem. Dawka insuliny była dostosowywana cotygodniowo przez pierwsze 12 tyg., następnie co 2 tyg. zgodnie z ustalonym algorytmem w zakresie -2 do +6 U w przypadku BIAsp 30 i -2 do +8 U dla Gla-100.</p> <p>OAD: MET w dawce 1500–2550 mg/d, kontynuacja terapii pioglitazonem (w dawce do 30 mg), pacjenci leczeni rosiglitazonem przeszli na pioglitazon</p>
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	FPG i stężenie glukozy przed posiłkiem wieczornym 80–110 mg/dl
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	28 tyg.

INITIATE [50, 51]	
(4 tyg. fazy wstępnej, 28 tyg. leczenia)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją w zależności od stosowania TZD.
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	17 (15): 4- AEs, 5 – nieprzestrzeganie zaleceń, 1- brak skuteczności leczenia, 7- inne 7 (6): 1- AEs, 3- nieprzestrzeganie zaleceń, 3- inne
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (wartości z końca badania stanowią średnie wartości dla ostatniej przeniesionej obserwacji),
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	mITT: Wszyscy pacjenci, dla których dostępny był jakikolwiek wynik dotyczący skuteczności w okresie leczenia.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Novo Nordisk

D.3.6. Janka 2005

Janka 2005 [52]
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa Gla-100 raz na dobę z mieszaną insuliny ludzkiej (BIH 70/30) dwa razy na dobę u pacjentów z T2DM z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo leczenia OADs.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 35-75 lat; 2. BMI ≤ 35 kg/m²; 3. HbA1c 7,5–10%; 4. FPG ≥ 120 mg/dl; 5. T2DM trwającą ≥ 1 rok; 6. Terapia stabilnymi dawkami SU i MET przez co najmniej 1 mies.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia innymi OAD niż MET i SU; 2. Wcześniejsza terapia insulinami dłuższa niż 3 dni; 3. Historia kwasicy ketonowej.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c. <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie FBG; • Odsetek pacjentów z FBG ≤ 100 mg/dl; • Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 7\%$ i HbA1c $\leq 7\%$ bez nocnej hipoglikemii;

Janka 2005 [52]

- 8-pkt profil SMPG.
- Bezpieczeństwo:**
- Epizody hipoglikemii;
- AE.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OADs	MIX	
Liczba pacjentów	177	187	
Wiek [lata], średnia (SD)	60,9 (8,7)	60,4 (9,1)	
Odsetek mężczyzn [%]	61	57	
Etniczność, n(%)	bd	bd	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	85,1 (14,7)	84,6 (14,2)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	29,5 (3,6)	29,6 (3,6)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,9 (7,3)	9,9 (6,4)	
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	8,85 (0,98)	8,83 (0,87)	
Poziom FBG, średnia (SD)	mg/dl	171 (35)	172 (38)
	mmol/l	9,5 (1,09)	9,6 (2,1)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	nd	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	nd	nd	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET + pochodne SU	177 (100)	187 (100)

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i> .
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs MIX (BIH 70/30) 2x/d</p> <p>Insulina: Dawka początkowa insuliny Gla-100 wynosiła 10 U rano, a MIX 10 U przed śniadaniem i 10 U przed obiadem. Dawki insuliny dostosowywano indywidualnie według ustalonego algorytmu cotygodniowo przez pierwsze 8 tyg., następnie co 2 tyg. w zależności od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>OAD: wcześniejsze SU zostały zamienione a 3 lub 4 mg glimepirydu; MET (≥850 mg/d). Dawki OAD pozostały niezmiennione przez cały okres badania. W grupie MIX, w chwili randomizacji, przerywano leczenie OAD.</p>
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	FBG 100 mg/dl i stężenie glukozy przed obiadem 100 mg/dl (dotyczy terapii MIX)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg. (1-4 tyg. skrining, 24 tyg. leczenia)

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek.	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	7 (4): 3 – utrata z okresu obserwacji, 4 - inne	28 (15): 12 – brak chęci do kontynuowania terapii, 5 - brak

Janka 2005 [52]	
	skuteczności, 2 – utrata z okresu obserwacji, 9-inne
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-equivalence
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Aventis Pharma

D.3.7. Kann 2006

Kann 2006 [53]		
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 raz na dobę w połączeniu z glimepirydem, z insuliną BIAsp 30 w połączeniu z MET, u pacjentów z T2DM, nieleczonych uprzednio insuliną.		
Najważniejsze kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 30-<80 lat; 2. T2DM trwająca ≥6 mies.; 3. Brak długoterminowego leczenia insuliną (dopuszczono krótkoterminową terapię insuliną ≤7 dni w ciągu ostatnich 6 mies.); 4. HbA_{1c} >7 i ≤12%; 5. BMI ≤40kg/m². 		
Najważniejsze kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nadużywanie narkotyków lub alkoholu; 2. Przyjmowanie innych leków zakłócających regulację glukozy; 3. Upośledzona czynność nerek, lub wątroby; 4. Problemy z układem krążenia; 5. Ciąża lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania. 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK:		
• Zmiana HbA _{1c} .		
II-rzędowe PK:		
• Pacjenci z HbA _{1c} <7%;		
• Dawki insuliny;		
• Zmiana masy ciała;		
• Zmiana FPG;		
• 7-pkt profil SMPG.		
Bezpieczeństwo:		
• Epizody hipoglikemii;		
• AE		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Gla-100 + glimepiryd	BIAsp 30 + MET
Liczba pacjentów	127	128
Wiek [lata], średnia (SD)	61 (8,9)	61,5 (9,3)
Odsetek mężczyzn [%]	49	54
Etniczność, n(%)	bd	bd

Kann 2006 [53]		
Masa ciała [kg], średnia (SD)	86,6 (14,1)	84,2 (16,8)
BMI [kg/m²], średnia (SD)	30,6 (4,4)	29,9 (4,9)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,2 (6,7)	10,3 (7,5)
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	8,9 (1,3)	9,21 (1,4)
Poziom FPG	bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	bd	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	nd	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	nd	
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i>	
Schemat leczenia	<p>Gla-300 1x/d + OAD vs MIX (BIAsp 30) 2x/d + OAD</p> <p>Insulina: Gla-100 dawka początkowa 0,2j U/kg o preferowanej porze dnia. Następnie dawka dostosowywana indywidualnie – zwiększanie lub zmniejszanie dawek o 2–4 U/dawkę/dobę, aby osiągnąć docelowe stężenie glukozy przed posiłkami w osoczu na poziomie 5–8 mmol/l. Dawka początkowa BIAsp 30 – 0,1 U/kg przed śniadaniem i wieczornym posiłkiem. Następnie dawka dostosowywana indywidualnie – zwiększanie lub zmniejszanie dawek o 2–4 U/dawkę/dobę, aby osiągnąć docelowe stężenie glukozy w osoczu 5–8 mmol/l przed posiłkami i 5–10 mmol/l 90 min po posiłkach).</p> <p>OAD: w grupie Gla-100 pacjenci przyjmowali glimepiryd (kontynuacja dotychczasowej terapii lub rozpoczęcie leczenia w dawce 1 mg/d do maks. 4 mg/d); w grupie MIX pacjenci przyjmowali MET (kontynuacja dotychczasowej terapii lub rozpoczęcie leczenia w dawce 500 mg 2x/d do maks. 2000 mg/d)</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	Stężenie glukozy przed posiłkiem 5–8 mmol/l (dotyczy Gla-100 i MIX) oraz 5–10 mmol/l 90 min po posiłku (dotyczy MIX)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	26 tyg. 2 tyg. skrining, 26 tyg. leczenia (6 tyg. fazy miareczkowania, 20 tyg. fazy podtrzymującej)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Brak szczegółowych informacji na temat metody wygenerowania kodu randomizacji	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	12 (9,4)	13 (10,2)
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (brakujące dane zostały przypisane z ostatniej dostępnej obserwacji)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>	
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci, którzy mieli ekspozycję na lek)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Czechy, Niemcy, Polska, Słowacja, Słowenia, Węgry)	

Kann 2006 [53]

Sponsor badania

Novo Nordisk

D.3.8. Kazda 2006

Kazda 2006 [54]

Wieloośrodkowe, trójramienne, otwarte, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone w celu porównania efektów terapeutycznych insuliny posiłkowej lispro, insuliny MIX (BILis) z insuliną Gla-100 u pacjentów z T2DM.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 30–75 lat;
2. T2DM trwająca 1–10 lat;
3. Brak terapii insuliną w ciągu ostatnich 3 mies.;
4. HbA_{1c} 6–10,5%;
5. BMI <40 kg/m².

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Brak pisemnej zgody

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Wzrost stężenia glukozy we krwi 2h po posiłku (śniadaniu).

II-rzędowe PK:

- Zmiany stężenia glukozy we krwi 2h po posiłku;
 - Zmiana HbA_{1c};
 - Masa ciała;
 - BMI;
 - Satysfakcja z leczenia;
 - 8-pkt profil SMPG.
- Bezpieczeństwo:**
- Epizody hipoglikemii;
 - AEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100	Lispro ^a	MIX
Liczba pacjentów	53	52	54
Wiek [lata], średnia (SD)	59,1 (9,6)	60,4 (8,6)	58,7 (10,2)
Odsetek mężczyzn [%]	43,4	61,5	59,3
Etniczność, n(%)	bd	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	30,1 (4,6)	31,7 (4,6)	31,9 (3,9)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	5,5 (2,8)	5,3 (2,8)	5,9 (3,0)
Poziom HbA _{1c} [%], średnia (SD)	8,1 (1,3)	8,2 (1,2)	8,1 (1,2)
Poziom FBG [mmol/l], średnia (SD)	9,6 (2,4)	9,8 (2,8)	9,3 (2,1)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	bd	bd	bd
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		nd	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		nd	

Kazda 2006 [54]				
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	Biguanidy	36 (67,9)	33 (63,5)	34 (63,0)
	SU	33 (62,3)	32 (61,5)	40 (74,1)
	TZD	1 (1,9)	7 (13,5)	6 (11,1)
	Glinidy	4 (7,6)	5 (9,6)	4 (7,4)
	Inhibitor α -glukozydazy	5 (9,4)	4 (7,7)	5 (9,3)
Interwencja i komparator				
Układ badania	Równoległy stosunku 1:1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i>			
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d vs MIX (BILis 50/50) 3x/d^b Insulina: MIX (BILis 50/50) podawana 3 razy dziennie bezpośrednio przed śniadaniem, obiadem i kolacją; Gla-100 podawana raz dziennie przed snem. Dawki insuliny dostosowywano indywidualnie w zależności od poziomu glukemii, zgodnie z ustalonym algorytmem w celu osiągnięcia docelowych wartości glukemii. OAD: terapia lekami stosowanymi przed badaniem została przerwana</p>			
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	<p>MIX: 2h stężenie glukozy poposiłkowej <10 mmol/l Gla-100: FBG <7 mmol/l</p>			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji (obserwacji)	24 tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA			
Randomizacja	Brak opisu metody wygenerowania kodu randomizacji			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)			
Utrata z badania, n/N (%)	8 (15,1)	4 (7,7)	8 (14,8)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-equivalence</i>			
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku) PP (wszyscy, którzy skończyli badanie i ściśle stosowali się do protokołu)			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)			
Sponsor badania	Lilly Deutschland GmbH			

a) Ramię nie uwzględnione w analizie klinicznej; b) Przedstawiono schematy wyłącznie dla ramion uwzględnionych w analizie.

D.3.9. Al-Shaikh 2006

Al-Shaikh 2006 [55]	
Jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 z MIX.	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM; 2. Nieodpowiednia kontrola glikemii pomimo terapii skojarzonej OAD (terapia maksymalnymi dawkami MET i SU przez co 	

Al-Shaikh 2006 [55]

- najmniej 3 mies.);
 3. HbA1c >8%;
 4. 140 mg/dl.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Przewlekła niewydolność nerek;
2. Ciężka choroba serca;
3. Wiek >70 lat

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA1c

II-rzędowe PK:

- Gl kemia na czczo;
- Gl kemia po posiłkowa;
- Parametry życiowe;
- Badania neurologiczne;
- Badania układu krążenia;
- Masa ciała.

Bezpieczeństwo:

- AEs;
- Epizody hipogl kemii ogółem, ciężkiej, potwierdzonej nocnej.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	MIX
Liczba pacjentów	111	110
Wiek [lata], średnia (SD)		56,3
Odsetek mężczyzn [%]		56,1
Etniczność, n(%)		bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	67,3	67,3
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		bd
HbA1c [%], średnia (SD)	11,4	11,2
Stężenie FPG [mg/dl], średnia (SD)	187	183
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		bd
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd
Dawka insuliny bazowej j/kg/dzień (SD)		bd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%) Gla		bd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)		bd

Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu *treat to target*

Al-Shaikh 2006 [55]

Gla-100 1x/d + OAD vs MIX (BIH 30/70) 2x/d

Schemat leczenia

Insulina: Dawka początkowa Gla-100 wynosiła 14 U na dobę, zwiększana co tydz. w zależności od poziomu glukozy we krwi na czczo. Jeśli stężenie glukozy we krwi na czczo przekraczało 200 mg/dl dawkę zwiększono o 8 U, jeśli <200 i >140 mg/dl dawkę zwiększono o 4 U/tydz. Dawka początkowa MIX wynosiła 1 U/kg (dwie trzecie dawki rano i jedna trzecia wieczorem). Dawkę poranną zwiększano co tydz. o 4 U, jeśli stężenie poposiłkowe glukozy przekraczało 200 mg/dl, a dawkę wieczorną o 4 U, jeśli glikemia na czczo przekraczała 140 mg/dl.
OAD: W grupie Gla-100 kontynuowano terapię OAD sprzed badania. W grupie MIX terapię OAD przerywano

Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBP <100 mg/dl i stężenie glukozy przed obiadem <120 mg/dl
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Nie podano informacji na temat metody wygenerowania kodu randomizacji
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania, n/N (%)	0 (0)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	Sk, Bp: ITT
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Arabia Saudyjska)
Sponsor badania	bd

D.3.10. Sun 2014

Sun 2014 [56]

Jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 z insuliną MIX, u starszych osób z T2DM.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM;
2. Wiek >60 lat;
3. Leczenie OADs przez ≥6 mies.;
4. HbA1c ≥8,5% lub FBG ≥11 mmol/l lub 2h PBG ≥16 mmol/l.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Istotne zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
2. Wcześniejsze leczenie insuliną;

Sun 2014 [56]

3. Przeciwwskazania do stosowania badanych leków.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- bd

Oceniane PK:

- Zmiana HbA1c
- Odsetek pacjentów z HbA1c <7,5%;
- Zmiana FBG;
- Zmiana 2hPBG;
- Zmiana BMI;
- Poziom lipidów we krwi.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii ogółem.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	MIX
Liczba pacjentów	94	94
Wiek [lata], średnia (SD)	68,2 (6,6)	70,3 (5,7)
Odsetek mężczyzn [%]	49	46
Etniczność, n(%)	Azjatycka/ Orientalna	
	94 (100)	94 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,7 (10,1)	71,7 (9,2)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	24,3 (2,2)	24,5 (1,9)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	7,5 (4,0)	6,8 (2,8)
HbA1c [%], średnia (SD)	8,62 (0,44)	8,65 (0,43)
Stężenie FBG [mmol/l], średnia (SD)	11,2 (1,39)	11,12 (1,56)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	0 (0)	0 (0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		nd
Dawka insuliny bazowej		nd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		nd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + OAD vs MIX (BIH 70/30) 2x/d Insulina: Gla-10 dawka początkowa 0,2 U/kg raz dziennie przed śniadaniem; MIX dawka początkowa 0,5 U/kg dwa razy dziennie przed śniadaniem i kolacją; Dawki dostosowywano indywidualnie w zależności od stężenia FBG OAD: W grupie Gla-100 akarboza 50 mg 3x/d. W grupie MIX nie podawano OAD</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBG 6,0–8,5 mmol/l; 2h PBG 8–11 mmol/l; HbA1c 6,5–8,0%	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji (obserwacji)	32 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	

Sun 2014 [56]	
Randomizacja	Randomizacja (kod wygenerowany komputerowo)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)
Utrata z badania, n/N (%)	0 (0) 0 (0)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	Sk, Bp: ITT
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	Granty naukowe: Narodowej Fundacji Nauk Przyrodniczych Chin, Fundacji Nauk Przyrodniczych w Szanghaju, Funduszy Nauki i Technologii z Pudong New Area oraz Program Szkolenia Liderów Akademickich Biura Zdrowia Pudong w Szanghaju

D.3.11. Ligthelm 2011

Ligthelm 2011 [57]
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 z BIAsp 70/30, u osób z T2DM z niekontrolowaną glikemią pomimo terapii BI + OAD.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM trwająca >1 rok; 2. Terapia insuliną Gla-100 1x/d lub NPH 1x lub 2x/d przez co najmniej 3 mies. w połączeniu z MET ≥ 1000 mg (z lub bez innych OAD); 3. HbA_{1c} $\geq 8,0\%$; 4. FPG ≥ 7 mmol/l; 5. BMI ≤ 45 kg/m².
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia nawracających epizodów ciężkiej hipoglikemii; 2. Choroba wątroby, nerek lub serca; 3. Przeciwwskazania do stosowania badanych leków; 4. Niezdolność do monitorowania SMPG; 5. Ciąża lub karmienie piersią.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA_{1c} <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Końcowa wartość HbA_{1c}; • Odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 6,5$ i $< 7,0\%$; • Zmiana FPG; • 8-pkt profil SMBG; • Dawka insuliny; • Satysfakcja z leczenia (ITSQ); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epizody hipoglikemii ogółem;

Ligthelm 2011 [57]

- AE;
- Zmiana masy ciała.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + OAD	MIX + OAD
Liczba pacjentów	143	137
Wiek [lata], średnia (SD)	53,5 (10,6)	51,9 (10,2)
Odsetek mężczyzn [%]	59	55
Etniczność, n(%)	Hiszpańska	37 (25,9)
	Nie-hiszpańska	106 (74,1)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	100,4 (20,2)	95,4 (20,8)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	34,4 (6,0)	33,1 (5,4)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	11,2 (7,0)	11,1 (5,8)
HbA1c [%], średnia (SD)	9,0 (1,2)	9,0 (1,0)
Stężenie FBG [mg/dl], średnia (SD)	177,7 (61,5)	178,8 (64,6)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	143 (100)	137 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd
Dawka insuliny bazowej		bd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla	112 (78,3)
	NPH	31 (21,7)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	bd

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + OAD vs MIX (BIAsp 70/30) 2x/d + OAD BI: Gla-100 raz dziennie przed śniadaniem lub w porze wieczornej; MIX dwa razy dziennie przed śniadaniem i w porze kolacji. Dawka początkowa u pacjentów leczonych uprzednio NPH była zredukowana o 20% w stosunku do wcześniejszej dawki insuliny. Dawki insuliny miareczkowano co tydzień, przez pierwsze 12 tygodni, a następnie co 2 tyg., zgodnie z algorytmem opartym na odczytach FBG lub SMBG. OAD: W grupie Gla-100: MET + leki zwiększające wydzielanie insuliny; w grupie MIX: MET. W obu grupach pacjenci leczeni TZD przed badaniem, mogli kontynuować terapię w trakcie badania w niezmiennych dawkach</p>
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	FBG lub glukoza przez kolacją: 80-110 mg/dl
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	Randomizacja IVRS, ze stratyfikacją ze względu na wyjściowe wartości HbA1c (<8,5% i ≥8,5%)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)

Ligthelm 2011 [57]		
Utrata z badania, n/N (%)	32 (22,3): 3- AEs, 10- niezgodność z protokołem, 19- inne.	19 (13,9): 2- AEs, 2- brak skuteczności terapii, 4- niezgodność z protokołem, 11- inne.
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (przeniesienie ostatniego zaobserwowanego wyniku)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>non-inferiority</i>	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (bd) Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Novo Nordisk	

D.4. Badania dla schematu NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD

D.4.1. Rosenstock 2001

Rosenstock 2001 [58]
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Gla-100 i insuliny NPH u pacjentów z T2DM, leczonych uprzednio insuliną.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mężczyźni lub kobiety 40-80 lat; 2. T2DM; 3. Terapia insuliną przez ≥3 mies.; 4. HbA1c 7-12%; 5. BMI <40 kg/m².
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 6. Istotne zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 7. Przyjmowanie OADs 3 mies. przed badaniem.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FBG; • Dawka insuliny; • 7-pkt SMPG; • Zmiana masy ciała; • Bezpieczeństwo: • Epizody hipoglikemii; • AEs.
Charakterystyka populacji

Rosenstock 2001 [58]		
Cecha populacji	Gla-100 ± bolus	NPH ± bolus
Liczba pacjentów	259	259
Wiek [lata], średnia (SD)	59,5 (9,7)	59,2 (9,9)
Odsetek mężczyzn [%]	57,9	62,2
Etniczność, n(%)	Biała	208 (80,6)
	Hiszpańska	22 (8,5)
	Afrykańska	40 (15,5)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	89,7 (17,4)	90,7 (17,8)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	30,7 (5)	30,4 (5,1)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	13,4 (8,3)	14,1 (9,0)
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	8,6 (1,2)	8,5 (1,2)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)	10,6 (3,9)	11,1 (4,3)
Poziom FBG [mmol/l], średnia (SD)	9,1 (2,4)	9,2 (2,4)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	259 (100)	259 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	8,4 (6,9)	8,3 (7,6)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Insulina krótkodziałająca/regularna	161 (62,1)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	bd	167 (64,4)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy stosunku 1:1, badanie typu <i>treat-to-target</i>	
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d ± bolus vs NPH 1-2x/d ± bolus</p> <p>Insulina: Gla-100 raz dziennie (przed snem), lub NPH podskórną raz dziennie (przed snem) lub dwa razy dziennie (rano i przed snem), w zależności od leczenia przed badaniem. Pacjenci kontynuowali leczenie insuliną krótkodziałającą jeśli było to wskazane. Dawki Gla-100 i NPH były indywidualnie dostosowywane do docelowej wartości FPG wynoszącej 4,4-7,8 mmol/l. Dawki wieczorne zwiększono, jeśli FPG wynosiło 10,0 mmol/l w trzech kolejnych pomiarach, chyba że wystąpiła nocna hipoglikemia.</p> <p>OAD: w badaniu uczestniczyli pacjenci nielečení OAD</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	BI: FPG 4,4-7,8 mmol/l bolus: glukoza przed posiłkiem 4,4-7,8 mmol/l i przed snem 6,7-10,0 mmol/l	
Kointerwencje	-	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	28 tyg. (1-4 tyg. skriningu, 28 tyg. leczenia)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na przyjmowanie BI wyjściowo 1x lub 2x dziennie	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n/N (%)	28 (10,8%): 13- na własną prośbę/ utrata z 21 (8,1%): 9- na własną prośbę / utrata	

Rosenstock 2001 [58]		
	okresu obserwacji, 9- AEs	z okresu obserwacji, 7- AEs
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, dla których dostępny był co najmniej 1 wynik w okresie leczenia).	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	bd	

D.4.2. Yokoyama 2006

Yokoyama 2006 [59]		
Jednośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 z insuliną NPH, u osób z T2DM leczonych BI i insuliną posiłkową.		
Najważniejsze kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM trwająca ≥ 2 lata; 2. Wiek ≥ 35 lat; 3. Negatywny test na przeciwciała GAD; 4. Brak przypadku kwasicy ketonowej; 5. BMI ≤ 40 kg/m²; 6. HbA1c $\leq 10,0\%$, ale brak wcześniejszej kontroli glikemii (HbA1c $\geq 8\%$), pomimo leczenia SU w optymalnej dawce w połączeniu z dietą i terapią ruchową; 7. Co najmniej rok terapii skojarzonej z BI i insuliny posiłkowej (insulina aspart/ lispro z każdym posiłkiem i NPH przed snem). 		
Najważniejsze kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca; 2. Nawracające ciężkie epizody hipoglikemii. 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK:		
• Zmiana HbA1c		
II-rzędowe PK:		
• Końcowa wartość HbA1c;		
• Zmiana w FPG, PPG;		
• Zmiana dawki insuliny;		
• Zmiana BMI;		
Bezpieczeństwo:		
• Epizody hipoglikemii.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Gla-100 + bolus \pm OAD	NPH + bolus \pm OAD
Liczba pacjentów	31	31
Wiek [lata], średnia (SD)	61,0 (13,0)	62,0 (10,0)
Odsetek mężczyzn [%]	48	61
Etniczność, n(%)	Azjatycka	
	31 (100)	31 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd

Yokoyama 2006 [59]		
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	26,4 (4,5)	26,1 (3,2)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	14,0 (10,0)	12,0 (9,0)
HbA1c [%], średnia (SD)	7,2 (0,86)	6,9 (0,72)
Stężenie FPG [mmol/l], średnia (SD)	8,4 (1,4)	8,6 (2,3)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	31 (100)	31 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd	
Dawka insuliny [U/d]	43 (19)	41 (19)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Aspart	26 (83,9)
	Lispro	5 (16,1)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	Glimepiryd	12 (38,7)
	MET	20 (64,5)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + bolus 3x/d ± OAD vs NPH 1x/d + bolus 3x/d ± OAD Insulina: W fazie wstępnej badania (3 mies.) dawka BI była dostosowywana indywidualnie w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii. W okresie leczenia dawka Gla-100 mogła być zwiększana o 2–4 U, jeśli wystąpiła taka konieczność (dawkę ins. posiłkowej zredukowano wtedy o 1–2 U w celu uniknięcia epizodów hipoglikemii), dawka NPH pozostawała niezmienną. OAD: Glimepiryd i/lub MET.</p>	
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	<p>BI: FBG: 6–7,8 mmol/l (108–140 mg/dl) Bolus: glukoza po posiłku 7–9,5 mmol/l (126–171 mg/l)</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg. (3 mies. fazy wstępnej, 24 tyg. leczenia)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Nie podano informacji na temat metody wygenerowania kodu randomizacji	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak (otwarta próba)	
Utrata z badania, n/N (%)	bd	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	Sk: Bp: bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania	bd	

D.5. Badania dla schematu MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD

D.5.1. Jia 2015

Jia 2015 [60, 61]		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny MIX 3x/d ze schematem BI + bolus, u osób z T2DM z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo stosowania MIX 2x/d.</p>		
<p>Najważniejsze kryteria włączenia</p>		
<ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM; 2. Wiek 18–80 lat; 3. Terapia MIX 2x/d (BIH, BIAsp, BILis) przez ≥6 mies.; 4. HbA1c 7–12%. 		
<p>Najważniejsze kryteria wykluczenia</p>		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Więcej niż 1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 24 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2. BMI >35 kg/m²; 3. Terapia glukokortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub lekami obniżającymi poziom glukozy innymi niż MET lub inhibitory α-glukozydazy w ciągu 3 mies. przed skринingiem; 4. Choroba serca w stanie funkcjonalnym NYHA klasy III i IV; 5. Historia niewydolności nerek lub aktywna choroba wątroby. 		
<p>Oceniane punkty końcowe</p>		
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Końcowa wartość HbA1c; • Pacjenci z HbA1c ≤6,5% i ≤7; • 7-pkt profil SMBG; • Dawka insuliny; • Zmiana w BMI. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epizody hipoglikemii; • AE 		
<p>Charakterystyka populacji</p>		
Cecha populacji	Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD
Liczba pacjentów	202	197
Wiek [lata], średnia (SD)	58,1 (9,1)	59,1 (9,1)
Odsetek mężczyzn [%]	54	48
Etniczność, n(%)	Azjatycka	
	202 (100)	197 (100)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,9 (11,3)	71,14 (11,26)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	25,96 (3,32)	26,04 (3,03)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	15,3 (6,6)	15,0 (6,24)
HbA1c [%], średnia (SD)	8,7 (1,1)	8,6 (1,0)
Stężenie FPG [mmol/l], średnia (SD)	9,8 (3,13)	9,99 (2,69)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	202 (100)	197 (100)

Jia 2015 [60, 61]			
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd	bd
Dawka insuliny, średnia (SD)	IU	43,6 (14,4)	44,2 (15,07)
	IU/kg	0,62 (0,2)	0,63 (0,2)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)		bd	bd
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	akarboza	30 (15)	33 (17)
	MET	87 (43)	91 (46)
	wogliboza	2 (1)	4 (2)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia	Gla-100 1x/d + bolus 3x/d ± OAD vs MIX 3x/d (BILis 50/ BILis 25) ± OAD		
	<p>Insulina: Dawka początkowa insuliny odpowiadała dawce insuliny sprzed badania. W przypadku MIX dawka była podzielona na 3 równe dawki insuliny BILis 50 (2 dawki) i BILis 25 (1 dawka wieczorna). W grupie BI + bolus, pacjenci byli leczeni Gla-100 1x/d wieczorem (50% dawki insuliny sprzed badania) i insuliną lispro 3x/d przed głównymi posiłkami. Następnie dawki insuliny były dostosowywane indywidualnie w zależności od poziomu glukozy według ustalonego algorytmu.</p> <p>OAD: kontynuowanie terapii MET i/lub inh bitorów α-glikozydazy (jeśli były stosowane) w stałych dawkach</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	Stężenie glukozy przed posiłkiem <6,1 mmol/l oraz 2h po posiłku <7,8 mmol/l bez hipoglikemii.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji	24 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Randomizacja IVRS, komputerowo generowana, ze stratyfikacją ze względu na kraj lub region i HbA1c (<8,5% lub ≥8,5%)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak (próba otwarta)		
Utrata z badania, n (%)	14 (6,9): 1- AE; 7- decyzja pacjenta; 2- utrata z okresu obserwacji; 4- inne	16 (8,1): 1 - AE; 1 - brak skuteczności; 6 - decyzja pacjenta; 3 - utrata z okresu obserwacji; 5 - inne	
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (przeniesienie ostatniego zaobserwowanego wyniku)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 15,1		
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (wszyscy, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku), PP (wszyscy pacjenci którzy ukończyli ≥23 tyg. leczenia i nie zrezygnowali przed 8. wizytą, spełnili wszystkie kryteria włączenia, przestrzegali zaleceń i nie mieli istotnych odstępstw od protokołu) Bp: mITT (wszyscy, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny, Korea, Tajwan)		
Sponsor badania	Eli Lilly		

D.5.2. GINGER

GINGER [62–64]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 w połączeniu z insuliną glulizynową z insuliną MIX podawaną 2x/d, u osób z T2DM.

Najważniejsze kryteria włączenia

1. T2DM od ≥ 5 lat;
2. Wiek 18-75 lat;
3. HbA1c 7,5%-11,0%;
4. Terapia MIX 2x/d (BIH, BIAsp lub BILis w stosunku 70/30 lub 75/25) w stabilnych dawkach (tj. brak zmiany w dawkowaniu o więcej niż 30%) przez co najmniej 3 mies. przed badaniem w połączeniu lub nie z MET (inne OAD nie były dopuszczalne w badaniu).

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
2. Dwa lub więcej epizody ciężkiej hipoglikemii przez ostatnie 3 mies.
3. Hospitalizacja z powodu słabej kontroli cukrzycy w ciągu ostatnich 3 mies. przed badaniem;
4. BMI >38 kg/m²;
5. Aktywna proliferacyjna retinopatia cukrzycowa w ciągu ostatnich 6 mies. przed badaniem;
6. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA_{1c};

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 7\%$;
- Zmiana FBG, PBG, dzienny profil glukozy;
- Zmiana masy ciała;
- Dzienna dawka insuliny.

Bezpieczeństwo:

- Epizody hipoglikemii;
- AEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + bolus \pm OAD	MIX \pm OAD
Liczba pacjentów	153	157
Wiek [lata], średnia (SD)	60,2 (7,5)	60,9 (7,8)
Odsetek mężczyzn [%]	54,2	47,8
Etniczność, n(%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	87,0 (15,1)	84,3 (15,0)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	30,3 (3,5)	29,8 (3,9)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	12,8 (5,8)	12,5 (6,8)
HbA _{1c} [%], średnia (SD)	8,6 (0,8)	8,5 (0,9)
Stężenie FPG, średnia (SD)	mmol/l	9,9 (3,0)
	mg/dl	178,4 (54,1)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	153 (100)	157 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	5,0 (3,7)	4,7 (3,8)
Dawka insuliny [U], średnia (SD)	52,4 (23,5)	58,3 (26,7)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	bd	bd
Terapia OAD wymienionymi	MET	85 (55,6)
		94 (59,9)

GINGER [62–64]	
w publikacji głównej, n (%)	
Interwencja i komparator	
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia	Gla-100 1x/d + bolus (3x/d) ± OAD vs MIX (BIH 70/30, BIAsp 70/30) 2x/d ± OAD Insulina: Dawka insuliny w obu grupach była dostosowywana indywidualnie przez pierwsze 8 tyg. w zależności od stężenia glukozy zgodnie z ustalonym algorytmem. OAD: Kontynuacja leczenia MET sprzed badania
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI	FBG ≤5,5 mmol/l (100 mg/dl); PBG ≤7,5 mmol/l (135 mg/dl);
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	52 tyg. (8 tyg. fazy wstępnej, 52 tyg. leczenia)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek i leczenie MET (tak/nie)
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	25 (16,3): 12 – istotne naruszenie protokołu 1- brak wyniku HbA1c, 12 - inne. 28 (17,8): 11 – istotne naruszenie protokołu; 1 - poza przedziałem wiekowym, 1 – brak wyniku HbA1c, 15 - inne.
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (wszyscy pacjenci, dla których dostępny był wyn k HbA1c <i>baseline</i> oraz co najmniej jeden wynik z okresu leczenia)- I rz pkt, mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli dawkę leku i, dla których dostępny był wynik dotyczący skuteczności <i>baseline</i> oraz co najmniej jeden wynik z okresu leczenia) Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Czechy, Francja, Hiszpania, Holandia, Niemcy, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, UK, Włochy)
Sponsor badania	Sanofi

D.5.3. DURABLE 2

DURABLE 2 [65]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, dwuramienne badanie, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny Gla-100 z insuliną MIX, u osób z T2DM. <i>W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy nie osiągnęli docelowych wartości HbA1c <7% w innym badaniu (DURABLE)</i>	

DURABLE 2 [65]

Najważniejsze kryteria włączenia

Kryteria z badania pierwotnego (DURABLE):

1. Mężczyźni lub kobiety w wieku 30–80 lat;
2. T2DM;
3. HbA1c >7,0% pomimo leczenia ≥ 2 OAD przez 90 dni (minimalna dawka MET 1500 mg/d, co najmniej ½ maksymalnej dawki SU, pioglitazon 30 mg/d, rosiglitazon 4 mg/d);

Do niniejszego badania kwalifikowano pacjentów, którzy byli leczeni w ramach badania DURABLE insuliną Gla-100 lub MIX i nie osiągnęli celu terapeutycznego (HbA1c <7%)

Najważniejsze kryteria wykluczenia

Kryteria z badania pierwotnego (DURABLE):

1. Regularne zażywanie insuliny w ciągu ostatnich 12 mies.;
2. Niedawna terapia innymi lekami przeciwhiperglikemicznymi;
3. Niedawny epizod ciężkiej hipoglikemii;
4. BMI > 45 kg/m²;
5. Klucznie istotna choroba hematologiczna, onkologiczna, nerek, serca, wątroby lub przewodu pokarmowego;
6. Niedawne leczenie sterydami ogólnoustrojowymi;
7. Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- Zmiana HbA1c;

II-rzędowe PK:

- Zmiana w SMBG;
- Zmiana w BMI;
- Ilość lipidów we krwi;
- Albumina w moczu;
- Dzienna dawka insuliny.

Bezpieczeństwo:

- AEs.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	A: Gla-100 + bolus \pm OAD	A: MIX \pm OAD	B: Gla-100 + bolus \pm OAD	B: MIX \pm OAD	
Liczba pacjentów	199	200	171	174	
Wiek [lata], średnia (SD)	58,2 (9,7)	55,9 (10,1)	54,5 (9,1)	55,4 (10,0)	
Odsetek mężczyzn [%]	51	54	50	52	
Etniczność, n(%)	Biała	119 (60)	120 (60)	88 (51)	90 (52)
	Azjatycka	43 (22)	44 (22)	49 (29)	48 (28)
	Hiszpańska	27 (14)	18 (9)	16 (9)	21 (12)
	Afrykańska	6 (3)	11 (6)	9 (5)	6 (3)
	Inna	4 (2)	7 (4)	9 (5)	9 (5)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	89,3 (21,6)	90,1 (23,5)	91,9 (23,4)	93,6 (24,2)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	32,5 (6,1)	32,4 (6,7)	33,0 (6,1)	33,3 (6,5)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	9,3 (5,8)	8,9 (6,0)	9,6 (6,0)	10,0 (6,7)	
HbA1c [%], średnia (SD)	8,0 (1,0)	8,0 (1,0)	8,0 (0,9)	8,0 (0,9)	
Stężenie FPG [mg/dl], średnia (SD)	131,5 (42,2)	131,0 (34,9)	147,9 (39,5)	144,0 (34,9)	
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	199 (100)	200 (100)	171 (100)	174 (100)	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	6 mies. ^a	6 mies. ^a	6 mies. ^a	6 mies. ^a	
Dawka insuliny [U/d], średnia (SD)		41,4		49,9	

DURABLE 2 [65]					
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla-100	199 (100)	200 (100)	0 (0)	0 (0)
	BILis 75/25	0 (0)	0 (0)	171 (100)	174 (100)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	138 (69)	138 (69)	122 (71)	122 (70)
	MET/ Tiazynodiony	48 (24)	48 (24)	39 (23)	46 (26)
	Tiazynodiony	13 (7)	13 (7)	8 (5)	6 (3)
Interwencja i komparator					
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i> Randomizacja do dwóch grup w obrębie dwóch ramion: A – w którym uwzględniono pacjentów leczonych uprzednio BI (Gla-100) B – w którym uwzględniono pacjentów leczonych uprzednio MIX (BILis 75/25)				
Schemat leczenia	Ramię A: Gla-100 1x/d + bolus 3x/d ± OAD vs MIX 2x/d (BILis 75/25) ± OAD Ramię B: Gla-100 1x/d + bolus 3x/d ± OAD vs MIX 3x/d (BILis 50/50) ± OAD W trakcie badania dawki dostosowywano indywidualnie w celu osiągnięcia docelowych stężeń glukozy. Nie stosowano ściśle określonego algorytmu dawkowania. OAD: Kontynuacja MET i TZD sprzed badania				
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	FPG <110 mg/dl				
Kointerwencje	bd				
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg.				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA				
Randomizacja	Randomizacja IVRS ze stratyfikacją ze względu na jednoczesne leczenie tiazolidynodiniem (tak/nie)				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe				
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)				
Utrata z badania, n/N (%)	37 (19): 18-decyzja pacjenta; 7-utrata z okresu obserwacji; 6-naruszenie protokołu; 3-AE, 2- decyzja badacza, 1-decyzja sponsora	28 (14): 14-decyzja pacjenta; 6-utrata z okresu obserwacji; 2-naruszenie protokołu; 4-AE, 1- decyzja badacza, 1-brak skuteczności	29 (17): 9-decyzja pacjenta, 7-utrata z okresu obserwacji, 6-naruszenie protokołu, 3-decyzja badacza, 1-decyzja sponsora, 1-AE, 1- zgon, 1-brak skuteczności	23 (13): 12-decyzja pacjenta, 4-decyzja badacza, 4-utrata z okresu obserwacji, 2-naruszenie protokołu, 1-kryteria wykluczenia	
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (przeniesienie ostatniego dostępnego wyniku)				
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd				
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>				
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (wszyscy pacjenci, dla których dostępny był ≥1 wynik z okresu leczenia)				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Brazylia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Indie, Kanada, Puerto Rico, Rumunia, USA, Węgry)				

DURABLE 2 [65]

Sponsor badania

Eli Lilly

a) W ramach badania DURABLE

D.5.4. LanScape

LanScape [66–68]

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IV fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IGlar QD + insulina glulizynowa QD względem insuliny BIAsp u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii.

Kryteria włączenia

1. Dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat., ze zdiagnozowaną T2DM;
2. HbA1c 7,5-11,0% (58-97 mmol/mol);
3. BMI \leq 40 kg/m²;
4. Przyjmowanie BI (IGlar, Detemir, NPH) przez \geq 3 mies. przed rekrutacją do badania;
5. W przypadku pacjentów przyjmujących OAD, dawka powinna być stabilna w okresie \geq 1 mies. przed rekrutacją do badania

Kryteria wykluczenia

1. T1DM;
2. Przyjmowanie insuliny dwufazowej, krótkodziałającej lub szybko działającej w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania;
3. Przyjmowanie agonistów GLP-1 lub DPP-4 w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania;
4. Retinopatia cukrzycowa wymagająca fotokoagulacji lub operacji w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, pogarszająca się retinopatia w ciągu 2 lat przed badaniem;
5. Niemożność lub niechęć przyjęcia interwencji badanej lub interwencji w ramieniu komparatora;
6. Kobiety w wieku prokreacyjnym, u których nie wykluczono ciąży lub kobiety w okresie karmienia piersią;
7. Pacjenci, u których wystąpiła nadwrażliwość na leki podawane w ramieniu interwencji lub komparatora lub leki o zbliżonej strukturze chemicznej do leków podawanych w badaniu;
8. Terapia ogólnoustrojowymi GKS w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;
9. Terapia niezarejestrowanym lekiem eksperymentalnym w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;
10. Terapia nieselektywnymi beta-blokerami;
11. Prawdopodobieństwo, że w trakcie trwania badania zaistnieje konieczność terapii niedozwolonej w protokole badania;
12. Choroba układu sercowo-naczyniowego, wątroby, układu nerwowego lub endokrynnego lub inna choroba ogólnoustrojowa, która utrudniłaby interpretację wyników badania;
13. Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych AST lub ALT $>$ 3 ULN, kreatynina $>$ 135 μ mol/l u mężczyzn i $>$ 110 μ mol/l u kobiet podczas kwalifikacji do badania;
14. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, niezdolność do przestrzegania protokołu badania, pacjent o charakterze trudnym do współpracy, który nie ma możliwości stawienia się na wizyty kontrolne;
15. Osobą zrekrutowaną do udziału w badaniu nie mogą być osoby zaangażowane w przeprowadzenia badania

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- zmiana poziomu HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- odsetek pacjentów z HbA1c $<$ 7,0% (53 mmol/mol) w tyg. 24;
- zmiana masy ciała w tyg. 24 względem wartości wyjściowych;
- zadowolenie pacjenta z leczenia oraz jakość życia;
- zmiana dawki insuliny;
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Gla-100 + bolus \pm OAD	MIX \pm OAD
Liczba pacjentów	170	164
Wiek [lata], średnia (SD)	61,6 (8,0)	61,6 (8,9)
Odsetek mężczyzn [%]	72	73
Masa ciała [kg], średnia (SD)	91,5 (15,7)	90,8 (15,4)

LanScape [66–68]			
	0 (jeżeli FPG 4,3–6,1 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,2–7,8 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,9–10,0 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG >10,0 mmol/l) OAD: Dopuszczono przyjmowanie MET.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	Faza wstępna (<i>run-in</i>): 8-12; OI: 24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Ze stratyfikacją względem regionu		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, centralna, przy użyciu systemu IVRS		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>14/170 (8,2) opis prawidłowy: AE - 2 (1,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (1,2) utrata z FU - 1 (0,6) decyzja pacjenta – 7 (4,1) decyzja badacza - 1 (0,6) zaprzestanie przyjmowania leku >7 dni w fazie RI lub OI - 1 (0,6)</td> <td>23/165 (13,9) opis prawidłowy: AE - 1 (0,6) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,8) utrata z FU - 2 (1,2) decyzja pacjenta – 8 (4,8) decyzja badacza - 4 (2,4) jednoczesne przyjmowanie leku niedopuszczonego w protokole badania – 1 (0,6) inne – 4 (2,4)</td> </tr> </table>	14/170 (8,2) opis prawidłowy: AE - 2 (1,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (1,2) utrata z FU - 1 (0,6) decyzja pacjenta – 7 (4,1) decyzja badacza - 1 (0,6) zaprzestanie przyjmowania leku >7 dni w fazie RI lub OI - 1 (0,6)	23/165 (13,9) opis prawidłowy: AE - 1 (0,6) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,8) utrata z FU - 2 (1,2) decyzja pacjenta – 8 (4,8) decyzja badacza - 4 (2,4) jednoczesne przyjmowanie leku niedopuszczonego w protokole badania – 1 (0,6) inne – 4 (2,4)
14/170 (8,2) opis prawidłowy: AE - 2 (1,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (1,2) utrata z FU - 1 (0,6) decyzja pacjenta – 7 (4,1) decyzja badacza - 1 (0,6) zaprzestanie przyjmowania leku >7 dni w fazie RI lub OI - 1 (0,6)	23/165 (13,9) opis prawidłowy: AE - 1 (0,6) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,8) utrata z FU - 2 (1,2) decyzja pacjenta – 8 (4,8) decyzja badacza - 4 (2,4) jednoczesne przyjmowanie leku niedopuszczonego w protokole badania – 1 (0,6) inne – 4 (2,4)		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^a		
Metoda analizy wyników	Sk: PP (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, ukończyli ≥20 tyg. badania, stosowali tylko przewidziane w protokole badania interwencje i mieli wykonany pomiar HbA1c ≤2 tyg. po ostatniej dawce interwencji), ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani) Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali przynajmniej jedną dawkę interwencji)		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Wielka Brytania)		
Sponsor badania	Sanofi		

a) Próg dla górnej granicy 97,5%CI ustalono na poziomie 0,4%

D.5.5. Tinahones 2014

Tinahones 2014 [69, 70]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IV fazy mające na celu porównanie skuteczności terapii BILis 25/75 względem IGLar + ILis u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo przyjmowania IGLar wraz z MET i/lub pioglitazonem.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku 18–75 lat; 2. Zdiagnozowana T2DM; 3. Wartość HbA1c 7,5–10,5%; 4. Stężenie FPG ≤6,7 mmol/l podczas skriningu lub FPG >6,7 mmol/l (jeżeli ze względów bezpieczeństwa brak możliwości dostosowywania dawki IGLar); 5. Przyjmowanie MET (w stałej dawce ≥1500 mg/d przez okres ≥8 tyg.) ± pioglitazon (≥ 30 mg/d lub ≥15 mg/d w Korei) przez okres ≥12 tyg. przed skriningiem; 	

Tinahones 2014 [69, 70]

6. Przyjmowanie IGLar QD przez okres ≥ 90 dni przed skriningiem;
7. Kobiety w wieku reprodukcyjnym tylko pod warunkiem przeciwdziałania ciąży

Kryteria wykluczenia

1. BMI >45 kg/m² przy kwalifikacji do badania;
2. Zdiagnozowana T1DM;
3. Przyjmowanie pioglitazonu w stałej dawce, większej niż maksymalna dopuszczona w danym kraju dawka w połączeniu z insuliną;
4. Przyjmowanie insuliny posiłkowej >2 tyg. w okresie 12 tyg. poprzedzających kwalifikację do badania;
5. Więcej niż 1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 24 tyg. przed rekrutacją do badania;
6. Choroby współistniejące będące przeciwwskazaniem do zastosowania interwencji badanych;
7. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni przed rekrutacją do badania

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- zmiana HbA1c w tyg. 12 względem wartości wyjściowych;
- odsetek pacjentów z HbA1c $<7,0\%$ (53 mmol/mol) lub $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) w tyg. 24;
- zmiana FPG w tyg. 12 i 24 względem wartości wyjściowych;
- zmiana SMPG w 7 punktach czasowych w tyg. 12 i 24 względem wartości wyjściowych;
- dzienne dawki insuliny (całkowita, bazowa i posiłkowa) w tyg. 12. i 24.;
- zmiana masy ciała w tyg. 12 i 24 badania, względem wartości wyjściowych;
- profil bezpieczeństwa;
- satysfakcja pacjenta z leczenia insuliną oraz jakość życia

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	MIX \pm OAD	Gla-100 + bolus \pm OAD
Liczba pacjentów	236	240
Wiek [lata], średnia (SD)	57,4 (9,9)	57,7 (9,1)
Odsetek mężczyzn [%]	49	41
Masa ciała [kg], średnia (SD)	78,7 (15,6)	78,5 (15,2)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	29,4 (5,1)	29,8 (5,1)
Pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	bd (bd)	bd (bd)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	12,2 (7,7)	11,3 (6,8)
Poziom HbA1c, średnia (SD)	%	8,7 (0,8)
	mmol/mol	71 (8,6)
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l	6,4 (2,0)
		6,2 (1,8)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	236 (100)	240 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd (bd)	bd (bd)
Typ przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla	236 (100)
		240 (100)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	236 (100)
	pioglitazon	13 (5,5)
		15 (6,3)

Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:1

Schemat leczenia w grupie badanej

MIX: mieszanka insuliny lispro 75/25 (75% zawiesiny protaminowej oraz 25% insuliny lispro) BID, przyjmowana przed śniadaniem i obiadem. Dawka początkowa równa dawce IGLar sprzed badania podzielonej na

Tinahones 2014 [69, 70]

	<p>dwie równe części. Przewidziano możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3-7 dni, do momentu osiągnięcia FPG < 6,1 mmol/l, zgodnie z algorytmem: -2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 U (jeżeli FPG 4,4–6,0 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,1–7,7 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,8–9,9 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG ≥10 mmol/l) OAD: pacjenci kontynuowali przyjmowanie stałej dawki MET i/lub pioglitazonu przez cały okres trwania badania. Możliwość modyfikacji dawki ze względów bezpieczeństwa.</p>		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>Gla-100 QD przyjmowana przed posiłkiem wieczornym. Dawka początkowa Gla-100, równa dawce Gla-100 sprzed badania. Dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3 dni, do momentu osiągnięcia FPG ≤5,5 mmol/l, zgodnie z algorytmem: -2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 U (jeżeli FPG 4,4–5,5 mmol/l) 0 do +2 U (jeżeli FPG 5,6–6,7 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,8–7,8 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,9–9,9 mmol/l) +6 do +8 U (jeżeli FPG ≥10 mmol/l) Insulina lispro QD przed największym posiłkiem, dawka początkowa lispro 4IU/d. Dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3–7 dni, do momentu osiągnięcia FPG 5,6–6,7 mmol/l: -2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 U (jeżeli FPG 4,4–6,0 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,1–7,7 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,8–9,9 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG ≥10 mmol/l) OAD: pacjenci kontynuowali przyjmowanie stałej dawki MET i/lub pioglitazonu przez cały okres trwania badania. Możliwość modyfikacji dawki ze względów bezpieczeństwa.</p>		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	OI: 24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	Ze stratyfikacją ze względu na rejon geograficzny i wyjściowy poziom HbA1c		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, centralna, przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>16/236 (6,8) opis prawidłowy: AE – 2 (0,8) niespełnienie kryteriów włączenia – 6 (2,5) brak skuteczności leczenia – 2 (0,8) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,8) decyzja sponsora badania – 1 (0,4) decyzja pacjenta – 3 (1,3)</td> <td>22/242 (9,1) opis prawidłowy: AE - 1 (0,4) niespełnienie kryteriów włączenia – 4 (1,7) niezastosowanie się do protokołu badania – 5 (2,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (3,0) utrata z FU - 1 (0,4) decyzja lekarza – 4 (1,7)</td> </tr> </table>	16/236 (6,8) opis prawidłowy: AE – 2 (0,8) niespełnienie kryteriów włączenia – 6 (2,5) brak skuteczności leczenia – 2 (0,8) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,8) decyzja sponsora badania – 1 (0,4) decyzja pacjenta – 3 (1,3)	22/242 (9,1) opis prawidłowy: AE - 1 (0,4) niespełnienie kryteriów włączenia – 4 (1,7) niezastosowanie się do protokołu badania – 5 (2,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (3,0) utrata z FU - 1 (0,4) decyzja lekarza – 4 (1,7)
16/236 (6,8) opis prawidłowy: AE – 2 (0,8) niespełnienie kryteriów włączenia – 6 (2,5) brak skuteczności leczenia – 2 (0,8) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,8) decyzja sponsora badania – 1 (0,4) decyzja pacjenta – 3 (1,3)	22/242 (9,1) opis prawidłowy: AE - 1 (0,4) niespełnienie kryteriów włączenia – 4 (1,7) niezastosowanie się do protokołu badania – 5 (2,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (3,0) utrata z FU - 1 (0,4) decyzja lekarza – 4 (1,7)		
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 15.1		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority (PP) / Superiority (ITT)</i>		

Tinahones 2014 [69, 70]	
Metoda analizy wyników	Sk: PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie, bez znaczących odchyień od przestrzegania protokołu badania tj. przyjęcia leku innego niż przypisany po randomizacji, niespełniający kryteriów włączenia lub spełniający kryteria wyłączenia) i MITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Brazylia, Chiny, Egipt, Indie, Korea pld., Hiszpania, Turcja)
Sponsor badania	Eli Lilly and Company

a) Przyjęto próg 0,4%, hipotezę *superiority* testowano pod warunkiem spełnienia *non-inferiority*

D.5.6. Jin 2016

Jin 2016 [71, 72]

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stopniowego dodawania insuliny posiłkowej do insuliny bazalnej z terapią MIX (BIAsp 30/70) u koreańskich pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo optymalnej terapii BI w połączeniu z OAD.

Kryteria włączenia

1. Dorośli pacjenci w wieku ≥ 20 lat., ze zdiagnozowaną T2DM;
2. Terapia Gla-100 (≥ 10 U/d) przez co najmniej 3 mies.;
3. HbA1c 7-10%;
4. FPG < 130 mg/dl;
5. BMI < 30 kg/m².

Kryteria wykluczenia

1. Cukrzyca inna niż T2DM;
2. Istotne zaburzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl u mężczyzn i $\geq 1,4$ mg/dl u kobiet) lub podwyższone (ponad 3x górnej granicy normy) ALT lub AST;
3. Leczenie lekami mającymi znany wpływ na kontrolę glikemii, np. glukokortykosteroidami;
4. Leczenie agonistami receptora GLP-1 lub inhibitorami DPP-4.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- zmiana HbA1c;

II-rzędowe PK:

- Odsetek zdarzeń hipoglikemii (ogółem, ciężkiej i nocnej);
- Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ i $< 6,5\%$;
- Zmiana FPG;
- Zmiana masy ciała;
- Dawka insuliny;
- 7-pkt profil SMBG;
- Satysfakcja z leczenia (DTSQ);
- AEs.

Charakterystyka populacji		
---------------------------	--	--

Cecha populacji	Gla-100 + bolus \pm OAD	MIX \pm OAD
Liczba pacjentów	78	82
Wiek [lata], średnia (SD)	59,5 (10,0)	59,5 (8,7)
Odsetek mężczyzn [%]	50,0	47,6
Masa ciała [kg], średnia (SD)	64,9 (9,4)	63,9 (9,8)
BMI [kg/m²], średnia (SD)	24,7 (2,7)	24,4 (2,7)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	15,2 (6,8)	16,2 (6,4)

Jin 2016 [71, 72]			
Poziom HbA1c, średnia (SD)	%	8,3 (0,7)	8,5 (0,7)
	mmol/mol	67,0 (9)	69,0 (8)
Poziom FPG [mg/dl], średnia (SD)		105,1 (20,3)	107,8 (22,8)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		78 (100,0)	82 (100,0)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd	bd
Typ przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla-100	78 (100,0)	82 (100,0)
	MET	41 (52,6)	49 (59,8)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	SU	30 (38,5)	27 (32,9)
	Meglitynid	18 (23,1)	14 (17,1)
	Inhibitor α -glukozydazy	4 (5,1)	5 (6,1)
	MET+SU	6 (7,7)	9 (11,0)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia	<p>Gla-100 1x/d + bolus 1-2x/d \pm OAD vs MIX (BIAsp 30/70) 2x/d \pm OAD Insulina: Gla-100 wieczorem, w porze kolacji lub przed snem, dawkę dostosowywano indywidualnie w zależności od stężenia FPG w 3 ostatnich dniach zgodnie z ustalony algorytmem. Insulinę posiłkową (glulizynową) podawano 15 min przed głównym posiłkiem, dawka początkowa wynosiła 4 U/d (dawkę miareczkowano tak, aby osiągnąć poziom glukozy we krwi 2 godz. po posiłku \leq140 mg/dl. Po 12 tyg. dodawano kolejne wstrzyknięcie insuliny glulizynowej (4 U/d) 15 min przed kolejnym największym posiłkiem. MIX (BIAsp 30/70) podawano na 15 min przed śniadaniem i obiadem. Dawka początkowa wynosiła 12 U/d była następnie dostosowywana indywidualnie w zależności od stężenia FPG w 3 ostatnich dniach zgodnie z ustalony algorytmem. OAD: Pacjenci mogli kontynuować leczenie MET, SU, meglitynidem i inhibitorem α-glukozydazy w stabilnych dawkach, jeśli były stosowane przed badaniem</p>		
Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny	FPG 70–100 mg/dl		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	24 tyg. 2 tyg. (skrining) + 24 tyg. leczenia		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Randomizacja prosta blokowa		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, lista kodów randomizacji została wygenerowana przez zespół statystyczny sponsora (Sanofi Korea Ltd)		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n (%)	15 (19,2): 1 - AE; 2 - niezgodność z protokołem; 4 - wycofanie zgody; 8 - inne,	17 (20,7): 4 - niezgodność z protokołem; 11 - wycofanie zgody; 1 - utrata z okresu obserwacji; 1 - inne	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		

Jin 2016 [71, 72]	
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority
Metoda analizy wyników	SK, BP: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i mieli co najmniej jedną wartość laboratoryjnego testu HbA1c uzyskaną po randomizacji)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Korea)
Sponsor badania	Sanofi

D.5.7. Rosenstock 2008

Rosenstock 2008 [73, 74]																								
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IV fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii BILis względem IGLar + ILis u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii, przy równoczesnym przyjmowaniu do trzech OAD.																								
Kryteria włączenia																								
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku 30-75 lat; 2. Zdiagnozowana T2DM; 3. Niekontrolowana glikemia (HbA1c 7,5-12%) mimo przyjmowania IGLar (≥ 30 U/d) oraz 1-3 OAD (pochodnych sulfonylomocznika, glinidów, MET lub tiazolidenionów) przez co najmniej 90 dni 																								
Kryteria wykluczenia																								
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przyjmowanie insuliny krótko-działającej w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania; 2. Pacjenci, u których wystąpił >1 epizod hipoglikemii w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania; 3. Pacjenci z otyłością o brzością (>45 kg/m²); 4. Pacjenci z nadmierną opornością na insulinę (całkowita dawka dzienna $>2,0$ U/kg); 5. Zastoinowa niewydolność serca (NYHA III-IV) wymagająca farmakoterapii; 6. Pacjenci z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5 mg/dl dla mężczyzn i 1,2 mg/dl dla kobiet) lub chorobą wątroby w wywiadzie 																								
Oceniane punkty końcowe																								
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w 24. tyg. względem wartości wyjściowych; <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba epizodów hipoglikemii; • zmiana SMPG w 8 punktach czasowych; • zmiana dawki insuliny; • zmiana masy ciała • profil bezpieczeństwa 																								
Charakterystyka populacji																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>MIX ± OAD</th> <th>Gla-100 + bolus ± OAD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>187</td> <td>187</td> </tr> <tr> <td>Wiek [lata], średnia (SD)</td> <td>55,4 (9,8)</td> <td>54,0 (9,2)</td> </tr> <tr> <td>Odsetek mężczyzn, [%]</td> <td>53</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała [kg], średnia (SD)</td> <td>99,1 (19,8)</td> <td>99,8 (21,3)</td> </tr> <tr> <td>BMI [kg/m²], średnia (SD)</td> <td>34,1 (5,3)</td> <td>34,8 (5,5)</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m², n (%)</td> <td>bd (bd)</td> <td>bd (bd)</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)</td> <td>10,9 (6,3)</td> <td>11,2 (6,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Liczba pacjentów	187	187	Wiek [lata], średnia (SD)	55,4 (9,8)	54,0 (9,2)	Odsetek mężczyzn, [%]	53	52	Masa ciała [kg], średnia (SD)	99,1 (19,8)	99,8 (21,3)	BMI [kg/m ²], średnia (SD)	34,1 (5,3)	34,8 (5,5)	Pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	bd (bd)	bd (bd)	Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,9 (6,3)	11,2 (6,2)
Cecha populacji	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD																						
Liczba pacjentów	187	187																						
Wiek [lata], średnia (SD)	55,4 (9,8)	54,0 (9,2)																						
Odsetek mężczyzn, [%]	53	52																						
Masa ciała [kg], średnia (SD)	99,1 (19,8)	99,8 (21,3)																						
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	34,1 (5,3)	34,8 (5,5)																						
Pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	bd (bd)	bd (bd)																						
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,9 (6,3)	11,2 (6,2)																						

Rosenstock 2008 [73, 74]			
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)		8,8 (1,0)	8,9 (1,1)
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l (SD)	9,5 (3,3)	10,1 (3,3)
	mg/dl (SD)	171,8 (59,8)	181,5 (59,7)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		187 (100)	187 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd (bd)	bd (bd)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla	187 (100)	187 (100)
	MET	30 (16,0)	29 (15,5)
	pochodne SU	23 (12,3)	28 (15,0)
	TZD	6 (3,2)	8 (4,3)
	MET / pochodne SU / TZD	25 (13,4)	23 (12,3)
	MET / pochodne SU	79 (42,2)	68 (36,4)
	MET / TZD	19 (10,2)	16 (8,6)
	pochodne SU / TZD	3 (1,6)	12 (6,4)
	Brak	0 (0,0)	0 (0,0)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1:1:1 (randomizacja do przypisanego schematu leczenia oraz do algorytmu dostosowywania dawkowania; patrz niżej), badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>MIX: mieszanka insuliny lispro 50/50 (50% zawiesiny protaminowej oraz 50% insuliny lispro) T1D z posiłkami Dawka początkowa w zależności od dawki IGlar przyjmowanej przed rozpoczęciem badania. W związku z tym, iż nie było wiadomo, czy BILis 50/50 w czasie kolacji pozwoli w sposób skuteczny i bezpieczny osiągnąć docelowy poziom glukozy na czczo (FPG), badacze mogli zmienić tę dawkę na BILis 75/25 jeśli w trakcie badania FPG utrzymywało się na poziomie >110 mg/dl.</p> <p>Dwa algorytmy dawkowania (intensywny i konserwatywny).</p> <p>Algorytm1: intensywny w zależności od stężenia glukozy we krwi (pomiar przed posiłkiem) oraz całkowitej dziennej dawki insuliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, u których całkowita dawka insuliny <100 U/d: +2 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 110-150 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) +4 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 151-200 mg/dl (8,4-11,1 mmol/l) +6 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 201-250 mg/dl (11,2-13,9 mmol/l) +8 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 251-300 mg/dl (13,9-16,7 mmol/l) +10 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem >300 mg/dl (>16,7 mmol/l) • u pacjentów, u których całkowita dawka insuliny ≥100 U/d: +4U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 110-150 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) +8U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 151-200 mg/dl (8,4-11,1 mmol/l) +12U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 201-250 mg/dl (11,2-13,9 mmol/l) +16U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 251-300 mg/dl (13,9-16,7 mmol/l) +20U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem >300 mg/dl (>16,7 mmol/l) <p>Algorytm 2 (konserwatywny): w zależności od stężenia glukozy we krwi na czczo: +2 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 110-200 mg/dl (6,1-</p>		

Rosenstock 2008 [73, 74]			
	11,1 mmol/l) +3 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 201-300 mg/dl (11,2-16,7 mmol/l) +4 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem >300 mg/dl (>16,7 mmol/l) Cel: stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem <110 mg/dl (<6,1 mmol/l) OAD: pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wykluczeniem pochodnych sulfonylomocznika i glinidów, których stosowanie zostało przerwane po randomizacji.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Gla-100 QD wieczorem + lispro TID do posiłków (50% dawki Gla sprzed badania + 50% dawki Gla sprzed badania zamienione na insulinę lispro w trzech równych dawkach) Dwa algorytmy dawkowania (intensywny i konserwatywny) takie same jak dla schematu MIX (patrz wiersz powyżej). Cel: stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem <110 mg/dl (<6,1 mmol/l) OAD: pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wykluczeniem pochodnych sulfonylomocznika i glinidów, które zostały przerwane po randomizacji.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	OI: 24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	Ze stratyfikacją względem płci		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, centralna, przy użyciu systemu IVRS		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 7 (3,7) Utrata z FU – 3 (1,6) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 8 (4,3) niezastosowanie się do protokołu badania – 4 (2,1) brak skuteczności - 6 (3,2) AE – 1 (0,5)</td> <td>29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 15 (8,0) Utrata z FU – 6 (3,2) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 1 (0,5) przeciwwskazanie do przyjmowania leku - 1 (0,5) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,6) brak skuteczności - 1 (0,5) AE – 2 (0,7)</td> </tr> </table>	29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 7 (3,7) Utrata z FU – 3 (1,6) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 8 (4,3) niezastosowanie się do protokołu badania – 4 (2,1) brak skuteczności - 6 (3,2) AE – 1 (0,5)	29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 15 (8,0) Utrata z FU – 6 (3,2) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 1 (0,5) przeciwwskazanie do przyjmowania leku - 1 (0,5) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,6) brak skuteczności - 1 (0,5) AE – 2 (0,7)
29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 7 (3,7) Utrata z FU – 3 (1,6) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 8 (4,3) niezastosowanie się do protokołu badania – 4 (2,1) brak skuteczności - 6 (3,2) AE – 1 (0,5)	29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 15 (8,0) Utrata z FU – 6 (3,2) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 1 (0,5) przeciwwskazanie do przyjmowania leku - 1 (0,5) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,6) brak skuteczności - 1 (0,5) AE – 2 (0,7)		
Metodyka implementacji danych utraconych	brak		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^a		
Metoda analizy wyników	Sk: <i>per protocol</i> – wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie z wynikiem HbA1c w 24 tyg. Bp: ITT – wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	Eli Lilly and Company		

a) Próg dla różnicy HbA1c ustalono na poziomie 0,3%

D.6. Badania obserwacyjne – ocena wpływu LAA na istotne klinicznie punkty końcowe

D.6.1. Brunetti 2022

Brunetti 2022 [75]		
Kohortowe, retrospektywne badanie mające na celu porównanie insulinoterapii LAA względem NPH pod kątem oceny ryzyka zdarzeń serowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z T2DM.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci (≥18 lat) ze zdiagnozowaną T2DM, którzy rozpoczęli insulinoterapię LAA lub NPH między wrześniem 2002 r., a listopadem 2018 r. (data kiedy po raz pierwszy przepisano insulinę). 2. Dane pochodzą z brytyjskiej bazy danych pacjentów leczonych w lecznictwie otwartym CPRD (Clinical Practice Research Datalink Aurum). 		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci, których zarejestrowana historia leczenia przed rozpoczęciem insulinoterapii była krótsza niż 1 rok; 2. Pacjentki, u których wcześniej zdiagnozowano zespół policystycznych jajników; 3. Zdiagnozowania T1DM; 4. Pacjentki, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa w roku poprzedzającym włączenie do badania; 5. Brak danych na temat dalszego przebiegu leczenia pacjentów, którym zalecono insulinoterapię; 6. Pacjenci, którym przepisano jednocześnie LAA oraz NPH w dniu włączenia do badanej kohorty. 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia MACE (zawał serca, udar niedokrwiniowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych); II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • zawał serca; • udar niedokrwiniowy; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon niezależnie od przyczyny. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	LAA	NPH
Liczba pacjentów	31 136	26 198
Wiek [lata], średnia (SD)	63,3 (14,3)	64,4 (14,2)
Odsetek mężczyzn, [%]	56,5	54,7
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	30,9 (6,8)	30,9 (6,7)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	15 078 (48,4)	12 486 (47,7)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	6,3 (4,8)	6,3 (5,2)
HbA1c [%], średnia (SD)	9,7 (2,1)	9,7 (2,2)
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l	bd
	mg/dl	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	bd	bd
Wcześniejsza terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	78,1
	pochodne SU	70,9
	TZD	49,2
		72,9
		68,4
		44,3

Brunetti 2022 [75]		
DPP-4	22,5	24,4
GLP-1	9,7	9,6
Inhibitory α-glukozydazy	1,7	1,7
SGLT2	4,1	4,9
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	LAA: Gla (72%), detemir (27%), degludec (1%) \pm OAD	NPH \pm OAD
Wcześniejsza terapia lekami innymi niż OAD	Inhibitory konwertazy angiotensyny, leki przeciwkrzepliwe, blokery receptora angiotensynowego, β -blokery, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne, doustne leki przeciwkrzepliwe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, statyny	
Okres obserwacji [lata], średnia (SD)	1,6 (2,3)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIID	
Kierunek badania	Retrospektywne	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zdefiniowano zgodnie z FDA, ICD-10, repozytorium danych klinicznych zgodnie ze statystyką szpitalną.	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy spełnili kryteria. Dane pacjentów z obu grup poddano ważeniu metodą IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting).	
Ocena NOS	9/9	
Lokalizacja badania	Wielka Brytania	
Sponsor badania	Grant z kanadyjskiego instytutu badań – Canadian Institutes of Health Research (CIHR; grant number PJT-175280)	

D.6.2. Yang 2021

Yang 2021 [76]	
Kohortowe, retrospektywne badanie mające na celu porównanie insulinoterapii LAA względem insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania pod kątem oceny ryzyka zdarzeń serowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z T2DM.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną T2DM: 1) w warunkach szpitalnych lub 2) z co najmniej dwukrotnie w ciągu roku zdiagnozowaną T2DM w warunkach ambulatoryjnych lub 3) co najmniej jednokrotnie zdiagnozowaną T2DM w ciągu roku w warunkach ambulatoryjnych wraz z zaordynowanym leczeniem hipoglikemizującym; 2. Pacjenci uwzględnieni w ogólnokrajowej bazie danych medycznych Tajwanu NHIRD (National Health Insurance Research Database) w latach 1999–2013; 3. Stałe przyjmowanie LAA lub insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (co najmniej 3 kolejne uzupełnienia wymienionych leków bez dłuższej niż 30 dni przerwy pomiędzy dwoma kolejnymi uzupełnieniami w latach 2004–2012). 	
Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zdiagnozowania T1DM. 2. Wiek <18 lat w chwili diagnozy. 	
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	

Yang 2021 [76]

- czas do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (zawał serca, niedokrwienne choroba serca, niewydolność serca, choroba naczyniowa mózgu, wstrząs kardiogeny, nagłe zatrzymanie krążenia, choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym, arytmia);

II-rzędowe PK:

- zaburzenia m kronacyniowe (nefropatia, retinopatia, neuropatia);
- hospitalizacja z powodu hipoglikemii;
- zgon niezależnie od przyczyny;
- zgon z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych;
- czas do wystąpienia MACE (zawał serca, udar niedokrwieny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		LAA	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania
Liczba pacjentów		37 651	11 521
Wiek [lata], średnia (SD)		58,85 (12,50)	59,83 (13,83)
Odsetek mężczyzn, [%]		54,9	53,2
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd	bd
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)		bd	bd
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		7,77 (2,03)	6,88 (3,16)
HbA1c [%], średnia (SD)		bd	bd
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l (SD)	bd	bd
	mg/dl (SD)	bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		bd	bd
Wcześniejsza terapia hipoglikemizująca – wskaźnik posiadania leków na rok przed włączeniem do badania, średnia (SD)	MET	0,63 (0,42)	0,38 (0,43)
	po pochodne SU	0,61 (0,43)	0,34 (0,42)
	Meglitinid	0,10 (0,27)	0,04 (0,16)
	TZD	0,15 (0,30)	0,07 (0,22)
	Akarboza	0,17 (0,33)	0,09 (0,26)
	DPP-4	0,14 (0,30)	0,02 (0,13)
	GLP-1	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
	Insulina krótko-działająca	0,06 (0,20)	0,28 (0,38)
	Insulina o pośrednim czasie działania	0,01 (0,08)	0,64 (0,35)
	LAA	0,66 (0,35)	0,01 (0,08)
MIX	0,03 (0,15)	0,05 (0,17)	

Interwencja i komparator

Schemat leczenia	LAA ± OAD	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania ± OAD
Wcześniejsza terapia lekami innymi niż OAD	Leki hipolipemizujące, α- i β-blokery, leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, leki moczopędne, blokery kanału wapniowego, leki antyarytmiczne, glikozydy nasercowe, wazodylatory, leki przeciwplatekcyjne i antykoagulanty.	
Okres obserwacji [lata], średnia	PP: 1,5 ITT: 4,1	PP: 0,8 ITT: 3,8

Yang 2021 [76]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIID
Kierunek badania	Retrospektywne
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena NOS	9/9
Lokalizacja badania	Tajwan
Sponsor badania	Grant Ministerstwa Nauki i Technologii Tajwanu (MOST 107-2320-B-006-034) oraz grant P30DK092926

D.6.3. Strandberg 2016

Strandberg 2016 [77]			
Kohortowe, retrospektywne badanie mające na celu porównanie insulinoterapii LAA (Gla, detemir) względem NPH pod kątem oceny ryzyka zdarzeń serowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z T2DM.			
Kryteria włączenia			
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 40 lat ze zdiagnozowaną T2DM, którzy rozpoczęli insulinoterapię LAA (Gla, detemir) lub NPH, w latach 2006–2009; Pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną bazową; Dane pochodziły z narodowych rejestrów prowadzonych w Finlandii. 			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Oceniane punkty końcowe			
oceniane PK:			
<ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon związany z chorobą nowotworową; • zgon w następstwie chorób gastroenterologicznych • zgon w wyniku chorób układu oddechowego. 			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Gla	detemir	NPH
Liczba pacjentów	10 467	4 749	8 535
Wiek [lata], średnia (SD)	65,5 (bd)		
Odsetek mężczyzn, [%]	58,8	58,4	58,3
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	bd		
Pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	bd		
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	bd		
HbA1c [%], średnia (SD)	bd		
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l (SD)	bd	
	mg/dl (SD)	bd	

Strandberg 2016 [77]			
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		0 (0)	0 (0)
Wcześniejsza terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	poходne SU	7177 (68,6)	5616 (65,8)
	Insulina inna niż bazalna	569 (5,4)	381 (4,5)
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	Gla ± OAD	Detemir ± OAD	NPH ± OAD
Wcześniejsza terapia lekami innymi niż OAD	bd		
Okres obserwacji [lata], mediana [IQR]	1,7 [0,8–2,2]		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIID		
Kierunek badania	Retrospektywne		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zgodnie ze statystyką szpitalną.		
Metoda analizy wyników	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup dopasowano metodą propensity score matching.		
Ocena NOS	7/9		
Lokalizacja badania	Finlandia		
Sponsor badania	Novo Nordisk Pharma		

D.6.4. Rhoads 2009

Rhoads 2009 [78]		
Kohortowe, retrospektywne badanie mające na celu porównanie insulinoterapii Gla względem NPH pod kątem oceny ryzyka wystąpienia ostrego zawału sercowego u dorosłych pacjentów z T2DM.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku ≥ 30 lat ze zdiagnozowaną T2DM; 2. Dane pochodziły z amerykańskiej bazy danych pacjentów, którym przepisano insulinę Gla lub NPH w terminie od marca 2001 do lutego 2005 i dla których dostępne były dane z 6 miesięcy przed i 12 miesięcy po przepisaniu insuliny bazalnej. 		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci, którzy zmieniali rodzaj przyjmowanej insuliny w trakcie przyjętego okresu obserwacji; 2. Pacjenci leczeni insuliną w ciągu 6 miesięcy poprzedzających datę przepisania Gla lub NPH (uwzględnienia w badaniu); 3. Pacjenci z uprzednio rozpoznanym ostrym zdarzeniem sercowym. 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu ostrego zawału serca; pozostałe PK: <ul style="list-style-type: none"> • epizody hipoglikemii. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Gla	NPH
Liczba pacjentów	14 730	5 461
Wiek [lata], średnia (SD)	56,2 (bd)	55,8 (bd)

Rhoads 2009 [78]		
Odsetek mężczyzn, [%]	55,8	49,7
BMI [kg/m²], średnia (SD)	bd	bd
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m², n (%)	bd	bd
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	bd	bd
HbA1c [%], średnia (SD)	bd	bd
Poziom FPG, średnia (SD)	mmol/l (SD)	bd
	mg/dl (SD)	bd
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	bd	bd
Wcześniejsza terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, (%)	meglitynidy	9,3
	MET	77,1
	TZD	56,1
	Pochodne SU	79,4
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	Gla ± OAD	NPH ± OAD
Wcześniejsza terapia lekami innymi niż OAD	Inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, leki przeciwplatekcyjne, leki moczopędne, inhibitory α-glukozydazy, β-blokery, blokery kanału wapniowego, statyny, nitraty	
Okres obserwacji [lata], średnia	2	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIID	
Kierunek badania	Retrospektywne	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zgodnie ze statystyką szpitalną.	
Metoda analizy wyników	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup dopasowano metodą propensity score matching.	
Ocena NOS	7/9	
Lokalizacja badania	Stany Zjednoczone Ameryki	
Sponsor badania	Sanofi-Aventis	

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania dla Gla-300

E.1.1. EDITION 1

Tabela 16.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION 1 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EDITION 1
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Gla-300 + bolus ± OAD
Komparator:	Gla-100 + bolus ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg. lub podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 1, str. 2758 w publikacji głównej (Riddle 2014) Gla-300 LSM: -0,83% 95% CI [-0,946; -0,709] Gla-100 LSM: -0,83% 95% CI [-0,944; -0,706] LSMD: -0,00% 95% CI [-0,112; 0,107]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezależne.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 0,5% w grupie leczonej Gla-300 oraz 1,2% w grupie, która przyjmowała Gla-100	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar kolejny, w trakcie pierwszych 6 mies. trwania badania)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-300 – 7,4%; Gla-100 – 7,7%). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>). Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , jednak wyn k badania HbA1c w tyg. 12 i po 6 mies. był potwierdzony w centralnym laboratorium	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.1.2. EDITION 2

Tabela 17.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION 2 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EDITION 2
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Gla-300 + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg. lub podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia, u pacjentów którzy nie wymagali podania leków przewidzianych do zastosowania w sytuacjach nagłych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 1A, str. 3239 w publikacji głównej (Yki-Järvinen 2014) Gla-300 LSM: -0,57% 95% CI [-0,756; -0,387] Gla-100 LSM: -0,56% 95 % CI [-0,744; -0,379] LSMD: -0,01% 95 % CI [-0,139; 0,119]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania	
<input type="checkbox"/> Protokół badania	
<input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input checked="" type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie. Pacjenci korzystali z innych urządzeń do podawania insuliny w grupie Gla-300, niż w grupie Gla-100. W każdej z grup insulinę podawano raz dziennie.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	<p>Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 1,0% w obu grupach, około 6% pacjentów z obu grup zrezygnowało z dalszego udziału z badaniem. Nie obserwowano zwiększonej utraty pacjentów z jednej z badanych grup względem drugiej.</p> <p>Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie OAD w stałych dawkach (z wyjątkiem pochodnych SU, których przyjmowania zaprzestano na 2 mies. przed randomizacją). Obserwowano naruszenia protokołu – 8 pacjentów z grupy Gla-300 i 2 pacjentów z grupy Gla-100 nie zaprzestało przyjmowania pochodnych SU na etapie randomizacji. Co więcej jeden z pacjentów, w każdej z grup, kontynuował terapię pochodnymi SU w trakcie badania. Dla ocenianego punktu końcowego uwzględniono pacjentów którzy nie wymagali podania leków przewidzianych do zastosowania w sytuacjach nagłych.</p>	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i, u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar w okresie leczenia)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	<u>nd</u>
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-300 – 8,9%; Gla-100 – 9,3%). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>). Dla ocenianego punktu końcowego przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach. Próbk	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
między interwencjami?	podbrano podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. Analizę przeprowadzono w centralnym laboratorium przy użyciu zwalidowanych metod.	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , jednak wyn k badania HbA1c w tyg. 12 i po 6 mies. był potwierdzony w centralnym laboratorium	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.1.3. EDITION JP 2

Tabela 18.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION JP 2 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EDITION JP 2
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Gla-300 + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 2A, str. 369 w publikacji głównej (Terauchi 2016) Gla-300 LSM: -0,45% 95% CI [-0,576; -0,329] Gla-100 LSM: -0,55% 95 %CI [-0,675; -0,427] LSMD: 0,10% 95% CI [-0,075; 0,272]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania	
<input type="checkbox"/> Protokół badania	
<input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input checked="" type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane nie podano szczegółów nt. sposobu przeprowadzenia randomizacji. Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%) oraz terapii pochodnymi SU (tak vs nie). Nie podano jasnej informacji nt. ukrycia kodu alokacji.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie. Pacjenci korzystali z innych urządzeń do podawania insuliny w grupie Gla-300, niż w grupie Gla-100.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	W każdej z grup insulinę podawano raz dziennie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty pacjentów z badania z uwagi na odstępstwa od protokołu badania. Dostępne dane nie wskazują na odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar w okresie leczenia)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była nie była wysoka, wynosiła 4% w grupie leczonej Gla-300 i 2% w grupie leczonej Gla-100. Dodatkowo dwóch pacjentów, którzy otrzymywali Gla-300 wymagało podania leków przewidzianych do zastosowania w sytuacjach nagłych. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach. Próbkę pobrano podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. Analizę przeprowadzono w centralnym laboratorium przy użyciu zwalidowanych metod.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> . Dane przekazane do centralnego laboratorium były zanonimizowane.	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.1.4. EDITION 3

Tabela 19.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION 3 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	EDITION 3	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	Gla-300 + OAD	Komparator: Gla-100 + OAD

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Zmiana względem *baseline* HbA1c w 26 tyg.

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Tab. 1, Rys. 1A, str. 389–390 w publikacji głównej (Bolli 2015)
 Gla-300 LSM: -1,42% 95% CI [-1,511; -1,326]
 Gla-100 LSM: -1,46% 95 % CI [-1,555; -1,367]
 LSMD: 0,04% 95% CI [-0,090; 0,174]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%) oraz regionu geograficznego (Japonia vs region inny niż Japonia).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
Ocena ryzyka błędu		niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)			
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepione. Pacjenci korzystali z innych urządzeń do podawania insuliny w grupie Gla-300, niż w grupie Gla-100.		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	W każdej z grup insulinę podawano raz dziennie.		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 1,4% w grupie leczonej Gla-300 oraz 1,9% w grupie, która przyjmowała Gla-100. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wyłączeniem: OAD niezalecanych w skojarzeniu z insuliną, pochodnych SU, glinidów. Dla ocenianego punktu końcowego uwzględniono pacjentów którzy nie wymagali podania leków przewidzianych do zastosowania w sytuacjach nagłych.		PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd		nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd		nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar w okresie leczenia)		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd		nd
Ocena ryzyka błędu		niskie	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach			
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była wysoka w obu badanych grupach (Gla-300 – 14,1%; Gla-100 – 17,1%). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.		N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi		PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
danych?	<p> pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>). Efekty: stratyfikacja przy randomizacji względem wyjściowych wartości HbA1c oraz regionu geograficznego. Czynniki stałe: HbA1c początkowa wartość, wartość HbA1c w zależności od wizyty. Pacjenci, którzy zakończyli przedwcześnie udział w badaniu lub wymagali podania leków przewidzianych do zastosowania w sytuacjach nagłych, zostali uwzględnieni poprzez nałożenie ram czasowych i odzyskanie pomiaru poprzedzającego dane zdarzenie.</p>	
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach. Próbkę pobrano podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. Analizę przeprowadzono w centralnym laboratorium przy użyciu zwalidowanych metod.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , badanie HbA1c w 12 tyg. i po 6 mies. dokonywane było w laboratorium centralnym	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>). Efekty: stratyfikacja przy randomizacji względem wyjściowych wartości HbA1c oraz regionu geograficznego. Czynniki stałe: HbA1c początkowa wartość, wartość HbA1c w zależności od wizyty. Wykorzystano stopniowe testowanie hipotez dla pierwszorzędowego punktu końcowego.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.1.5. EDITION AP

Tabela 20.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION AP na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EDITION AP
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Gla-300 ± OAD
Komparator:	Gla-100 ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Tab. 2, Rys. 1A, str. 616–617 w publikacji głównej (Ji 2020)
 Gla-300 LSM: -1,45% 95% CI [-1,548%; -1,350%]
 Gla-100 LSM: -1,47% 95% CI [-1,592%; -1,348%]
 LSMD: 0,02% 95% CI [-0,101%; 0,143%]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%), uprzedniej terapii pochodnymi SU i/lub przyjmowaniem glinidów (tak vs nie) oraz regionu geograficznego (Chiny vs region inny niż Chiny).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	SU i/lub przyjmowaniem glinidów (tak vs nie) oraz regionu geograficznego (Chiny vs region inny niż Chiny).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	<p>Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 1,3% w grupie leczonej Gla-300, natomiast w grupie, która przyjmowała Gla-100 nie raportowano utraty z powodu odstępstw od protokołu badania. Układ badania – równoległy w stosunku 2:1. Większa liczba pacjentów utraconych z grupy leczonej Gla-300, niż Gla-100 może być spowodowana tym, że do tej grupy przydzielono dwukrotnie więcej pacjentów.</p> <p>Pacjenci z obu grup mogli kontynuować leczenie uprzednio stosowanymi OAD, w niezmienionej dawce, o ile nie były to leki nie wskazane do stosowania równocześnie z insulinoterapią. Przewidziano podanie leków w sytuacjach nagłych, jednak nie raportowano odsetka pacjentów, którzy wymagali tego rodzaju interwencji.</p>	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar w okresie leczenia)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania nie była wysoka, jednak była wyższa w grupie leczonej Gla-300 (5%) niż w grupie Gla-100 (3%). Dwukrotnie więcej pacjentów przydzielono do grupy leczonej Gla-300, niż Gla-100. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach. Próbkę pobrano podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. Analizę przeprowadzono w centralnym laboratorium przy użyciu zwalidowanych metod.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.1.6. SENIOR

Tabela 21.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SENIOR na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SENIOR
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Gla-300 ± OAD
Komparator:	Gla-100 ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Rys. 1A, str. 1674 w publikacji głównej (Ritzel 2018)
 Gla-300 LSM (SE): -0,89 ± 0,038
 Gla-100 LSM (SE): -0,91 ± 0,042
 LSMD: 0,02 95%CI [-0,092; 0,129]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane nie podano szczegółów nt. sposobu przeprowadzenia randomizacji. Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,0% vs ≥8,0%), uprzedniej insulinoterapii (TN vs TE) oraz terapii pochodnymi SU i/lub przyjmowaniem glinidów (tak vs nie).	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie podano jasnej informacji nt. ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 0,6% w grupie leczonej Gla-300 oraz 1,4% w grupie, która przyjmowała Gla-100. Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie OAD, z wyłączeniem: OAD niezalecanych w skojarzeniu z insuliną, TZD	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.1.7. Ling 2021

Tabela 22.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ling 2021 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Ling 2021
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Gla-300 + OAD
Komparator:	NPH + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Współczynnik zmienności glukozy na podstawie CGM w 24 tygodniu
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Gla-300: średnia (SE) 0,15 (0,11) mmol/l Gla-100: średnia (SE) 0,23 (0,12) mmol/l LSMD: -0,08 mmol/l 95%CI [-0,42; -0,26], p = 0,63
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Przeprowadzono randomizację, kod został wygenerowany komputerowo przez osoby niezaangażowane bezpośrednio w badanie.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie podano jasnej informacji nt. ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepiene.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	<p>Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania było nieprzestrzeganie procedur przewidzianych w protokole badania wyniósł 4,2% w grupie leczonej Gla-300 oraz 4,0% w grupie, która przyjmowała NPH.</p> <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie OAD sprzed badania w niezmiennych dawkach, dawka SU i/lub glinidów mogła być dostosowywana w przypadku, gdy wystąpiły ≥ 2 epizody hipoglikemii objawowej lub 1 epizod ciężkiej hipoglikemii, pomimo dostosowania dawki insuliny.</p> <p>W sytuacji gdy, w 12 tyg. badania wartość FPG nie została obniżona < 11 mmol/l lub HbA1c $< 8,5\%$ przewidziano rozpoczęcie terapii bolusem przed największym posiłkiem. Żaden z pacjentów z grupy leczonej Gla-300 nie wymagał terapii ratunkowej. Z kolei dwóch pacjentów z grupy otrzymującej NPH rozpoczęło insulinoterapię złożoną (BI + bolus \pm OAD) od 12 tyg. badania.</p>	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, przy ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego uwzględniono wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny, tj. 95,8% pacjentów w grupie Gla-300 i 92% pacjentów w grupie NPH. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę z modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Pacjenci zostali poinstruowani jak samodzielnie dostosowywać dawkę insuliny. Przeanalizowano zapis CGM i uwzględniono dane pacjentów, którzy mieli co najmniej 70% prawidłowego zapisu.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy	Badanie <i>open-label</i>	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Dane do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego pochodziły z zapisu urządzenia. Mało prawdopodobny jest wpływ wiedzy o tym, którą interwencję przyjmuje dany pacjent na ocenę.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu MMRM.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.2. Badania dla schematu NPH + OAD vs Gla-100 + OAD

E.2.1. LANCELOT

Tabela 23.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LANCELOT na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LANCELOT
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c po 36 tyg. leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Średnia zmiana w grupie leczonej Gla-100: -1,07% Średnia zmiana w grupie leczonej NPH: -0,97% Różnica: -0,10% 95%CI [-0,23; 0,03], p = 0,142
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, z wyjątkiem niewielkich różnic w odsetku osób z retinopatią.	PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był podobny w obu grupach i wyniósł 5,4% w grupie leczonej Gla-100 oraz 6,3% w grupie, która przyjmowała NPH.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
efektu przypisania do interwencji?	najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania)	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, przy ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego uwzględniono wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny (99,4% zrandomizowanych pacjentów). Utrata z badania wynosiła 5,4% i 6,3%. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , analiza HbA1c była dokonywana w laboratorium centralnym	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.2.2. Hermanns 2015

Tabela 24.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hermanns 2015 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Hermanns 2015
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu do oceny jakości życia pacjentów z cukrzycą (DRQoL), wypełnianego pod koniec każdego z dwóch okresów leczenia w ramach badania.

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Tab. 2 str. 6 w publikacji głównej (Hermanns 2015)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane, przeprowadzono randomizację blokową.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa?	Tak, liczba osób leczonych w sekwencji A (Gla-100, a następnie insulina NPH) wyniosła 175, a liczba osób leczonych w odwrotnej sekwencji B wyniosła 164.	T
S.2 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była N/PN/BI:</u> Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów?	nd	nd
S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie?	Badanie zostało poprzedzone 2-tygodniowym okresem skringingu, jednak nie przewidziano przerwy pomiędzy pierwszym, a drugim okresem badania pozwalającego na zniwelowanie efektu przeniesienia. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki z pierwszego okresu leczenia. Brak okresu wymywania nie miał wpływu na wyniki uzyskiwane w pierwszym okresie leczenia.	T
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania było niestosowanie się do zaleceń wyniósł 1,1% pacjentów przydzielonych do sekwencji A (Gla-100, a następnie insulina NPH) oraz 1,8% w grupie przydzielonej do sekwencji B (NPH, a następnie Gla-100).	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
efektu przypisania do interwencji?	najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których uzyskano dane do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego)	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Badanie <i>cross-over</i> , w analizie wyników, nie uwzględniono 33,2% zrandomizowanych pacjentów, od których nie zebrano danych potrzebnych do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (jakość życia wg kwestionariusza DRQoL).	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania, która wyniosła 14,2% pacjentów przydzielonych do sekwencji A (Gla-100, a następnie insulina NPH) oraz 13,2% w grupie przydzielonej do sekwencji B (NPH, a następnie Gla-100).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Przeprowadzono analizy danych z wykorzystaniem ANCOVA, mimo niespełnienia założenia modelu o normalności rozkładu.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć. Utrata z badania z powodu decyzji pacjenta, była wyższa w grupie przypisanej do sekwencji A (5,7%), niż dla sekwencji B (3,6%).	BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nie można ocenić.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy wyznaczono, w oparciu o dane pozyskane z kwestionariuszy.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono prawdopodobnie w ten sam sposób w badanych grupach. Wyznaczono punkty czasowe, w których wypełniono kwestionariusze (baseline, wizyta poprzedzająca <i>cross-over</i> oraz wizyta końcowa) z wyjątkiem oceny z wykorzystaniem kwestionariusza ITEQ, której nie prowadzono podczas baseline.	PN
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Dane do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego pochodziły z kwestionariuszy do oceny jakości życia.	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Mało prawdopodobne ponieważ w obu grupach prowadzono insulinoterapię i podawano te same interwencje ale w różnej kolejności.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w podobny sposób u wszystkich badanych pacjentów. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

E.2.3. Hsia 2011

Tabela 25.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hsia 2011 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Hsia 2011
Projekt badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
	Badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż		BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu był wysoki w każdej z grup i wyniósł 33,3% w grupie otrzymującej NPH, 26,7% w grupie leczonej Gla-100 wieczorem oraz 32,0% dla Gla-100 przyjmowanej rano. Pacjenci nie przestrzegli zaleceń w zakresie: przyjmowania insuliny lub OAD przez okres co najmniej 2 tyg.; nieregularnego wykonywania pomiarów SMBG (mniej niż raz dziennie przez co najmniej 4 dni na tydzień przez 2 kolejne zaplanowane wizyty kontrolne w ramach badania); odnotowana falsyfikacja zapisów SMBG. Badanie prowadzono wśród mniejszości etnicznych, o niskim dochodzie i słabym przestrzeganiu zaleceń, co było prawdopodobną przyczyną wysokiej utraty pacjentów z badania.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, utrata z badania wyniosła: 43,3% w grupie leczonej NPH, 33,3% u pacjentów przyjmujących Gla-100 wieczorem oraz 44% u badanych, którym zlecono przyjmowanie Gla-100 rano.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , analiza HbA1c była dokonywana w laboratorium	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnym planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.2.4. LEAD

Tabela 26.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LEAD na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LEAD
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 24 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 1 str. 114 w publikacji głównej (Pan 2007) Populacja PP: Gla-100 zmiana HbA1c w 24 tyg. vs <i>baseline</i> : -1,10% NPH zmiana HbA1c w 24 tyg. vs <i>baseline</i> : -0,92% MD: 0,19% 90% CI [0,02; 0,36], p = 0,0631 Populacja mITT:

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

MD: 0,22 95% CI [0,02; 0,42] , p = 0,0319

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu podano dla obu grup łącznie (10,9). Brak informacji, do której z grup zostali przypisani pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	BI	BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	BI	BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Oprócz analizy PP, przeprowadzono analizę mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru I lub II rzędowego punktu końcowego)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka (10,9).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji o zastosowaniu metod uzupełniania brakujących danych wynikających z niezakończenia obserwacji.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Niewystarczające dane do stwierdzenia.	BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Podano ogólną liczbę pacjentów, u których utrata z badania była spowodowana naruszeniem protokołu badania bez wyszczególnienia proporcji między badanymi grupami.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> ,	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

E.2.5. Eliaschewitz 2006

Tabela 27.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Eliaschewitz 2006 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Eliaschewitz 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 24 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Populacja PP: MD -0,047 90% CI [-0,232; 0,138] Populacja mITT: MD -0,029 90% CI [-0,210; 0,153], p = 0,795
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 0,5% w grupie leczonej Gla-300 oraz 1,2% w grupie, która przyjmowała Gla-100. Dodatkowo po jednym pacjencie z każdej z grup utracano z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich podczas trwania badania. Opis przyczyn przerwania leczenia prawidłowy.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przewidziano analizę PP. Przeprowadzono dodatkowo analizę mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru I	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
lub II rzędowego punktu końcowego).		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Utrata pacjentów z badania była wyższa w grupie leczonej Gla-100 (6% vs 2%), a liczba pacjentów którzy pozostali w badaniu niższa, niż grupie pacjentów leczonych NPH. Niemniej ogólnie utrata z badania nie była wysoka, podano szczegółowe przyczyny utraty.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT. Spośród 481 leczonych w ramach badania pacjentów, 5,6% utracono z grupy leczonej Gla-100, a 2,4% z grupy otrzymującej NPH.	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji o zastosowaniu metod uzupełniania brakujących danych wynikających z niezakończenia obserwacji.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Prawdopodobnie nie, brak skuteczności jako przyczynę utraty raportowano tylko u 1 pacjenta w grupie Gla-100 i u żadnego z grupy NPH.	PN
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , analiza HbA1c była dokonywana w centralnym laboratorium	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.2.6. LANMET

Tabela 28.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LANMET na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LANMET
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja metodą minimalizacji różnic.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty z badania ze względu na odstępstwa od protokołu badania. Liczba pacjentów w grupie leczonej Gla-100 była wyższa, niż w grupie otrzymującej NPH, ze względu na metodę randomizacji (minimalizacja różnic)	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania wyniosła 1,6% w grupie leczonej Gla-100 oraz 2,0% w grupie otrzymującej NPH.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Brak dostępu do protokołu. Informacje nt. protokołu i sposobu analizy danych zamieszczono w publikacji.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w podobny sposób u wszystkich badanych pacjentów. Jednak analizę prowadzono w lokalnych, a nie w centralnym laboratorium. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANOVA.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.2.7. Riddle 2003

Tabela 29.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Riddle 2003 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Riddle 2003
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c $\leq 7,0\%$ bez żadnego epizodu objawowej hipoglikemii nocnej i/lub ciężkiej
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Gla-100: 33,2% pacjentów NPH: 26,7% pacjentów P < 0,05
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie (scentralizowany system telefoniczny), schemat wygenerowany przez Quintiles, pacjenci zgodnie z kolejnością, w której zostali włączeni do badania, mieli przyporządkowane losowo wygenerowane kody.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których utrata z badania nastąpiła na skutek prośby uczestnika wyniósł 4,1% w grupie Gla-100 oraz 0,8% w grupie NPH. Poza tym z przyczyn zgrupowanych (decyzja badacza, słabe przestrzeganie zaleceń lub brak skuteczności) utracono 0,8% pacjentów z grupy leczonej Gla-100 i 3,6% pacjentów leczonych NPH. Raportowano >90% poziom przestrzegania protokołu badania przez pacjentów.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-100 – 9,0%; NPH – 8,2%). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , jednak analiza HbA1c była dokonywana w centralnym laboratorium	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu. Informacje nt. protokołu i sposobu analizy danych zamieszczono w publikacji.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.2.8. Fritsche 2003

Tabela 30.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Fritsche 2003 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Fritsche 2003
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Kod randomizacji wygenerowany przez sponsora, brak szczegółowych informacji na temat metody randomizacji.. Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic z wyjątkiem mediany czasu trwania terapii OAD, która była najwyższa w grupie leczonej NPH, a najniższa w grupie, której przypisano terapię Gla-100 wieczorem.	PN
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie podano odsetka pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu. Jednak napisano, że naruszenia protokołu były spowodowane uprzednim leczeniem insuliną podczas 3 miesięcy poprzedzających badanie, przyjmowaniem leków hipoglikemizujących innych niż dopuszczone w protokole, brak pomiaru HbA1c, a także stosowanie glikokortykosteroidów systemowo.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania oraz nie zostali utraceni z okresu obserwacji)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		
pewne zastrzeżenia		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka, w grupach leczonych NPH – 11,6% oraz Gla-100 wieczorem – 7,9%. Natomiast niższa w grupie przyjmującej Gla-100 rano – 5,1%.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano zastosowania metod mających na celu imputację utraconych danych.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Występowały różnice w liczebności pacjentów utraconych z badania.	N
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nie opisano szczegółowo przyczyn utraty z badania.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą. Epizody hipoglikemii zostały zdefiniowane	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , jednak analiza HbA1c była dokonywana w centralnym laboratorium	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były	Brak dostępu do protokołu badania.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
niezaślepienie danych?	
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorządowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar HbA1c był obiektywny. Przeprowadzono analizę kowariancji. N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	N
Ocena ryzyka błędu	pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie	

E.2.9. HOE 901/3002 Study Group (Yki-Järvinen 2000, Massi Benedetti 2003)

Tabela 31.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HOE 901/3002 Study Group na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Yki-Järvinen 2000, Massi Benedetti 2003
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH + OAD Komparator: Gla-100 +OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 52 tyg. leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Yki-Järvinen 2000: Rys. 1, str. 1133; Massi Benedetti 2003: NPH: -0,38% Gla-100: -0,46%

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

p = 0,4

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona przez niezależną agencję o działalności z zakresu zarządzania danymi z badań klinicznych.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Prowadzący badanie dostarczyli dane o numerze pacjenta, datę urodzenia pacjenta, płeć, stężenie HbA1c i na temat wcześniej stosowanej terapii. Z kolei niezależna agencja przeprowadziła proces randomizacji i przekazała informacje o numerze pacjenta i przypisanej terapii.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Sprawdzano <i>compliance</i> poprzez kontrolę liczby zużytych opakowań. Niski <i>compliance</i> obserwowano częściej w grupie leczonej NPH (2,1%), niż w grupie której podawano Gla-100 (0,3%). Nie podano jednak informacji czy różnice wynikały z kontekstu badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar kolejny, w trakcie pierwszych 6 mies. trwania badania, dzięki którym pozyskano dane do oceny punktów końcowych dot. skuteczności)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była wysoka. W grupie leczonej NPH wyniosła 10,2%, a w grupie otrzymującej Gla-100 – 5,8% (Massi Benedetti 2003). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak opisu sposobu postępowania w przypadku danych utraconych. Punkt końcowy zdefiniowano jako ostatnia dostępna obserwacja.	PT
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą. Pomiar przeprowadzono w sposób wystandaryzowany podczas wizyt kontrolnych pacjentów w ośrodku prowadzącym badanie. Pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie wykonywania samodzielnych pomiarów glikemii.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepione.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia	

E.2.10. Berard 2015

Tabela 32.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Berard 2015 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Berard 2015
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH + OAD
Komparator:	Gla-100 +OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana wskaźn ka epizodów hipoglikemii w grupie otrzymującej Gla-100 względem grupy leczonej NPH po 6 mies.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Tab. 2 str. 298 w publikacji głównej
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona przez niezależne źródło. Informacje o przydziale do grup dostarczono do ośrodka w kopertach. Brak bardziej szczegółowych informacji na temat sposobu ukrycia kodu alokacji.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były porównywalne w zakresie masy ciała, HbA1c, FPG i całkowitej dziennej dawki insuliny. Brak informacji na temat porównania innych, istotnych parametrów służących ocenie pod kątem ewentualnych różnic między grupami (tj. wiek, czas trwania T2DM i.in.).	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Brak informacji o utracie pacjentów z badania. Wyniki przedstawiono bez każdorazowego wskazania liczby pacjentów, do których się odnoszą. Przez pierwszy miesiąc badania kontaktowano się z pacjentami telefonicznie raz w tygodniu, a przez kolejne dwa miesiące co 2 tygodnie, w trzecim miesiącu badania miała miejsce	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	wizyta stacjonarna, a następnie kontynuowano konsultacje telefoniczne i ostatnią wizytę przeprowadzono w 6 miesiącu badania. Przestrzeganie zaleceń przez pacjentów było monitorowane.	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	BI	BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Nie podano informacji potrzebnych do oceny.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Brak informacji czy wyniki podano dla wszystkich pacjentów przydzielonych do grup w wyniku randomizacji.	BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak opisu metod, przeprowadzonych analiz celem ograniczenia ryzyka błędu wynikającego z utraty danych.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Epizody hipoglikemii były raportowane przez pacjentów podczas konsultacji telefonicznych, które odbywały się cotygodniowo w trakcie pierwszego miesiąca badania, a przez dalszy czas trwania	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	badania ze zmniejszoną częstotliwością. Wynik obarczony jest niepewnością, ponieważ polegano na danych raportowanych przez pacjentów.	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie można wykluczyć.	PT
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Pacjenci w obu grupach otrzymywali insulinę Gla-100 (klarowny roztwór), a następnie pacjenci, którzy w wyniku randomizacji zostali przypisani do grupy otrzymującej NPH (zawiesina), byli świadomi, że otrzymują inny lek. Nie można wykluczyć, że wiedza pacjentów na temat zmiany stosowanej insuliny, bądź otrzymywania tego samego leku, wpłynęła na raportowane przez nich zdarzenia.	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Badanie niezaślepienie. Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Zdefiniowano epizody hipoglikemii, w oparciu o pomiar FPG. Wyznaczono punkty odcięcia, zgodnie z którymi pacjenci mieli raportować zdarzenia.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

E.3. Badania dla schematu MIX + OAD vs Gla-100 + OAD

E.3.1. BEYOND V

Tabela 33.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania BEYOND V na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	BEYOND V
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM (SE): Gla-100: -1,72 (0,07) [%] MIX: -1,70 (0,07) [%] MD: -0,01 95% CI [-0,20; 0,17] [%] Rys. 1 str. 5 w publikacji głównej (Pan 2022)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input checked="" type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem stosowania pochodnych SU lub glinidów (tak vs nie) oraz względem wyjściowych wartości HbA1c (>9,0% vs ≤9,0%).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie. Jedynie statystycy i sponsor badania nie mieli informacji na temat przydziału pacjentów do grup do momentu zakończenia analiz.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty z badania z uwagi na odstępstwa od protokołu.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w populacji PP (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania, dla których uzyskano dane do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego i u których nie wystąpiły odstępstwa od protokołu badania)	PN
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Utrata z badania była podobna w obu badanych grupach. W ramieniu Gla-100 odsetek wyniósł 2,6%, a w ramieniu MIX 3,6%.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza PP, utrata pacjentów z badania nie była wysoka wyniosła 2,6% w ramieniu Gla-100 oraz 3,6% pacjentów leczonych MIX. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>). Przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu MMRM.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.3.2. EasyMix

Tabela 34.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EasyMix na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EasyMix
Projekt badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

MIX: średnia (SD) -0,78% (0,88)
 Gla-100: średnia (SD) -0,65% (0,92)
 MD -0,12% 95%CI [-0,25; 0,02]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją względem terapii trzecim OAD (tak vs nie). Brak opisu metody randomizacji.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż		BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione. W grupie leczonej MIX pacjenci otrzymywali interwencje dwa razy dziennie, a w grupie Gla-100 raz dziennie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 1,9% w grupie leczonej MIX oraz 1,5% w grupie, która przyjmowała Gla-100. Rekomendacje dostosowywania dawki podawanych leków zostały przekazane pacjentom. Wystandaryzowano terapię OAD poprzez wprowadzenie u wszystkich pacjentów glimepirydu w dawce 3 mg.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano m.in. analizę ITT dla pierwszorzędnego punktu końcowego.	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach. Ustanowiono komisję do oceny miareczkowania insuliny w oparciu o wartości z pomiarów FPG i HbA1c przeprowadzonych przed śniadaniem przez 3 kolejne dni.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Brak dostępu do protokołu badania	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorządowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu regresji liniowej, w którym uwzględniono czynniki: terapia, kraj, wcześniej stosowane OAD oraz zmienną HbA1c w punkcie <i>baseline</i> .
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	
Ocena ryzyka błędu	pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia	

E.3.3. DURABLE

Tabela 35.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DURABLE na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	DURABLE (Fahrbach 2008, Buse 2009)
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwsze 24 tyg. leczenia: zmiana HbA1c względem <i>baseline</i>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 2A, str. 1010 w publikacji głównej (Buse 2009) Zmiana HbA1c względem <i>baseline</i> : MIX: -1,8% (1,3)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Gla-100: -1,7% (1,3) p = 0,005

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją względem kraju oraz stosowania pochodnych SU oraz TZD.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im	Badanie niezaślepione. W grupie leczonej MIX pacjenci otrzymywali	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
interwencji w trakcie badania?	interwencje dwa razy dziennie, a w grupie Gla-100 raz dziennie.	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu, był podobny w obu grupach i wyniósł 0,9% w grupie leczonej Gla-100 oraz 1% w grupie leczonej MIX.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono ≥ 1 pomiar do oceny punktu końcowego po <i>baseline</i>)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-100 – 12,2%; MIX – 13,9%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , jednak analiza HbA1c była dokonywana w centralnym laboratorium	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.3.4. Strojek 2009

Tabela 36.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Strojek 2009 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Strojek 2009
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MIX vs Gla-100: -0,16% 95%CI [-0,30; -0,02], p = 0,029
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie. W grupie leczonej MIX pacjenci otrzymywali interwencje dwa razy dziennie, a w grupie Gla-100 raz dziennie.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 1,3% w grupie leczonej MIX oraz 1,2% w grupie, która przyjmowała Gla-100. Wstandaryzowano terapię OAD poprzez wprowadzenie u wszystkich pacjentów metforminy i glimepirydu.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	MITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar w okresie leczenia)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (MIX – 10,9%; Gla-100 – 8,7%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu regresji liniowej.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.3.5. INITIATE

Tabela 37.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania INITIATE na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	INITIATE (Raskin 2005)
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD Komparator: Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 28 tyg. leczenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

MIX: -2,79% (0,11)
Gla-100: -2,36% (0,11)
p < 0,01

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane nie podano szczegółów nt. sposobu przeprowadzenia randomizacji. Randomizacja ze stratyfikacją względem stosowania TZD (tak vs nie).	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione. W grupie leczonej MIX pacjenci otrzymywali interwencje dwa razy dziennie, a w grupie Gla-100 raz dziennie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był wyższy w grupie leczonej MIX (4,3%), niż w grupie, która przyjmowała Gla-100 (2,6%). Jednak liczba pacjentów, którzy pozostali w badaniu była podobna w obu grupach.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, u których wykonano co najmniej 1 pomiar do oceny punktów końcowych dot. skuteczności)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	<u>nd</u>
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była wyższa w grupie leczonej MIX (14,5%), niż w grupie otrzymującej Gla-100 (6,0%). Przyczyny utraty z badania opisano prawidłowo.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.3.6. Janka 2005

Tabela 38.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Janka 2005 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Janka 2005
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX Komparator: Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 24 tyg. leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 1B str. 256 w publ kacji głównej (Janka 2005) MIX: -1,31% 95%CI [-1,17; -1,44] Gla-100: -1,64% 95%CI [-1,51; -1,78]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie (InForm, Phaseforward, Maidenhead, U.K.), ze stratyfikacją względem centrum badawczego.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty z badania ze względu na odstępstwa od protokołu badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka i niezrównoważona pomiędzy grupami (MIX –15,0%; Gla-100 – 4,0%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano zastosowania metod mających na celu imputację utraconych danych.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Występowały różnice w liczebności pacjentów utraconych z badania.	T
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	BI	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i> , jednak badanie HbA1c przeprowadzono w laboratorium centralnym	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Brak protokołu	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

E.3.7. Kann 2006

Tabela 39.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kann 2006 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Kann 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD Komparator: Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 26 tyg. leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 1, str. 530 w publ kacji głównej (Kann 2006)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
	Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem zapieczętowanych kodów ujawnianych badaczom w momencie przydzielenia do interwencji.	
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie podano odsetka pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Przeprowadzono analizę mITT uwzględniającą pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (MIX – 10,2%; Gla-100 – 9,4%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
nieodpowiednia?	wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.3.8. Kazda 2006

Tabela 40.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kazda 2006 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Kazda 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX
Komparator:	Gla-100
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Glikemia 2h po śniadaniu, mierzona na koniec badania
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Tab. 2, str. 147 w publ kacji głównej (Kazda 2006) MIX: średnia (SD) 0,8 (2,4) Gla-100: średnia (SD) 2,5 (2,4)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania	
<input type="checkbox"/> Protokół badania	
<input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepiione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty z badania spowodowanej odstępstwami od protokołu. Pacjenci włączeni do badania zaprzestali przyjmowania OAD.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (MIX – 14,8%; Gla-100 – 15,1%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	<u>nd</u>
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Wynik pomiaru glikemii poposiłkowej to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wynik obliczono na podstawie średniej z trzech ostatnich wartości pomiaru odnotowanych w dzienniku pacjenta. Wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.3.9. Al-Shaikh 2006

Tabela 41.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Al-Shaikh 2006 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Al-Sha kh 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX Komparator: Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Gla-100: -2,1%
MIX: -1,3%
P <0,005

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji na temat sposobu przeprowadzenia randomizacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie przedstawiono danych dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów.	BI
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Żaden z pacjentów nie został utracony.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak protokołu	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy mierzono prawdopodobnie w ten sam sposób, pacjenci z jednego ośrodka. Nie podano informacji na temat sposobu analizy danych.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.3.10. Sun 2014

Tabela 42.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Sun 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Sun 2014
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD
Komparator:	Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana FBG
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MIX średnia (SD): <i>baseline</i> 11,12 (1,56), po 32 tyg. 9,18 (0,92), p < 0,05 Gla-100 średnia (SD): <i>baseline</i> 11,2 (1,39), po 32 tyg. 9,45 (0,95), p < 0,05
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Przeprowadzono randomizację, kod został wygenerowany komputerowo. Stratyfikacja względem HbA1c na początku badania. Nie podano jasnej informacji nt. ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Żaden pacjent nie został utracony.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	<u>nd</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	FBG to parametr powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	FBG to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Brak dostępu do protokołu badania.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Wykorzystano test T-studenta.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.3.11. Ligthelm 2011

Tabela 43.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ligthelm 2011 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Ligthelm 2011	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	MIX + OAD	Komparator: Gla-100 + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 24 tyg. leczenia	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 2 str. 45 w publikacji głównej (Ligthelm 2011) MIX: -1,3% Gla-100: -1,2%	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS. Celem analizy w podgrupach przeprowadzono stratyfikację względem wyjściowych wartości HbA1c (<8,5% vs ≥8,5%).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie. Stosowano różne schematy wstrzyknięć insuliny w obu grupach (MIX podawano dwa razy dziennie, a Gla-	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	100 raz dziennie).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 2,9% w grupie leczonej MIX oraz 7,0% w grupie, która przyjmowała Gla-100. Dodatkowo, jeden z pacjentów, który został losowo przydzielony do grupy leczonej Gla-100, otrzymał MIX.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT, jednak brak szczegółowego opisu, którzy z pacjentów zostali uwzględnieni w analizie	BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	BI	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, raportowano wysoką i nierównomierną utratę z badania, która wynosiła 13,9% w grupie MIX oraz 22,4% wśród pacjentów przyjmujących Gla-100.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu badania.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

E.4. Badania dla schematu NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD

E.4.1. Rosenstock 2001

Tabela 44.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rosenstock 2001 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Rosenstock 2001
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NPH ± bolus
Komparator:	Gla-100 ± bolus
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 28 tyg. leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 2, str. 634 w publ kacji głównej (Rosenstock 2001)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Przeprowadzono stratyfikację na potrzeby analizy w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia insuliną raz dziennie vs więcej niż raz dziennie.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie. Gla-100 podawano raz dziennie u wszystkich pacjentów natomiast NPH raz lub dwa razy dziennie.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty z badania ze względu na odstępstwa od protokołu badania.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	<u>nd</u>
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	<u>nd</u>
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania	mlTT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
efektu przypisania do interwencji?	najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar w okresie leczenia)	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-100 – 10,8%; NPH – 8,1%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie opisano metody implementacji danych utraconych. Przeprowadzono analizy danych z wykorzystaniem ANCOVA.	PN
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie można wykluczyć.	BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Utrata z badania z powodu decyzji pacjenta bądź utraty z okresu obserwacji, była nieznacznie wyższa w grupie leczonej Gla-100 (5,0%), niż w grupie leczonej NPH (3,5%), prawdopodobnie bez wpływu na wartość wyn ku końcowego.	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak protokołu.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.4.2. Yokoyama 2006

Tabela 45.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Yokoyama 2006 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Yokoyama 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane. Brak opisu metody randomizacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

zmiennych.

Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano utraty z badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Nie podano informacji na temat metody analizy danych.	BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Nie można ocenić, nie podano informacji na temat utraty z badania, ani metody analizy danych, badanie uwzględniło małą liczbę pacjentów.	BI
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie można ocenić, nie podano informacji na temat utraty z badania, ani metody analizy danych, badanie uwzględniło małą liczbę pacjentów.	BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	NIE	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	TAK	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Raczej nie, nie podano informacji na temat utraty z badania, jednak prawdopodobnie żaden z pacjentów nie został utracony	PN
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

E.5. Badania dla schematu MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD

E.5.1. Jia 2015

Tabela 46.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jia 2015 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Jia 2015
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX ± OAD
Komparator:	Gla-100 + bolus ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana względem <i>baseline</i> HbA1c w 24 tyg. leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Rys. 2, str. 257 w publ kacji głównej (Jia 2015)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją względem kraju i wyjściowych wartości HbA1c (<8,5% vs ≥8,5%).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Raportowano porównywalne miary centralne dla kluczowych zmiennych.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Utrata z badania ze względu na odstępstwa od protokołu badania była wyrównana w obu grupach i wyniosła 0,5% w grupie leczonej MIX oraz 1,0% w grupie pacjentów otrzymujących Gla-100.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	miTT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i byli analizowani zgodnie z interwencją przypisaną w procesie randomizacji)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza miTT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (MIX – 8,1%; Gla-100 – 6,9%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>). Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę z modelu efektów mieszanych z powtarzanimi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Brak dostępu do protokołu badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu MMRM.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.5.2. GINGER

Tabela 47.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GINGER na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	GINGER
Projekt badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo, ze stratyfikacją względem centrum badawczego i równoczesnego leczenia metforminą.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż		BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 7,4% w obu grupach. Utrata pacjentów z obu grup była wyrównana.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar kolejny, dzięki którym pozyskano dane do oceny punktów końcowych dot. skuteczności)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była wyrównana w obu badanych grupach (Gla-100 – 7,8%; MIX – 7,0%).	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.5.3. DURABLE 2

Tabela 48.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DURABLE 2 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	DURABLE 2 (Miser 2010)
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX ± OAD
Komparator:	Gla-100 + bolus ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana HbA1c względem <i>baseline</i>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Tab. 2, str. 903 w publ kacji głównej (Miser 2010)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją względem kraju oraz stosowania pochodnych SU oraz TZD.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu, wyniósł 3,5% w grupie leczonej Gla-100 oraz 1,1% w grupie otrzymującej MIX.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono ≥ 1 pomiar do oceny punktu końcowego po <i>baseline</i>)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-100 – 17,0%; MIX – 13,2%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.5.4. LanScape

Tabela 49.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LanScape na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LanScape
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX ± OAD
Komparator:	Gla-100 + bolus + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PP: LSM [97,5%CI]: 0,21% [0,04; 0,38] ITT: LSM [97,5%CI]: 0,18% [0,02; 0,34]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input checked="" type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna ze stratyfikacją względem regionu, z wykorzystaniem systemu IVRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <1,8% w każdej z grup.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali przynajmniej jedną dawkę interwencji) oraz PP (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, ukończyli ≥20 tyg. badania, stosowali tylko przewidziane w protokole badania interwencje i mieli wykonany pomiar HbA1c ≤2 tyg. po ostatniej dawce interwencji), ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani).	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT i PP, odnotowano wysoką utratę z badania (8,2% w grupie IGlar + IGlu i 13,9% w grupie BIAsp).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	BI	PN
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem.	PN
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu, jednak opis metodyki badania nie budzi zastrzeżeń.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.5.5. Tinahones 2014

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tinahones 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Tinahones 2014
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX + OAD
Komparator:	Gla-100 + bolus ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM [95%CI]: -0,21 [-0,38; -0,04]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input checked="" type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna, przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo, ze stratyfikacją względem rejonu geograficznego oraz wyjściowej wartości HbA1c	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaslepienie.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <2,1% w każdej z grup.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie, bez znaczących odchyień od przestrzegania protokołu badania tj. przyjęcia leku innego niż przypisany po randomizacji, niespełniający kryteriów włączenia lub spełniający kryteria wyłączenia) oraz mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji).	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT i PP, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (6,8% w grupie BILis i 9,3% w grupie IGlar + ILis).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF). Wątpliwości budzi wykluczenie 1 pacjenta z analizy (grupa BILis) decyzją sponsora badania.	PT
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu, jednak opis metodyki badania nie budzi zastrzeżeń.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>). Czynniki stałe: sposób leczenia, kraj, tydzień wizyty, zależność leczenie-tydzień badania. Czynniki zmienne: początkowa wartość HbA1c.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.5.6. Jin 2016

Tabela 51.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jin 2016 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Jin 2016	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	MIX ± OAD	Komparator: Gla-100 + bolus ± OAD

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**

zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.Średnia (SD)
MIX: -1,07 (0,95)%
Gla-100: -0,91 (0,80)%
MD: -0,16% 95% CI [-0,45; 0,12]**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane, przeprowadzono randomizację blokową. Sekwencja przydziału chorych do grup została wygenerowana przez statystyków zatrudnionych przez sponsora badania (Sanofi Korea Ltd). Kolejność zgodna z ustaloną w trakcie włączania pacjentów do badania przez okres skringingu.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z trzech grup były podobne, nie zaraportowano istotnych statystycznie różnic.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu, wyniósł 2,6% w grupie leczonej Gla-100 oraz 4,9% w grupie otrzymującej MIX.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, przyjęli co najmniej 1 dawkę insuliny w ramach badania i u których przeprowadzono ≥ 1 pomiar do oceny punktu końcowego po <i>baseline</i>)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata pacjentów z badania była stosunkowo wysoka w obu badanych grupach (Gla-100 – 19,2%; MIX – 20,7%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji o zastosowaniu metod uzupełniania brakujących danych wynikających z niezakończenia obserwacji.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem.	PN
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu, jednak opis metodyki badania nie budzi zastrzeżeń.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

E.5.7. Rosenstock 2008

Tabela 52.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rosenstock 2008 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Rosenstock 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MIX ± OAD
Komparator:	Gla-100 + bolus ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95%CI]: -0,22% [-0,38; -0,07]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input checked="" type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz
Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS, ze stratyfikacją ze względu na płeć.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaslepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <2,1% w każdej z grup.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza per protocol (wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonany pomiar HbA1c w 24 tyg. badania).	PN
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Odsetek pacjentów utraconych z badania wyniósł 15,5% w obu grupach.	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza per protocol, odnotowano wysoką utratę z badania (15,5%).	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak imputacji danych utraconych wiążący się z ryzykiem zaburzenia wyników końcowego.	PN
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem.	N
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak dostępu do protokołu, jednak opis metodyki badania nie budzi zastrzeżeń.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA. Czynniki stałe: leczenie, dawkowanie, płeć, wyjściowa wartość HbA1c.
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	
Ocena ryzyka błędu	niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie	

E.6. Badania obserwacyjne – ocena wpływu LAA na istotne klinicznie punkty końcowe

Tabela 53.
Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych w skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale)

Publikacja	Kategorie skali NOS									
	Dobór próby (maks. 4)				Porównywalność kohort (maks. 2)		Punkt końcowy (maks. 3)			Suma (maks. 9)
Brunetti 2022 [75]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9/9
Yang 2021 [7]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9/9
Strandberg 2016 [77]	*	*	*	*	*	-	*	-	*	7/9
Rhoads 2009 [78]	*	*	*	*	*	-	*	-	*	7/9

E.7. Opracowania wtórne

Tabela 54.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Akronim badania	DOMENY																Krytyczna	Niekrytyczna	Jakość przeglądu
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Vargas-Uricoechea 2022 [79]	T	N	N	C	N	N	N	N	N/BBN	N	BM/BBN	BM	N	N	BM	T	4 X NIE	6 X NIE	KRYTYCZNIE NISKA
Vargas-Uricoechea 2021 [80]	T	N	N	C	N	N	N	C	N/BBN	N	BM/BBN	BM	N	N	BM	N	4 X NIE	6 X NIE	KRYTYCZNIE NISKA
Mannucci 2021 [81]	T	T	T	T	T	T	T	C	T/BBN	N	T/BBN	T	T	T	T	T	0 X NIE	1 X NIE	WYSOKA
Semlitsch 2020 [82]	T	T	T	T	T	T	C	T	T/BBN	T	T/BBN	T	T	T	T	T	0 X NIE	0 X NIE	WYSOKA
Freemantle 2016 [83]	T	T	N	T	T	T	N	T	C/BBN	N	T/BBN	T	T	N	N	T	2 X NIE	3 X NIE	KRYTYCZNIE NISKA
Luo 2023 [84]	T	C	N	T	T	T	N	T	T/BBN	N	T/BBN	T	T	T	N	T	2 X NIE	2 X NIE	KRYTYCZNIE NISKA

a) T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;

b) Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks F. Badania kliniczne w toku

W wyniku przeszukania (z dn. 21.02.2023 r.) rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu nie zidentyfikowano nieopublikowanych badań dla Gla-300, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Aneks G. Opis skal i kwestionariuszy zastosowanych w analizie

Tabela 55.
Opis skal i kwestionariuszy, dla których wyniki zostały przedstawione w analizie klinicznej

Skala	Opis	MCID	Poprawę oznacza
DTSQs (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status Version) [85, 86]	DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 dotyczą oceny satysfakcji z leczenia. Obejmują pytania: satysfakcja z obecnego leczenia, elastyczność, wygoda, rozumienie choroby, polecenie terapii innym, chęć kontynuacji. Oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wyn k wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper- / hipoglikemią.	bd	Pyt. 1–6: rosnący wynik Pyt. 7 i 8: malejący wynik
DTSQc (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Change Version) [85, 86]	DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na te same pytania co w wersji DTSQs ale w odniesieniu do ich uprzedniego leczenia. Dla pytań 1–6 w skali od -3 pkt (znacznie mniejsza satysfakcja obecnie) do +3 pkt (znacznie większa satysfakcja obecnie), 0 oznacza brak zmian. Dla pytań 7 i 8 (dotyczących epizodów hiper- i hipoglikemii) również w skali -3 do +3 pkt, gdzie -3 oznacza obecnie znacznie mniej czasu, +3 obecnie znacznie więcej czasu.	bd	Pyt. 1–6: rosnący wynik Pyt. 7 i 8: malejący wynik
HFS-II (Hypoglycaemia Fear Survey) [87]	Kwestionariusz obejmujący 33 zagadnienia, składający się z 2 podskal mierzących: 1) zachowania w celu uniknięcia hipoglikemii i ich negatywne skutki; 2) obawę przed hipoglikemiami i jej negatywne skutki. Pacjenci odpowiadają w 5-punktowej skali Likerta, gdzie 0 – oznacza nigdy, a 4 – cały czas.	2,0–5,8 ^a 3,6–3,9 ^b	Malejący wyn k

a) MCID uzyskana metodą *distribution-based*; b) MCID uzyskana metodą *anchor-based*

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 56.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim; b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 57.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Komparator:	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
S.1 Czy liczba uczestników przydzielonych do każdej z dwóch sekwencji była równa lub prawie równa? ^a		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
S.2 Jeśli odpowiedź na pytanie S.1 była N/PN/BI: Czy przeprowadzono analizę dla poszczególnych okresów efektów? ^a		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
S.3 Czy uwzględniono wystarczająco długi czas, aby zniknęły jakiegokolwiek efekty przeniesienia przed oceną wyników w drugim okresie? ^a		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu ^a		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

2.4. **Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:** Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? ND / T / PT / PN / N / BI

2.5. **Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:** Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? ND / T / PT / PN / N / BI

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? T / PT / PN / N / BI

2.7. **Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:** Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? T / PT / PN / N / BI

3.2. **Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:** Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? ND / T / PT / PN / N

3.3. **Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:** Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? ND / T / PT / PN / N / BI

3.4. **Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:** Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? T / PT / PN / N / BI

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji ; ND – nie dotyczy.

a) Oceniano tylko w badaniach cross-over.

H.3. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej

- a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności,*
- b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności,*
- c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
- d. nie określono metody doboru kohorty.

2. Dobór kohorty bez narażenia

- a. z tej samej społeczności co narażona kohorta,*
- b. z innego środowiska (z innej populacji),
- c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.

3. Stwierdzenie narażenia

- a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),*
- b. ustrukturyzowany wywiad,*
- c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
- d. nie określono.

4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a. tak,*
- b. nie.

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a. w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),*
- b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).*

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a. niezależna ocena z zaślepieniem,*
- b. odwołanie do dokumentacji,*

- c. raportowane przez pacjenta,
 - d. nie określono.
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),*
 - b. nie.
8. Poprawność obserwacji kohort
- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*,
 - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych*,
 - c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
 - d. nie określono.

H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 58.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Opcjonalnie (rekomendowane) <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	
„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	
„Tak” jeśli (≥1 z poniższych): <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?	
„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	

Pytanie	Odpowiedź
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań kwalifikował jeden z analityków	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT

Pytanie	Odpowiedź
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	
RCT	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	
NRSI	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu	

Pytanie	Odpowiedź
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	
„Tak” jeśli:	<input type="checkbox"/> Tak
<input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów	<input type="checkbox"/> Nie
<input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 59.

Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
8. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
9. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
10. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
11. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
12. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
13. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
15. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
16. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
17. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
18. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
19. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
20. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
21. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
22. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
23. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE

Domena	Przykład 1
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przeгляд wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przeгляд umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przeгляд niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przeгляд krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Najważniejsze kryteria włączenia	
1.	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
1.	
Oceniane punkty końcowe	
•	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn [%]	
Etniczność, n(%)	Kaukaska
	Afrykańska
	Azjatycka/ Orientalna
	Inna
Masa ciała [kg], średnia (SD)	
BMI [kg/m²], średnia (SD)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	
HbA1c, średnia (SD)	%
	mmol/mol
Stężenie FPG, średnia (SD)	mmol/l
	mg/dl
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	
Dawka insuliny	μ/kg/dzień (SD)

bazowej	j/dzień (SD)
Dawka insuliny posiłkowej	j/kg/dzień (SD)
	j/dzień (SD)
Całkowita dawka insuliny	j/kg/dzień (SD)
	j/dzień (SD)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	Gla
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET

Interwencja i komparator

Układ badania

Schemat leczenia

Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu BI

Kointerwencje

Okres interwencji/obserwacji [tyg.]

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT

Randomizacja

Ukrycie kodu alokacji

Zaślepienie

Utrata z badania, n/N (%)

Metodyka implementacji danych utraconych

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa

Testowana hipoteza wyjściowa

Metoda analizy wyników

Lokalizacja badania

Sponsor badania

I.2. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 60.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Wynik w grupie badanej	Wynik w grupie kontrolnej	Wynik porównania		Test heterogeniczności
				n/N	n/N	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	

Tabela 61.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	Badania	Populacja	OI [tyg.]	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Wynik porównania	Test heterogeniczności
						WMD [95%CI]	

Bibliografia

1. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 37(10):2755–2762.
2. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, Home PD. (2015) One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(9):835–842.
3. Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both Plus Mealtime Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499082> (19.10.2022).
4. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01499082) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® both plus Mealtime Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-Month Safety Extension Period (EFC11628-6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
5. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 37(12):3235–3243.
6. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. (2015) Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(12):1142–1149.
7. Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499095> (19.10.2022).
8. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01499095) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-Month Safety Extension Period (EFC11629 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
9. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2016) New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 18(4):366–374.
10. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 2 diabetes using basal insulin plus oral anti-hyperglycaemic drugs (EDITION JP 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes & Metabolism* 43(5):446–452.
11. Sanofi. (2014) A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6 Month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689142> (20.10.2022).
12. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01689142) A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6 Month Safety Extension Period (EFC12512 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
13. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD, on behalf of the EDITION 3 study investigators. (2015) New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in

- insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 17(4):386–394.
14. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Wardecki M, Goyeau H, Home PD. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes & Metabolism* 43(4):351–358.
 15. Sanofi. (2015) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676220> (16.10.2022).
 16. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01676220) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-insulin Antihyperglycemic Drugs with a 6-Month Safety Extension Period (EFC12347 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
 17. Ji L, Kang ES, Dong X, Li L, Yuan G, Shang S, Niemoeller E, EDITION AP trial investigators. (2020) Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in Asia Pacific insulin-naïve people with type 2 diabetes: The EDITION AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 22(4):612–621.
 18. Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855684> (19.10.2022).
 19. Sanofi. Clinical Study Report Synopsis (NCT02855684) 6-Month, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs. Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
 20. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. (2018) A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care* 41(8):1672–1680.
 21. Sanofi. (2020) A Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 26-week Study Assessing the Safety and Efficacy of H0E901-U300 Versus Lantus in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Antidiabetic Regimens Either Including no Insulin, or With Basal Insulin as Their Only Insulin. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320721> (20.10.2022).
 22. Ling J, Poon EWM, Yang A, Yeung T, Loo K, Ozaki R, Ma RCW, Luk AOY, Kong APS, Chan JCN, Chow E. (2021) Glycemic Variability and Time in Range During Self-titration of Once Daily Insulin Glargine 300 U/ml Versus Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Insulin-naïve Chinese Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Ther* 12(5):1399–1413.
 23. Chow E. (2021) A Pilot Study to Describe the Glycaemic Variability of Insulin Glargine 300U/ml Versus NPH (Neutral Protamine Hagedorn) in the Insulin-naïve Type 2 Diabetes Patients Following a Patient-adjusted Insulin Algorithm in Hong Kong. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389490> (20.10.2022).
 24. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain M -P., Riddle MC. (2015) Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17(1):15–22.
 25. Sanofi. (2017) Superiority of insulin glargine Lantus vs NPH: „Treat to normoglycemia concept”. Effect of insulin glargine in comparison to insulin NPH in insulin-naïve people with type 2 diabetes mellitus treated with at least one OAD and not adequately controlled (LANCELOT) (LANTU_C_02762 trial report). Dostęp: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006640-22/results (27.7.2022).
 26. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT00949442) Superiority of Insulin Glargine Lantus vs NPH: “Treat to Normoglycemia concept”. Effect of Insulin Glargine in Comparison to Insulin NPH in Insulin-naïve People With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With at Least One OAD and Not Adequately Controlled (LANCELOT). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
 27. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K, Haak T. (2015) Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents – a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 13(1):77.

28. Sanofi. (2012) Health Assessment, Patient Treatment Satisfaction and Quality-of-Life in Insulin-naïve Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Oral Hypoglycemic Agent Treatment Initiating Basal Insulin Therapy With Either Insulin Glargine or NPH Insulin. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941369) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941369> (23.10.2022).
29. Hsia SH. (2011) Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 91(3):293–299.
30. Charles Drew University of Medicine and Science. (2017) The Utility of Insulin Glargine (Lantus) Compared to NPH in Ethnic Minority Type 2 Diabetic Subjects Starting Insulin Therapy. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686712) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686712> (23.10.2022).
31. Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, Kim K-W. (2007) Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 76(1):111–118.
32. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J. (2006) Therapy in Type 2 Diabetes: Insulin Glargine vs. NPH Insulin Both in Combination with Glimepiride. *Archives of Medical Research* 37(4):495–501.
33. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. (2006) Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 49(3):442–451.
34. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. (2003) The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080–3086.
35. Fritsche A, Schweitzer MA, Hring H-U, and the 4001 Study Group*. (2003) 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. *Ann Intern Med* 138(12):952.
36. HANNELE YKI-JÄRVINEN, ANSGAR DRESSLER, MONIKA ZIEMEN. (2000) Less Nocturnal Hypoglycemia and Better Post-Dinner Glucose Control With Bedtime Insulin Glargine Compared With Bedtime NPH Insulin During Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23(8):1130–1136.
37. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M, for the 3002 Study Group. (2003) A One-year, Randomised, Multicentre Trial Comparing Insulin Glargine with NPH Insulin in Combination with Oral Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 35(3):189–196.
38. Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. (2015) Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Canadian Journal of Diabetes* 39(4):296–301.
39. Pan Q, Li Y, Wan H, Wang J, Xu B, Wang G, Jiang C, Liang L, Feng W, Liu J, Wang T, Zhang X, Cui N, Mu Y, Guo L, i in. (2022) Efficacy and safety of a basal insulin + 2-3 oral antihyperglycaemic drugs regimen versus a twice-daily premixed insulin + metformin regimen after short-term intensive insulin therapy in individuals with type 2 diabetes: The multicentre, open-label, randomized controlled BEYOND-V trial. *Diabetes Obesity Metabolism* 24(10):1957–1966.
40. Liu J, Jiang X, Xu B, Wang G, Cui N, Zhang X, Liu J, Mu Y, Guo L. (2020) Efficacy and Safety of Basal Insulin-Based Treatment Versus Twice-Daily Premixed Insulin After Short-Term Intensive Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (BEYOND V). *Adv Ther* 37(4):1675–1687.
41. Sanofi. (2022) A 26-Week, Multi-Center, Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Treatment Regimens in Patients With Type 2 Diabetes After Short-Term Intensive Insulin Therapy: Basal Insulin Based Treatment (With Prandial OADs Combination) Versus Twice-daily Premixed Insulin. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03359837) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03359837> (23.10.2022).
42. Yang W, Xu X, Liu X, Yang G, Seino Y, Andersen H, Jinnouchi H. (2013) 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. *Current Medical Research and Opinion* 29(12):1599–1608.
43. Novo Nordisk A/S. (2017) An Open-labelled, Randomised, Parallel Group, 3 Week run-in and 24 Week Treat-to-target Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Once Daily Versus Insulin Glargine Once Daily Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123980) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123980> (23.10.2022).
44. Buse JB, Wolffenbutter BHR, Herman WH, Shemonsky NK, Jiang HH, Fahrback JL, Scism-Bacon JL, Martin SA. (2009) DURABILITY of Basal Versus Lispro Mix 75/25 Insulin Efficacy (DURABLE) Trial 24-Week Results. *Diabetes Care* 32(6):1007–1013.
45. Fahrback J, Jacober S, Jiang H, Martin S. (2008) 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. *J Diabetes Sci Technol* 2(5):831–838.

46. Eli Lilly and Company. (2011) The Durability of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture Compared to Once-Daily Insulin Glargine When Added to Existing Oral Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00279201> (23.10.2022).
47. Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT, Pesic M, Šmahelová A, Thomsen HF, Kalra S. (2009) 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. *Current Medical Research and Opinion* 25(12):2887–2894.
48. Novo Nordisk. (2009) Clinical Study Report Synopsis (NCT00469092, 2006-003288-29) A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003288-29/results> (25.10.2022).
49. Novo Nordisk A/S. (2017) A Multi-national, Open-labelled, Randomised, Parallel Group, 4 Week run-in and 26 Weeks Treat-to-target Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Once Daily Versus Insulin Glargine Once Daily Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00469092> (23.10.2022).
50. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A, for the INITIATE Study Group. (2005) Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28(2):260–265.
51. Novo Nordisk A/S. (2017) Biphasic Insulin Aspart 70/30 + Metformin Compared to Insulin Glargine + Metformin in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00598793> (23.10.2022).
52. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. (2005) Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28(2):254–259.
53. Kann P, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mokan M, Mrevlje F, Regulski M. (2006) Starting Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart 30 Plus Metformin versus Once-Daily Insulin Glargine Plus Glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 14(09):527–532.
54. Kazda C, Hülstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. (2006) Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Journal of Diabetes and its Complications* 20(3):145–152.
55. Al-Shaikh AR. (2006) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pak J Med Sci* 22(1):14–17.
56. Sun Y, Shao L, Niu X, Liu Y, Ge J, Jiang H, Zhang H. (2014) Clinical effectiveness of Novolin® 30R versus Lantus® combined with Glucobay® treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study. *J Int Med Res* 42(4):993–1001.
57. Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. (2011) 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. *Endocrine Practice* 17(1):41–50.
58. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. (2001) Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24(4):631–636.
59. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. (2006) Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 73(1):35–40.
60. Jia W, Xiao X, Ji Q, Ahn K-J, Chuang L-M, Bao Y, Pang C, Chen L, Gao F, Tu Y, Li P, Yang J. (2015) Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3(4):254–262.
61. Eli Lilly and Company. (2013) A Comparison of Premixed and Basal-Bolus Insulin Intensification Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Twice-daily Premixed Insulin. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175811> (23.10.2022).
62. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring H-U, on behalf of the GINGER study group. (2010) Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12(2):115–123.
63. Sanofi. (2008) Clinical Study Report Synopsis (NCT00174668) 52-week, open, randomized, multinational, multicenter clinical trial comparing insulin glulisine in combination with insulin glargine in an intensified insulin regimen to a two-injection conventional insulin regimen in type 2 diabetes mellitus patients with poor

- glycemic control pretreated with a two-injection conventional insulin therapy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001287-49/results> (25.10.2022).
64. Sanofi. (2009) 52-week, Open, Randomized, Multinational, Multicenter Clinical Trial Comparing Insulin Glulisine in Combination With Insulin Glargine in an Intensified Insulin Regimen to a Two-injection Conventional Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Poor Glycemic Control Pretreated With a Two-injection Conventional Insulin Therapy. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174668) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174668> (24.10.2022).
 65. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrback JL. (2010) 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. *Clinical Therapeutics* 32(5):896–908.
 66. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. (2015) Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 17(12):1133–1141.
 67. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT00965549) Comparison of a basal plus one insulin regimen (insulin glargine/insulin glulisine) with a biphasic insulin regimen (insulin aspart/insulin aspart protamine 30/70) in type 2 diabetes patients following basal insulin optimisation (Lantu_L_04211). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007026-19/results> (25.10.2022).
 68. Sanofi. (2013) Comparison of a Basal Plus One Insulin Regimen (Insulin Glargine/Insulin Glulisine) With a Biphasic Insulin Regimen (Insulin Aspart/Insulin Aspart Protamine 30/70) in Type 2 Diabetes Patients Following Basal Insulin Optimisation. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00965549) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00965549> (24.10.2022).
 69. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodríguez A. (2014) Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab* 16(10):963–970.
 70. Eli Lilly and Company. (2014) Comparison of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture Versus Once-Daily Basal Insulin Glargine and Once-Daily Prandial Insulin Lispro as Insulin Intensification Strategies in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Basal Insulin Glargine and Metformin and/or Pioglitazone. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824> (24.10.2022).
 71. Jin S-M, Kim JH, Min KW, Lee JH, Ahn KJ, Park JH, Jang HC, Park SW, Lee KW, Won KC, Kim Y-I, Chung CH, Park TS, Lee J-H, Lee M-K. (2016) Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. *Journal of Diabetes* 8(3):405–413.
 72. Sanofi. (2013) Comparison of a Basal Plus (Insulin Glargine/Insulin Glulisine) Regimen to Biphasic Insulin (InsulinAspart/Insulin Aspart Protamine 30/70) in T2DM Patients Who Require Insulin Intensification After Basal Insulin Optimization. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212913) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212913> (24.10.2022).
 73. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
 74. Eli Lilly and Company. (2007) A Comparison of Prandial Insulin Lispro Mixtures Therapy to Glargine Basal-Bolus Therapy With Insulin Lispro on the Overall Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes Previously Treated With Oral Agents Combined With Insulin Glargine. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110370) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110370> (24.10.2022).
 75. Brunetti VC, Yu OHY, Platt RW, Filion KB. (2022) The association of LONG-ACTING insulin analogue use versus neutral protamine Hagedorn insulin use and the risk of major adverse cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: A POPULATION-BASED cohort study. *Diabetes Obesity Metabolism* 24(11):2169–2181.
 76. Yang C-T, Li K-Y, Yang C-Y, Ou H-T, Kuo S. (2021) A nationwide cohort study for comparative vascular safety of long-acting insulin analogue versus intermediate-acting human insulin in type 2 diabetes. *Sci Rep* 11(1):4152.
 77. Strandberg AY, Hoti FJ, Strandberg TE, Christopher S, Haukka J, Korhonen P. (2016) All-Cause and Cause-Specific Mortality among Users of Basal Insulins NPH, Detemir, and Glargine. *PLoS ONE* 11(3):e0151910.
 78. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW, Fonseca VA, Lu S-E, Zhang Q, Foody JM. (2009) Comparison of Incidence of Acute Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Following Initiation of Neutral Protamine Hagedorn Insulin Versus Insulin Glargine. *The American Journal of Cardiology* 104(7):910–916.
 79. Vargas-Uricoechea H. (2022) Current State and Principles of Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res* 14(1):8–21.

80. Vargas-Uricoechea H, Aschner P. (2021) Comparative efficacy and safety of basal insulins: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 15(6):102318.
81. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. (2021) Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 74(3):508–517.
82. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (2020) (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11(11):CD005613.
83. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlajnic A, Wang H, Chung H, Zhang Q, Wu E, Gerrits C. (2016) Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open* 6(2):e009421.
84. Luo Y, Xia J, Zhao Z, Chang Y, Bee YM, Nguyen KT, Lim S, Yabe D, McGill M, Kong APS, Chan SP, Deodat M, Deerochanawong C, Suastika K, Xu C, i in. (2023) Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Diabetes* 1753–0407. 13381.
85. Saisho Y. (2018) Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in Diabetes Care: Importance of Patient-Reported Outcomes. *IJERPH* 15(5):947.
86. (2016) Clinical Review Report: Dapagliflozin (Forxiga). APPENDIX 4, Validity of Outcome Measures. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538722/> (14.11.2022).
87. Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. (2009) Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 7(1):91.

Spis tabel

Tabela 1.	Wyniki analizy skuteczności dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów TN	10
Tabela 2.	Wyniki analizy skuteczności dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów TN	11
Tabela 3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pacjentów TN.....	14
Tabela 4.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii w populacji pacjentów TN	17
Tabela 5.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów TN.....	18
Tabela 6.	Wyniki analizy skuteczności dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów TE	21
Tabela 7.	Wyniki analizy skuteczności dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów TE	22
Tabela 8.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pacjentów TE.....	25
Tabela 9.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii w populacji pacjentów TE	27
Tabela 10.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów TE	29
Tabela 11.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	73
Tabela 12.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE	73
Tabela 13.	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	74
Tabela 14.	Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	75
Tabela 15.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	76
Tabela 16.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION 1 na podstawie Cochrane Handbook.....	192
Tabela 17.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION 2 na podstawie Cochrane Handbook.....	196
Tabela 18.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION JP 2 na podstawie Cochrane Handbook.....	200
Tabela 19.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION 3 na podstawie Cochrane Handbook.....	203
Tabela 20.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EDITION AP na podstawie Cochrane Handbook.....	207
Tabela 21.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SENIOR na podstawie Cochrane Handbook.....	211
Tabela 22.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ling 2021 na podstawie Cochrane Handbook.....	215
Tabela 23.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LANCELOT na podstawie Cochrane Handbook.....	219
Tabela 24.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hermanns 2015 na podstawie Cochrane Handbook.....	222
Tabela 25.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Hsia 2011 na podstawie Cochrane Handbook.....	226
Tabela 26.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LEAD na podstawie Cochrane Handbook	230
Tabela 27.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Eliaschewitz 2006 na podstawie Cochrane Handbook.....	234
Tabela 28.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LANMET na podstawie Cochrane Handbook.....	237
Tabela 29.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Riddle 2003 na podstawie Cochrane Handbook.....	241
Tabela 30.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Fritsche 2003 na podstawie Cochrane Handbook.....	244
Tabela 31.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HOE 901/3002 Study Group na podstawie Cochrane Handbook	248

Tabela 32.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Berard 2015 na podstawie Cochrane Handbook.....	252
Tabela 33.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania BEYOND V na podstawie Cochrane Handbook.....	256
Tabela 34.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EasyMix na podstawie Cochrane Handbook.....	259
Tabela 35.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DURABLE na podstawie Cochrane Handbook.....	263
Tabela 36.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Strojek 2009 na podstawie Cochrane Handbook.....	267
Tabela 37.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania INITIATE na podstawie Cochrane Handbook.....	270
Tabela 38.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Janka 2005 na podstawie Cochrane Handbook.....	274
Tabela 39.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kann 2006 na podstawie Cochrane Handbook.....	277
Tabela 40.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kazda 2006 na podstawie Cochrane Handbook.....	281
Tabela 41.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Al-Shaikh 2006 na podstawie Cochrane Handbook.....	284
Tabela 42.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Sun 2014 na podstawie Cochrane Handbook.....	288
Tabela 43.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ligthelm 2011 na podstawie Cochrane Handbook.....	291
Tabela 44.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rosenstock 2001 na podstawie Cochrane Handbook.....	295
Tabela 45.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Yokoyama 2006 na podstawie Cochrane Handbook.....	298
Tabela 46.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jia 2015 na podstawie Cochrane Handbook.....	302
Tabela 47.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GINGER na podstawie Cochrane Handbook.....	305
Tabela 48.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DURABLE 2 na podstawie Cochrane Handbook.....	309
Tabela 49.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LanScape na podstawie Cochrane Handbook.....	313
Tabela 50.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tinahones 2014 na podstawie Cochrane Handbook.....	317
Tabela 51.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jin 2016 na podstawie Cochrane Handbook.....	320
Tabela 52.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rosenstock 2008 na podstawie Cochrane Handbook.....	325
Tabela 53.	Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych w skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale).....	328
Tabela 54.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	329
Tabela 55.	Opis skal i kwestionariuszy, dla których wyniki zostały przedstawione w analizie klinicznej	331
Tabela 56.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	332
Tabela 57.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	333
Tabela 58.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	339
Tabela 59.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	342
Tabela 60.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	347
Tabela 61.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	347

Spis rysunków

Rysunek 1. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <7,0% dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	33
Rysunek 2. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c ≤6,5% dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	33
Rysunek 3. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <=7,0% dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	34
Rysunek 4. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <=7,0% dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	34
Rysunek 5. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c ≤6,5% dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	34
Rysunek 6. Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	35
Rysunek 7. Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	35
Rysunek 8. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	35
Rysunek 9. Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	36
Rysunek 10. Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)	36
Rysunek 11. Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	36
Rysunek 12. Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)	37
Rysunek 13. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	37
Rysunek 14. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)	37
Rysunek 15. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	38
Rysunek 16. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)	38
Rysunek 17. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	38
Rysunek 18. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg] dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)	39
Rysunek 19. Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	39
Rysunek 20. Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	40
Rysunek 21. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	40
Rysunek 22. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	40
Rysunek 23. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	41
Rysunek 24. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	41
Rysunek 25. Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	41

Rysunek 26. Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	42
Rysunek 27. Wykres metaanalizy: hipoglikemia potwierdzona $\leq 3,0$ mmol/l lub ciężka dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	42
Rysunek 28. Wykres metaanalizy: hipoglikemia objawowa, potwierdzona $\leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	42
Rysunek 29. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	43
Rysunek 30. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36 tyg.)	43
Rysunek 31. Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	43
Rysunek 32. Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36–52 tyg.)	44
Rysunek 33. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	44
Rysunek 34. Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	44
Rysunek 35. Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	45
Rysunek 36. Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	45
Rysunek 37. Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii potwierdzonej $\leq 3,0$ mmol/l lub ciężkiej dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	45
Rysunek 38. Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii objawowej $\leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	46
Rysunek 39. Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii nocnej dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	46
Rysunek 40. Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD, (OI: 24 tyg.)	46
Rysunek 41. Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	47
Rysunek 42. Wykres metaanalizy: reakcje w miejscu podania leku dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	47
Rysunek 43. Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	47
Rysunek 44. Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	48
Rysunek 45. Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	48
Rysunek 46. Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36 tyg.)	48
Rysunek 47. Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	48
Rysunek 48. Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	49
Rysunek 49. Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD, (OI: 36 tyg.)	49
Rysunek 50. Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	49
Rysunek 51. Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 36 tyg.)	50
Rysunek 52. Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24 tyg.)	50
Rysunek 53. Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	50
Rysunek 54. Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania MIX \pm OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	51

Rysunek 55. Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–28 tyg.)	51
Rysunek 56. Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	51
Rysunek 57. Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD (OI: 24–26 tyg.)	52
Rysunek 58. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <7,0% dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	52
Rysunek 59. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c ≤6,5% dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	52
Rysunek 60. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c <7,0% dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)	53
Rysunek 61. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA1c ≤6,5% dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)	53
Rysunek 62. Wykres metaanalizy: redukcja HbA1c [%] dla porównania Gla-300 ± bolus + OAD vs Gla-100 ± bolus + OAD (OI: 24 tyg.)	54
Rysunek 63. Wykres metaanalizy: redukcja HbA1c [%] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	54
Rysunek 64. Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	54
Rysunek 65. Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	55
Rysunek 66. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	55
Rysunek 67. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	55
Rysunek 68. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	56
Rysunek 69. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg] dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	56
Rysunek 70. Wykres metaanalizy: redukcja stężenia HbA1c [%] dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 26–28 tyg.)	56
Rysunek 71. Wykres metaanalizy: zmiana FPG/FBG [mmol/l] dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 26 tyg.)	57
Rysunek 72. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 26–28 tyg.)	57
Rysunek 73. Wykres metaanalizy: redukcja HbA1c [%] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)	57
Rysunek 74. Wykres metaanalizy: zmiana FPG [mmol/l] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	58
Rysunek 75. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała [kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)	58
Rysunek 76. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 24–26 tyg.)	58
Rysunek 77. Wykres metaanalizy: końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg] dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 24–26 tyg.)	59
Rysunek 78. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	59
Rysunek 79. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	59
Rysunek 80. Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	60
Rysunek 81. Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	60
Rysunek 82. Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	60
Rysunek 83. Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	61

Rysunek 84.	Wykres metaanalizy: hipoglikemia potwierdzona $\leq 3,0$ mmol/l lub ciężka dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	61
Rysunek 85.	Wykres metaanalizy: hipoglikemia potwierdzona $\leq 3,0$ mmol/l lub ciężka dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	61
Rysunek 86.	Wykres metaanalizy: hipoglikemia objawowa $\leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	62
Rysunek 87.	Wykres metaanalizy: hipoglikemia objawowa $\leq 3,0$ mmol/l dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	62
Rysunek 88.	Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 26–28 tyg.)	62
Rysunek 89.	Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)	63
Rysunek 90.	Wykres metaanalizy: nocna hipoglikemia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24–26 tyg.)	63
Rysunek 91.	Wykres metaanalizy: hipoglikemia ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	63
Rysunek 92.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ciężkiej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	64
Rysunek 93.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ciężkiej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	64
Rysunek 94.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii nocnej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	64
Rysunek 95.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	65
Rysunek 96.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	65
Rysunek 97.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii potwierdzonej $< 3,0$ mmol/l lub ciężkiej dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	65
Rysunek 98.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii nocnej dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 24 tyg.)	66
Rysunek 99.	Wykres metaanalizy: częstość epizodów hipoglikemii ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	66
Rysunek 100.	Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	66
Rysunek 101.	Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	67
Rysunek 102.	Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	67
Rysunek 103.	Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	67
Rysunek 104.	Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	68
Rysunek 105.	Wykres metaanalizy: reakcje w miejscu podania leku dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	68
Rysunek 106.	Wykres metaanalizy: reakcje w miejscu podania leku dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD, (OI: 48 tyg.)	68
Rysunek 107.	Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	69
Rysunek 108.	Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	69
Rysunek 109.	Wykres metaanalizy: nowotwory (SAE) dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	69
Rysunek 110.	Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	70
Rysunek 111.	Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 48 tyg.)	70
Rysunek 112.	Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	70

Rysunek 113.	Wykres metaanalizy: AE związane z leczeniem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	71
Rysunek 114.	Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania leczenia dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	71
Rysunek 115.	Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	71
Rysunek 116.	Wykres metaanalizy: liczba zgonów dla porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD (OI: 24 tyg.)	72