

**Liraglutyd (Victoza®)  
w leczeniu dorosłych pacjentów z cu-  
krzycą typu 2**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa  
czerwiec 2013

**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

**Zleceniodawca analizy:**

Barbara Jurkiewicz  
External Affairs Manager  
Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.  
ul. 17 Stycznia 45 B  
02-146 Warszawa  
tel. +48 (22) 44 44 900

**Cytowanie:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutylu (LIR, Victoza®, Novo Nordisk Pharma) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za komparatory dla liraglutylu przyjęto opcje lecznicze wskazane w wytycznych klinicznych leczenia cukrzycy w tym samym miejscu algorytmu postępowania z pacjentem co liraglutyl, w tym wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2012 r., [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED])

[REDACTED]

### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 02.05.2013. Dodatkowo przeprowadzono aktualizację wyszukiwania z datą odcięcia 26.06.2013.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

Do dnia 26 czerwca 2013 r. zidentyfikowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

### Wnioski

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wykazały, że w populacji docelowej (HbA1c  $\geq$  8%, BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, pochodna sulfonilomocznika i metformina jako dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe) stosowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d powodowało istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w porównaniu do [REDACTED]. W przypadku liraglutynu w dawce 1,8 mg i 1,2 mg obserwowano redukcję BMI i SBP, natomiast podczas przyjmowania [REDACTED] nastąpił wzrost wspomnianych parametrów, co spowodowało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść liraglutynu. Przyjmowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu LDL i HDL (redukcja HDL w przypadku LIR 1,8 mg), a także istotnie statystycznie większy wzrost poziomu trójglicerydów w porównaniu do [REDACTED], natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic

między grupami odniesienia do poziomu cholesterolu całkowitego. Z kolei w grupie przyjmującej liraglutyd w dawce 1,2 mg można spodziewać się istotnie statystycznie większego wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w porównaniu [REDACTED] (redukcja poziomu trójglicerydów w grupie [REDACTED] natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmiany poziomu LDL i HDL.

Stosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d w docelowej populacji chorych powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c oraz BMI w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] a także istotnie statystycznie mniejszą redukcję HDL (oraz LDL w przypadku LIR 1,2 mg). Zmiany SBP, TC i TG (oraz LDL w przypadku LIR 1,8 mg) były porównywalne w obu grupach.

W [REDACTED] liraglutyd zapewniał znacznie lepszą kontrolę glikemii w porównaniu do wszystkich rozpatrywanych komparatorów. Stosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg/d powodowało istotną statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do wszystkich ocenianych leków. W grupie liraglutylu istotnie statystycznie większa liczba chorych uzyskiwała poziom HbA1c < 7% w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] jak również istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie liraglutylu osiągała poziom HbA1c ≤ 6,5% w porównaniu [REDACTED] [REDACTED]. Ponadto, wszystkie komparatory [REDACTED] zapewniały istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu FPG w porównaniu do liraglutylu.

W grupie przyjmującej liraglutyd obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz BMI w porównaniu do wszystkich komparatorów [REDACTED] [REDACTED]

W przypadku porównania [REDACTED], liraglutyd zapewniał istotnie statystycznie większą redukcję SBP, jednocześnie powodując wzrost częstości rytmu serca oraz poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Również w przypadku porównania [REDACTED] [REDACTED] uwalnianiu obserwowano istotnie statystycznie większą częstość rytmu serca podczas stosowania liraglutylu.

Warto również zwrócić uwagę, że pacjenci odczuwali istotnie statystycznie większą satysfakcję z leczenia liraglutylem w porównaniu [REDACTED] co jest niezwykle ważne w kontekście przewlekłego leczenia.

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania liraglutylu dają podstawy do wnioskowania o istotnej przewadze tego leku [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

W grupie liraglutylu istotnie statystycznie częściej w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] natomiast w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa był porównywalny.

W grupie liraglutylu istotnie statystycznie częściej w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] obserwowano nudności, wymioty, biegunkę oraz dyspepsję, [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w grupie liraglutylu z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowały guzek i świąd w miejscu podania, jak również guzek i guzek podskórny, a także istotnie statystycznie częściej obserwowano nieoczekiwaną odpowiedź terapeutyczną w porównaniu [REDACTED]

Zwiększoną częstość występowania nudności w grupie liraglutylu obserwowano również w porównaniu [REDACTED]

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą liraglutylu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL. Należy podkreślić, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii.

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

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, liraglutyl jako 3 lek dodany w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku

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

## Słowa kluczowe

[REDACTED]

---

## Spis treści

<b>Streszczenie .....</b>	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe .....</b>	<b>17</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>18</b>
<b>Skróty i akronimy .....</b>	<b>23</b>
<b>1 Cel analizy klinicznej.....</b>	<b>25</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>26</b>
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	26
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	26
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne.....	27
2.4 Liraglutyd i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania.....	29
<b>3 Metody wykonania analizy klinicznej.....</b>	<b>31</b>
3.1 Kryteria włączenia.....	31
3.2 Kryteria wykluczenia.....	32
3.3 Źródła danych.....	33
3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
3.5 Selekcja informacji.....	41
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	41
3.7 Strategia ekstrakcji danych.....	42
3.8 Analiza statystyczna.....	42
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>44</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	44
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	45
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych.....	47
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	54
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.....	55
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych.....	58
4.2.5 Charakterystyka populacji.....	61
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	70
<b>5 Ocena skuteczności.....</b>	<b>73</b>



■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	77
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	79
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	
82	
■ [Redacted]	82
■ [Redacted]	82
■ [Redacted]	85
■ [Redacted]	85
■ [Redacted]	86
■ [Redacted]	86
■ [Redacted]	87
■ [Redacted]	88
■ [Redacted]	88
■ [Redacted]	
89	
■ [Redacted]	89
■ [Redacted]	89
■ [Redacted]	91
■ [Redacted]	92
■ [Redacted]	93
■ [Redacted]	93
■ [Redacted]	93
■ [Redacted]	94
■ [Redacted]	94



■ [REDACTED]	114
■ [REDACTED]	116
■ [REDACTED]	116
■ [REDACTED]	117
■ [REDACTED]	118
■ [REDACTED]	118
■ [REDACTED]	119
■ [REDACTED]	121
■ [REDACTED]	121
■ [REDACTED]	121
■ [REDACTED]	123
■ [REDACTED]	123
■ [REDACTED]	123
■ [REDACTED]	124
■ [REDACTED]	124
■ [REDACTED]	125
■ [REDACTED]	125
■ [REDACTED]	125
■ [REDACTED]	126
■ [REDACTED]	126
■ [REDACTED]	127
■ [REDACTED]	127
■ [REDACTED]	128
■ [REDACTED]	128
■ [REDACTED]	129
■ [REDACTED]	129
■ [REDACTED]	130
■ [REDACTED]	130
■ [REDACTED]	130
■ [REDACTED]	131
■ [REDACTED]	135

■ [REDACTED]	143
<b>11 Wnioski</b>	<b>154</b>
<b>12 Aneks</b>	<b>168</b>
12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad	168
12.2 Kryteria oceny według GRADE	168
■ [REDACTED]	170
12.4 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	170
12.5 Spis badań włączonych do przeglądu	171
12.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu	173
12.7 Krytyczna ocena badań	177
■ [REDACTED]	185
■ [REDACTED]	185
■ [REDACTED]	188
■ [REDACTED]	188
■ [REDACTED]	188
■ [REDACTED]	190
■ [REDACTED]	192
■ [REDACTED]	192
■ [REDACTED]	194
■ [REDACTED]	200
■ [REDACTED]	200
■ [REDACTED]	201
■ [REDACTED]	207
■ [REDACTED]	211
<b>Piśmiennictwo</b>	<b>213</b>

## Skróty i akronimy

2xd	dwa razy na dobę
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
█	█
█	█
█	█
FBG	stężenie glukozy na czczo we krwi (ang. <i>fasting blood glucose</i> )
FDA	Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FFA	wolne kwasy tłuszczowe (ang. <i>free fatty acids</i> )
FPG	stężenie glukozy na czczo w surowicy(ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
█	█
█	█
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
i.v.	podanie dożylnie
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
█	█
█	█
█	█
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MET	metformina
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
█	█
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy

---

N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i> )
p	poziom istotności statystycznej
■	■
PPG	poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy (ang. <i>postprandial plasma glucose</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
■	■
■	■
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i> )
TC	cholesterol całkowity
TG	trójglicerydy
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. <i>very low density lipoproteins</i> )
■	■
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu (LIR, Victoza®, Novo Nordisk Pharma) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za komparatory dla liraglutynu przyjęto opcje lecznicze wskazane w wytycznych klinicznych leczenia cukrzycy w tym samym miejscu algorytmu postępowania z pacjentem co liraglutyd, w tym wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2012 r., [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

### 2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED]

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>1,2</sup> Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*. Wybrane komparatory dla liraglutynu, z uwzględnieniem [REDACTED]

[REDACTED]

### 2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>
interwencja (I)	liraglutyd (Victoza <sup>®</sup> , Novo Nordisk Pharma)
[REDACTED]	[REDACTED]



Kryterium	Charakterystyka
efekty zdrowotne (0)	<p>ocena skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana)</li> <li>• poziom glukozy na czczo (FPG)</li> <li>• poziom glukozy po posiłku (PPG)</li> <li>• masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI)</li> <li>• obwód talii</li> <li>• gospodarka lipidowa (poziom TC, LDL, HDL, TG, VLDL, FFA)</li> <li>• ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca</li> <li>• jakość życia (satysfakcja z leczenia)</li> <li>• utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii</li> <li>• utrata pacjentów z badania ogółem</li> <li>• utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</li> </ul>

### 2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę, miliony chorych umiera też z powodu jej powikłań.<sup>3</sup>

*International Diabetes Federation* (IDF) oszacowało, że na świecie występuje 371 mln osób z cukrzycą, z czego około połowę stanowią kobiety.<sup>4</sup> Zgodnie z danymi IDF w 2012 r. na świecie zmarło 4,8 mln chorych na cukrzycę, a główną przyczynę zgonu stanowiły choroby układu krążenia (50-80%).<sup>5</sup>

Przyjmując dane z badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Rudzie Śląskiej – tj. chorobowość na poziomie 5,56% (rozpoznana cukrzyca typ 1 i 2) oraz przy założeniu, że 90% chorych ma cukrzycę typu 2,<sup>3,6</sup> liczbę chorych w Polsce z cukrzycą typu 2 można oszacować na blisko 2 mln chorych.<sup>7</sup>

Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 chorych na 100 000 osób (>75. r.ż.: >120 chorych na 100 000 osób), z czego 70% zgonów spowodowanych jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi.<sup>8</sup> W 2012 r. z powodu cukrzycy w Polsce zmarło 30 252 osób.<sup>5</sup>

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi cukrzycy typu 2 znajduje się w osobnym

[Redacted text block]

## 2.4 Liraglutyd i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (maj-czerwiec 2013 r.) w cukrzycy refundowane są:

- akarboza za odpłatnością 30%,
- metformina, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd w postaciach doustnych wydawane za odpłatnością ryczałtową,
- glukagon za odpłatnością ryczałtową,
- różne insuliny\* (w tym izofanowa) za odpłatnością ryczałtową,
- insulina detemir w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej za odpłatnością 30%,
- insulina glargine w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia za odpłatnością 30%.<sup>11</sup>

Za komparatory dla liraglutylu przyjęto opcje lecznicze wskazane w wytycznych klinicznych leczenia cukrzycy w tym samym miejscu algorytmu postępowania z pacjentem co liraglutyd, w tym wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2012 r., [REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz opis analizowanych technologii znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Tab. 4. Podsumowanie rekomendacji AOTM dla analizowanych leków.<sup>11,12</sup>

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

[REDACTED]

### 3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

#### 3.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie liraglutynu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których liraglutyd porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania ze wspólną dla liraglutynu grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego [REDACTED]

Populacja (P):

- docelowa: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Interwencja (I):

- liraglutyd w dawkach wskazanych w ChPL.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;

- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo liraglutynu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań;
  - w ramach kryterium włączenia przyjęto horyzont czasowy obserwacji w badaniach klinicznych wynoszący co najmniej 12 tyg.; kryterium wyniku z oceny parametru HbA1c, który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.<sup>13</sup>

### 3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 2 maja 2013 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 2 maja 2013 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 2 maja 2013 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 2 maja 2013 r.

26 czerwca 2013 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w powyższych bazach danych.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych bezpośrednio na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; zebrane w osobnym dokumencie [redacted])

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov/>,
  - <http://www.controlled-trials.com/>,
  - <http://www.novonordisk-trials.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 12.4.

### 3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Na podstawie złożonego do oceny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w 2010 raportu HTA dla liraglutylu<sup>14</sup> oraz wstępnego przeglądu literatury dla liraglutylu (bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library; zapytania: „*liraglutide*”, „*Victoza*”) zidentyfikowano dane kliniczne [redacted]

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

Na tej podstawie określono bezpośrednie komparatory dla liraglutynu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 2 maja 2013 r. (aktualizacja wyszukiwania: 26 czerwca 2013 r.). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i ko-



rekt strategii. Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukiwano z użyciem następujących słów kluczowych: [REDACTED]

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).<sup>23</sup> W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*<sup>24</sup>, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*<sup>25</sup>. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

**Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2013 r.**

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



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted header bar]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[REDACTED]	■

### 3.5 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków ([REDACTED]).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad<sup>26</sup> – patrz aneks 12.1.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,

- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 12.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### 3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (██████████.) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████████) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

### 3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Zmienne RR, RD, NNT/NNH oraz MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).



Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010 oraz *Evidence Based Calculator*.<sup>27</sup> Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.5.<sup>28</sup>

W celu porównania liraglutydu z komparatorami pośrednimi wykorzystano [REDACTED] [REDACTED] (patrz aneks 12.3).

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* z datą odcięcia 02 maja 2013 r. (aktualizacja wyszukiwania: 26 czerwca 2013 r.).

Do dnia 26 czerwca 2013 r. nie zidentyfikowano dedykowanych opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w docelowej populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, HbA1c  $\geq 8\%$  i BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> nieskutecznie leczonych pochodną sulfonilomocznika i metforminą oraz ogólnej populacji chorych, bez względu na wyjściowe HbA1c, BMI oraz liczbę i rodzaj dodatkowo stosowanych dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych oprócz liraglutynu i komparatorów.

W zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania opracowaniach wtórnych, liraglutyn (jako trzeci lek dodany) oceniany był na podstawie badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki powyższych badań najczęściej analizowano łącznie z badaniami, gdzie liraglutyn stosowano w monoterapii, jako drugi lek dodany, w skojarzeniu z insuliną lub łącznie z eksenatydem i innymi lekami z grupy GLP-1. W przypadku przedstawienia wyników niezależnie (bez ich agregacji) ograniczono się do raportowania głównych punktów końcowych z wymienionych powyżej badań klinicznych.

Tym samym uznano, że włączenie wyników zidentyfikowanych opracowań wtórnych do niniejszego przeglądu systematycznego nie podniesie jakości analizy i nie wpłynie na wnioskowanie w predefiniowanym problemie decyzyjnym.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 12.6.

W toku prac odnaleziono dwa pełne raporty oceny technologii medycznych (HTA) dla liraglutynu przygotowane przez Novo Nordisk dla *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>30</sup> oraz *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>31</sup> oraz analizę weryfikacyjną raportu złożonego do NICE (*NICE Evidence Review Group Report – Cummins 2009*<sup>32</sup>) w ramach *Health Technology Assessment Programme*.

Oba raporty HTA były podstawą do wydania pozytywnych rekomendacji dla leku i w obu raportach analizowano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. bez ograniczenia do chorych nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W obu raportach dla populacji nieskutecznie leczonej 2 OAD, zidentyfikowano i przedstawiono wyniki z [REDACTED]

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote X4. Następnie prace były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 2 maja 2013 r. zidentyfikowano 17 publikacji i 12 abstraktów konferencyjnych dotyczących badań pierwotnych oraz 31 prac dotyczących opracowań wtórnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Do analizy głównej niniejszego przeglądu systematycznego włączono [REDACTED] badań pierwotnych (10 publikacji pełnotekstowych oraz 9 abstraktów konferencyjnych).

[REDACTED]

W wyniku aktualizacji wyszukiwania z datą odcięcia do 26 czerwca 2013 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego.

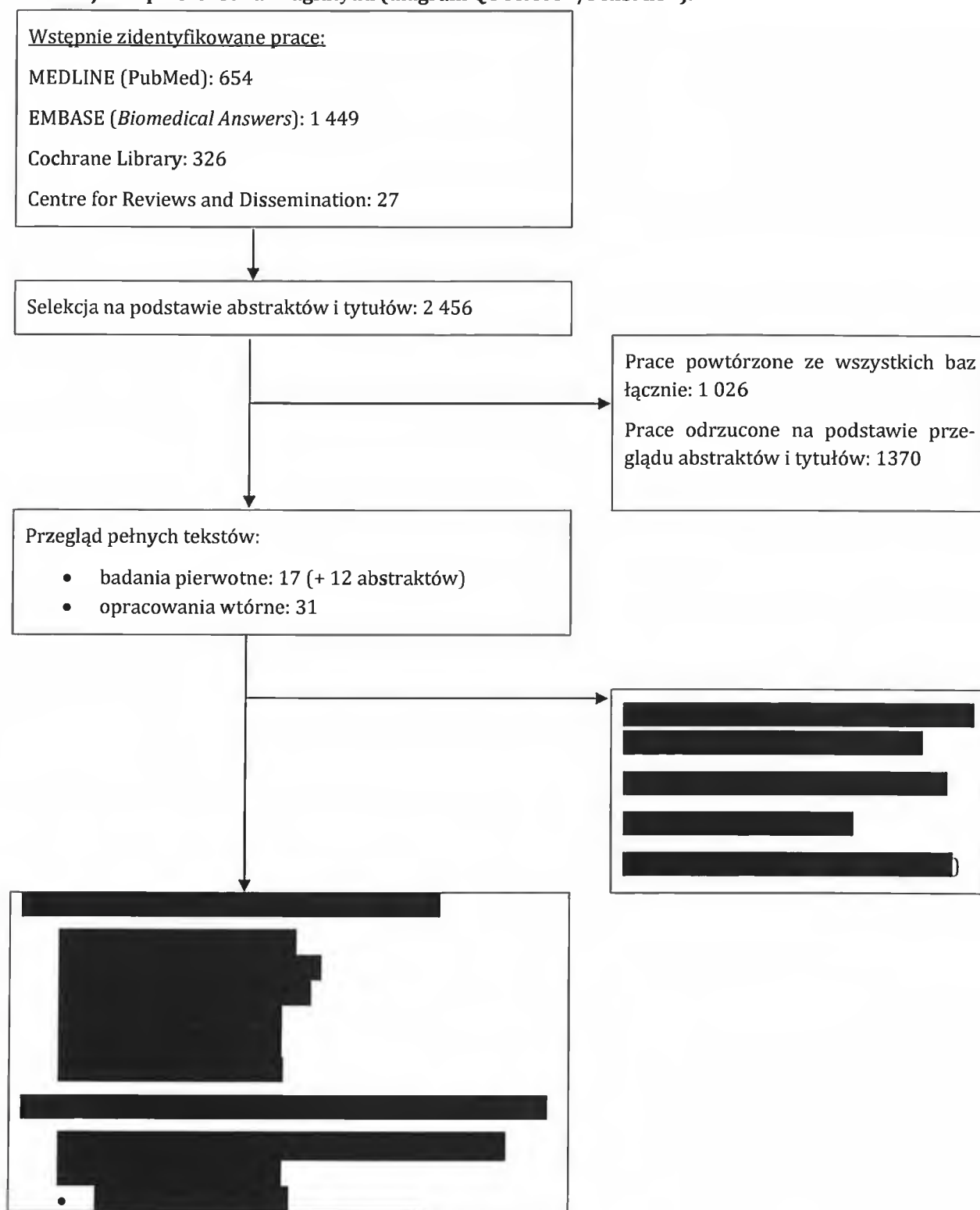
Diagram wg QUOROM<sup>33</sup>/PRISMA<sup>34</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej liraglutylu z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 12.5. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 12.6.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa liraglutynu (diagram QUOROM<sup>33</sup>/PRISMA<sup>34</sup>).



#### 4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Wszystkie włączone do przeglądu badania były badaniami międzynarodowymi o charakterze wielośrodkowym (brak danych na temat liczby i lokalizacji ośrodków w publikacji [REDACTED]

Włączone badania były prospektywnymi kontrolowanymi badaniami randomizowanymi z zaślepieniem ([REDACTED]) lub bez zaślepienia ([REDACTED]), w których populację stanowili w chorzy z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności co najmniej 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych, [REDACTED]

Jedynie w [REDACTED] wszyscy chorzy stosowali liraglutyd i komparator jako trzeci lek dodany, w pozostałych badaniach część chorych stosowało monoterapię w momencie rozpoczęcia badania, a badane leki stosowano w II linii. Ponadto, w badaniu [REDACTED] niewielki odsetek chorych stosowało 4 leki jednocześnie: metforminę, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazon oraz liraglutyd lub eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniach [REDACTED] liraglutyd i komparatory stosowano jako 3 lek dodany do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepiryd), natomiast w badaniach [REDACTED] - jako 3 lek dodany do metforminy i tiazolidinedionu (pioglitazon). W badaniu [REDACTED] możliwe było stosowanie metforminy, pochodnej sulfonilomocznika i pioglitazonu.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.5.

Czas obserwacji w fazie właściwej badań wynosił [REDACTED] tygodni w badaniach [REDACTED]

We wszystkich włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (po [REDACTED] [REDACTED] uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, natomiast w badaniach [REDACTED] w ocenie skuteczności uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono którykolwiek z parametrów skuteczności na wizycie początkowej i co najmniej jednej wizycie kontrolnej, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

[REDACTED]

Do porównań pośrednich włączono 232 chorych przyjmujących liraglutyd [REDACTED]

Liraglutyd podawano w dawce 1,8 mg/d, [REDACTED]

W badaniach [REDACTED] możliwość redukcji dawki pochodnej sulfonylomocznika w przypadku wystąpienia hipoglikemii (możliwość przerwania leczenia pochodną sulfonylomocznika w badaniu [REDACTED])

W badaniach z pioglitazonem stosowano leczenie doraźne pochodną sulfonylomocznika [REDACTED], natomiast w badaniach z pochodną sulfonylomocznika stosowano leczenie doraźne pioglitazonem ([REDACTED] lub insuliną ([REDACTED])).

W 4 dostępnych publikacjach z badań klinicznych przedstawiono formalną hipotezę kliniczną. Badanie [REDACTED] było badaniem *superiority* liraglutytu [REDACTED] i *non-inferiority* liraglutytu [REDACTED] w badaniu [REDACTED]

W badaniach przedstawiono szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne i uzasadniono liczebność próby (wyjątek: [REDACTED]).

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.**

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Formy wnywane interwencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczba osób w populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwen- cje,

[Redacted text block]

Badanie	Interwencja	Liczba osób, N	Dawka dobowa	Długość czasu w terapii	MET	SUL	INNE	Modyfikacja dawki w trakcie obser- wacji

Badanie	Interwencja	Liczebność, N	Dawka dobowa	Dotychczasowa terapia	MET	SUL	INNE	Modyfikacja dawki w trakcie obserwacji
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Szczegółowy opis	Metody statystyczne	Sponsoring badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>26</sup> Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody – patrz aneks 12.1).

Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA).

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością – średnio 3,3 pkt.

Badania bezpośrednio porównujące liraglutyd z wybranymi komparatorami ocenione zostały na 3 pkt otrzymane za randomizację chorych i jej opis oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Krytyczna ocena badań wynika z braku zaślepienia.

2 badania włączone do analizy w celu porównania pośredniego liraglutylu z komparatorami otrzymały 4 pkt, pozostałe 2 badania - 3 pkt (średnio 3,5 pkt). Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metod zaślepienia (3 badania) oraz braku zaślepienia objętości leku (1 badanie) oraz braku szczegółowego opisu metod randomizacji (2 badania). Opis chorych, którzy nie ukończyli badania we wszystkich publikacjach uznano za wystarczający.

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przedstawiono w poniższej tabeli.<sup>1</sup>

**Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadał	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 14. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

#### 4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.



**Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Rodzaj hipoglikemii	Definicja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Rodzaj hipoglikemii	Definicja
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.2.5 Charakterystyka populacji

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona [redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ewolucja		Wiek, lata, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	HbA1c, %, średnia (SD)	Czas trwa- nia ch-roby, lata, średnia (SD)	SEP, mmHg, średnia, SD	TC, mg/dl, średnia (SD)	HDL, mg/dl, średnia (SD)	LDL, mg/dl, średnia (SD)	TG, mg/dl, średnia (SD)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Badanie	Wiek, lata, (SD)	Mężczyźni, n (%)	Kasa biała, n (%)	Rasa czysta, n (%)	Czas trwania choroby, lata (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	HbA1c, % (SD)	FPG, mmol/l (SD)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	SBP, mmHg (SD)	DBP, mmHg (SD)	TC, mmol/l (SD)	HDL, mmol/l (SD)	LDL, mmol/l (SD)	TG, mmol/l (SD)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Badanie	SBP, mmHg (SD)	DBP, mmHg (SD)	TC, mmol/l (SD)	HDL, mmol/l (SD)	LDL, mmol/l (SD)	TG, mmol/l (SD)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 20.

Paumie	MET m.m., n (%)	MET+SUL, n (%)	SUL m.m., n (%)	MET+FD, n (%)	FD m.m., n (%)	MET+SUL+FD, ≥2 UAD, n (%)	1 UAD
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – analiza kliniczna.

Podanie	MET m:n, n (%)	MET+SUL, n (%)	SUL m:n, n (%)	MET+FO, n (%)	FO m:n, n (%)	MET+SUL+FO, n (%)	≥2 FO, n (%)	1 FO
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

Wszystkie badania włączone do analizy ukończyło ponad 80% chorych. [REDACTED]

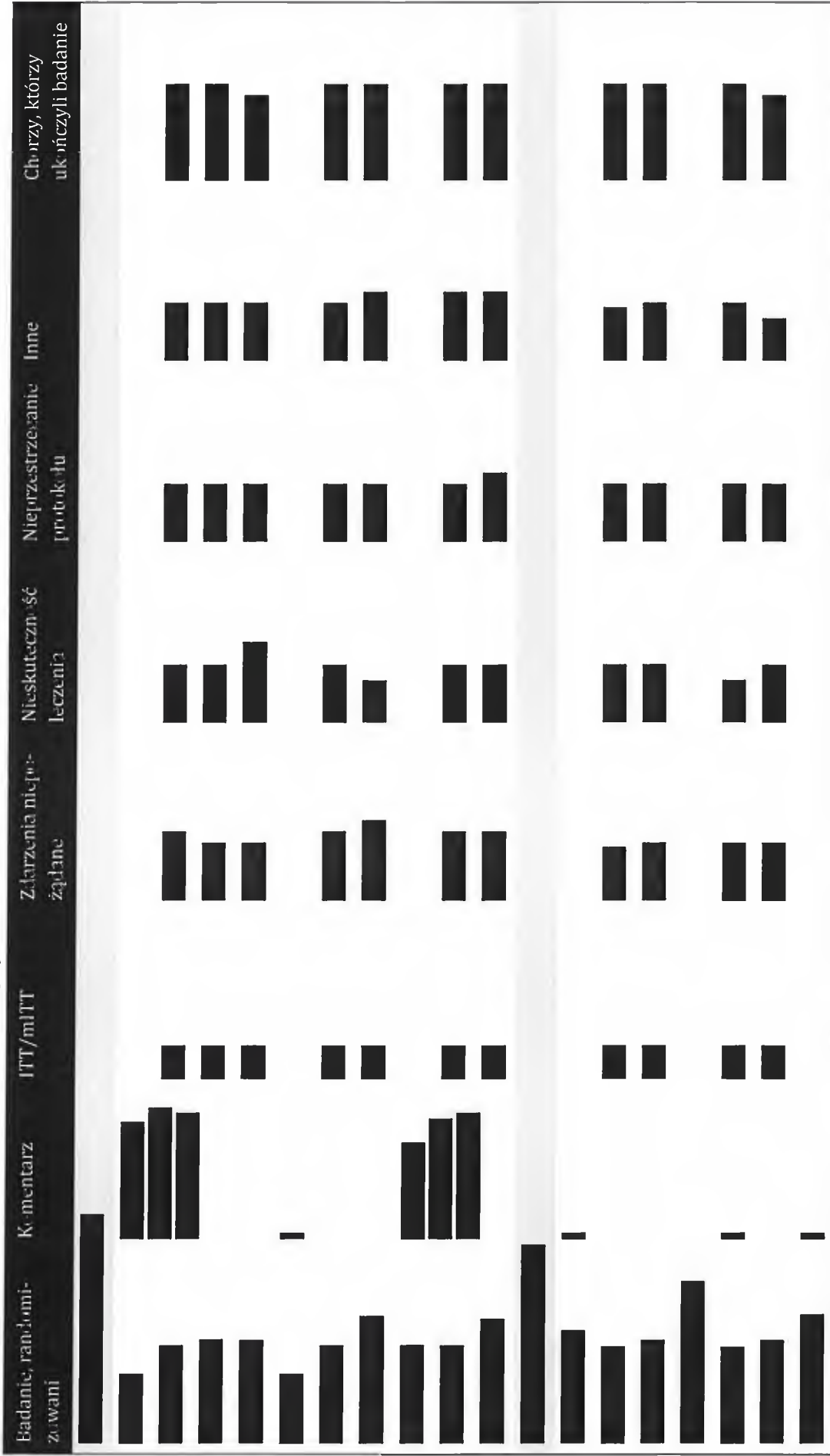
[REDACTED]

[REDACTED]

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było wystąpienie zdarzeń niepożądanych, rzadziej nieskuteczność leczenia, nieprzestrzeganie protokołu czy inne powody.

Przyczyny wykluczenia chorych z badania zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 21. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).



Badanie, ramki- zawani	Komentarz	ITT/mITT	Zdarzenia niepo- żądane	Nieskuteczność leczenia	Nieprzeżyczenie pr. b. k. du	Inne	Chorzy, którzy ukończyli badanie
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 5 Ocena skuteczności

Skuteczność stosowania liraglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności liraglutynu przedstawiono na podstawie 7 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii:
  - poziom HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej, wartość końcowa, odsetek chorych osiągających HbA1c <7% oraz HbA1c ≤6,5%;
  - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, wartość końcowa, odsetek chorych osiągających FPG w zakresie 5-7,2 mmol/l;
  - poziom PPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
  - utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii;
- masa ciała:
  - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
  - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka lipidowa:
  - zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów w stosunku do wartości początkowych;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy:
  - zmiana SBP, DBP oraz częstości rytmu serca w stosunku do wartości początkowych.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko dla badań, w których były raportowane.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

The table is mostly obscured by redaction bars. The visible structure consists of a grid with approximately 7 columns and 7 rows. Within this grid, there are several small black rectangular shapes, likely representing data points or markers, though their specific values are illegible due to the redactions.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

	█	█	█	█	
	█	█	█	█	
	█	█	█	█	

█  
█  
█

█

█

█  
█

█

█					█
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	
	█	█	█	█	

█

█

█  
█

█

█					█
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	
	█	█	█	█	

█

█

█  
█

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



[Redacted Header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11 Wnioski

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wykazały, że w populacji docelowej ( $\text{HbA1c} \geq 8\%$ ,  $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , pochodna sulfonilomocznika i metformina jako dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe) stosowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d powodowało istotnie statystycznie większą redukcję  $\text{HbA1c}$  w porównaniu [REDACTED]. W przypadku liraglutynu w dawce 1,8 mg i 1,2 mg obserwowano redukcję BMI i SBP, natomiast podczas przyjmowania [REDACTED] nastąpił wzrost wspomnianych parametrów, co spowodowało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść liraglutynu. Przyjmowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu LDL i HDL (redukcja HDL w przypadku LIR 1,8 mg), a także istotnie statystycznie większy wzrost poziomu trójglicerydów w porównaniu do [REDACTED] natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odniesieniu do poziomu cholesterolu całkowitego. Z kolei w grupie przyjmującej liraglutyn w dawce 1,2 mg można spodziewać się istotnie statystycznie większego wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w porównaniu do [REDACTED] natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu LDL i HDL.

Stosowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d w docelowej populacji chorych powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu  $\text{HbA1c}$  oraz BMI w porównaniu do [REDACTED] także istotnie statystycznie mniejszą redukcję HDL (oraz LDL w przypadku LIR 1,2 mg). Zmiany SBP, TC i TG (oraz LDL w przypadku LIR 1,8 mg) były porównywalne w obu grupach.

W populacji ogólnej liraglutyn zapewniał znacznie lepszą kontrolę glikemii w porównaniu do wszystkich rozpatrywanych komparatorów. Stosowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg/d powodowało istotną statystycznie większą redukcję poziomu  $\text{HbA1c}$  w porównaniu do wszystkich ocenianych leków. W grupie liraglutynu istotnie statystycznie większa liczba chorych uzyskiwała poziom  $\text{HbA1c} < 7\%$  [REDACTED], jak również istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie liraglutynu osiągała poziom  $\text{HbA1c} \leq 6,5\%$  [REDACTED]. Ponadto, wszystkie komparatory z [REDACTED] zapewniały istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu FPG w porównaniu do liraglutynu.

W grupie przyjmującej liraglutyn obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz BMI w porównaniu do wszystkich komparatorów [REDACTED], jak również obwodu talii w porównaniu do [REDACTED].

W przypadku porównania [REDACTED], liraglutyn zapewniał istotnie statystycznie większą redukcję SBP, jednocześnie powodując wzrost częstości rytmu serca oraz po-



ziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Również w przypadku porównania z [REDACTED] obserwowano istotnie statystycznie większą częstość rytmu serca podczas stosowania liraglutydu.

Warto również zwrócić uwagę, że pacjenci odczuwali istotnie statystycznie większą satysfakcję z leczenia liraglutydem w porównaniu do [REDACTED] co jest niezwykle ważne w kontekście przewlekłego leczenia.

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania liraglutydu dają podstawy do wnioskowania o istotnej przewadze tego leku [REDACTED]

[REDACTED]

Epizody hipoglikemii występowały z porównywalną częstością w grupie liraglutydu i komparatorów. Co więcej, w oparciu o wyniki badania Hermansen 2007 można stwierdzić, że hipoglikemia łagodna istotnie statystycznie częściej występuje w grupie s [REDACTED] w porównaniu do grupy liraglutydu.

W grupie liraglutydu istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy [REDACTED] [REDACTED] natomiast w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa był porównywalny.

W grupie liraglutydu istotnie statystycznie częściej [REDACTED] [REDACTED] obserwowano nudności, wymioty, biegunkę oraz dyspepsję, co przełożyło się na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz utraty pacjentów z badania z powodu występowania ZN i nudności. Z kolei w grupie liraglutydu z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowały guzek i świąd w miejscu podania, jak również guzek i guzek podskórny, a także istotnie statystycznie częściej obserwowano nieoczekiwaną odpowiedź terapeutyczną w porównaniu [REDACTED]

Zwiększoną częstość występowania nudności w grupie liraglutydu obserwowano również w porównaniu z [REDACTED]

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą liraglutydu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL. Należy podkreślić, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii.

[REDACTED]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, liraglutyd jako 3 lek dodany w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności [REDACTED]

[REDACTED] przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>64</sup>

W aneksie 12.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

Tab. 87. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

Ocena jakości dowodów			Podsumowanie wyników				Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Liczba badań (rodzaj) metodyki	Nie-Bezpieczeństwo	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów LIK KUMP	Wyniki [95% CI]		
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów			Podsumowanie wyników			Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem						
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia (rodzaj) metodyki	Nie-Bezpieczeństwo średniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów			Liczba zdarzeń/pacjentów LIK KOMP	Wyniki [95% CI]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników				Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem												
Liczba badań (rodzaj metodyki)	Ugraniczenia	Nie-spójność	Bezpieczeństwo	Brak precyzji	Błąd publikacji			Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów LIR	KOMP	Wyniki [95% CI]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników							Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem	
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodologii	Nie-spójność	Bezpieczność średniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów LJR	KOMP	Wyniki [95% CI]		
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników			Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem										
Liczba badań (rodzaj)	Nie-spójność metodyki	Fuzja-srelni-ść	Brak precyzji	Błąd publikacji			Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjent-ów	LIR	KOMP	Wyniki [95% CI]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników				Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Liczba badań (rodzaj)	Wzrost / Ciężar ciała / Wyniki / Ciężar ciała / Wyniki / Ciężar ciała	Liczba zdarzeń / pacjentów	Wyniki [95% CI]	Wzrost / Ciężar ciała / Wyniki / Ciężar ciała	Wzrost / Ciężar ciała / Wyniki / Ciężar ciała	Wzrost / Ciężar ciała / Wyniki / Ciężar ciała	Jakość dowodów ogółem
		LIR					
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31
32	32	32	32	32	32	32	32
33	33	33	33	33	33	33	33
34	34	34	34	34	34	34	34
35	35	35	35	35	35	35	35
36	36	36	36	36	36	36	36
37	37	37	37	37	37	37	37
38	38	38	38	38	38	38	38
39	39	39	39	39	39	39	39
40	40	40	40	40	40	40	40
41	41	41	41	41	41	41	41
42	42	42	42	42	42	42	42
43	43	43	43	43	43	43	43
44	44	44	44	44	44	44	44
45	45	45	45	45	45	45	45
46	46	46	46	46	46	46	46
47	47	47	47	47	47	47	47
48	48	48	48	48	48	48	48
49	49	49	49	49	49	49	49
50	50	50	50	50	50	50	50
51	51	51	51	51	51	51	51
52	52	52	52	52	52	52	52
53	53	53	53	53	53	53	53
54	54	54	54	54	54	54	54
55	55	55	55	55	55	55	55
56	56	56	56	56	56	56	56
57	57	57	57	57	57	57	57
58	58	58	58	58	58	58	58
59	59	59	59	59	59	59	59
60	60	60	60	60	60	60	60
61	61	61	61	61	61	61	61
62	62	62	62	62	62	62	62
63	63	63	63	63	63	63	63
64	64	64	64	64	64	64	64
65	65	65	65	65	65	65	65
66	66	66	66	66	66	66	66
67	67	67	67	67	67	67	67
68	68	68	68	68	68	68	68
69	69	69	69	69	69	69	69
70	70	70	70	70	70	70	70
71	71	71	71	71	71	71	71
72	72	72	72	72	72	72	72
73	73	73	73	73	73	73	73
74	74	74	74	74	74	74	74
75	75	75	75	75	75	75	75
76	76	76	76	76	76	76	76
77	77	77	77	77	77	77	77
78	78	78	78	78	78	78	78
79	79	79	79	79	79	79	79
80	80	80	80	80	80	80	80
81	81	81	81	81	81	81	81
82	82	82	82	82	82	82	82
83	83	83	83	83	83	83	83
84	84	84	84	84	84	84	84
85	85	85	85	85	85	85	85
86	86	86	86	86	86	86	86
87	87	87	87	87	87	87	87
88	88	88	88	88	88	88	88
89	89	89	89	89	89	89	89
90	90	90	90	90	90	90	90
91	91	91	91	91	91	91	91
92	92	92	92	92	92	92	92
93	93	93	93	93	93	93	93
94	94	94	94	94	94	94	94
95	95	95	95	95	95	95	95
96	96	96	96	96	96	96	96
97	97	97	97	97	97	97	97
98	98	98	98	98	98	98	98
99	99	99	99	99	99	99	99
100	100	100	100	100	100	100	100



Ocena jakości dowodów		Podsumowanie wyników					Waga punktu końcowego	Jakość dowodów łącznie										
Liczba badań (rodzaj)	Ugraniczenia metodyki	Nie-spójność	Bezpieczeństwo średniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów			Liczba zdarzeń/pacjentów	LIR	KOMP	Wyniki [95 / CI]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Ocena jakości dowodów				Podsumowanie wyników						
Liczba badań (rodzaj)	Granice ocena	Nie-ścisłość	Bezpieczeństwo	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów LIR KOMP	Wyniki [95% CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów			Podsumowanie wyników							
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Nie-spójność	Ekspozycja	Frakcja	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów LIR KOMP	Wyniki [95 % CI]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]										

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 - analiza kliniczna.

Ocena jakości dowodów			Podsumowanie wyników				Waga punktu końcowego	Jakość dowodów opartym
Liczba badań (rodzaj) metodyki	Nie-spójność	Brak precyzji	Przypadki	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów	Wyniki [95% CI]		
					LIR	KOMP		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 12 Aneks

### 12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 88. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja	tak/nie	1 lub 0	
opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby	tak/nie	1 lub 0	
poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
	suma (max 5)		

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

### 12.2 Kryteria oceny według GRADE<sup>64,65</sup>

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jak śc dowodów ogółem	Interpretacja	Uznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowanego efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	<b>Brak ograniczeń</b>	<b>Istotne</b>	<b>Bardzo istotne</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	<b>Brak</b>	<b>Istotna niespójność</b>	<b>Bardzo istotna niespójność</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	<b>Brak różnic</b>	<b>Istotne różnice</b>	<b>Bardzo istotne różnice</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Istotny</b>	<b>Bardzo istotny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Prawdopodobny</b>	<b>Bardzo prawdopodobny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	<b>Brak</b>	<b>Duży</b>	<b>Bardzo duży</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	<b>Brak</b>	<b>Zmniejsza efekt, RR&gt;&gt;1 lub RR&lt;&lt;1</b>	<b>Zwiększa efekt, RR~1</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	<b>Brak</b>		<b>Występuje</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 12.4 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W dniu 08.05.2013 r. przeprowadzono przegląd bazy danych <http://ClinicalTrials.gov>, <http://Controlled-Trials.com>, <http://www.novonordisk-trials.com/> z wykorzystaniem słów kluczowych „[REDACTED]” połączonych operatorem „AND” (liczba uzyskanych wyników wyniosła odpowiednio: 7, 9, 2).

Nie odnaleziono badań klinicznych w toku dla liraglutynu w analizowanej populacji chorych dających podstawy przeprowadzenia porównania analizowanej interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami.

---

\*\* SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).



## 12.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 89. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
1	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
1	[REDACTED]	[REDACTED]









Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	[Redacted]	[Redacted]

## 12.7 Krytyczna ocena badań


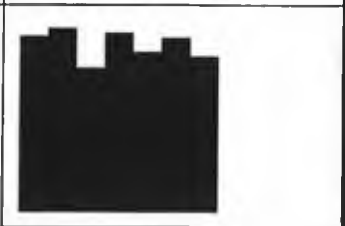

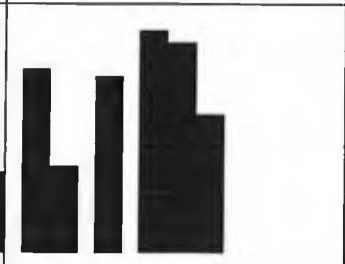



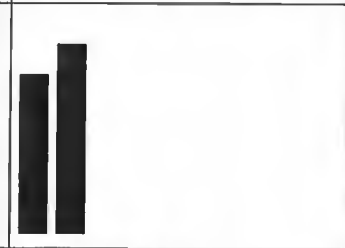

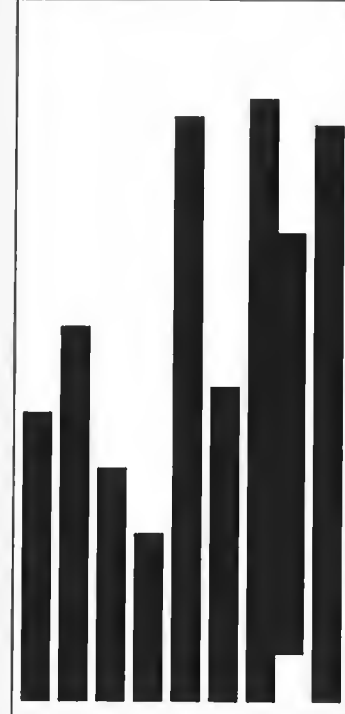


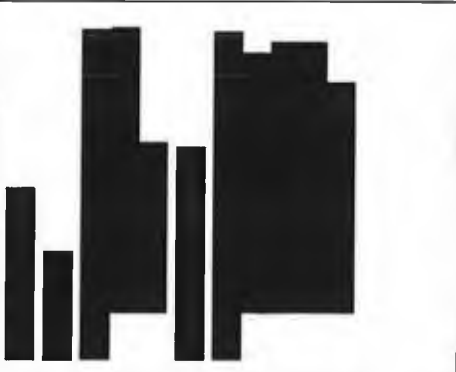
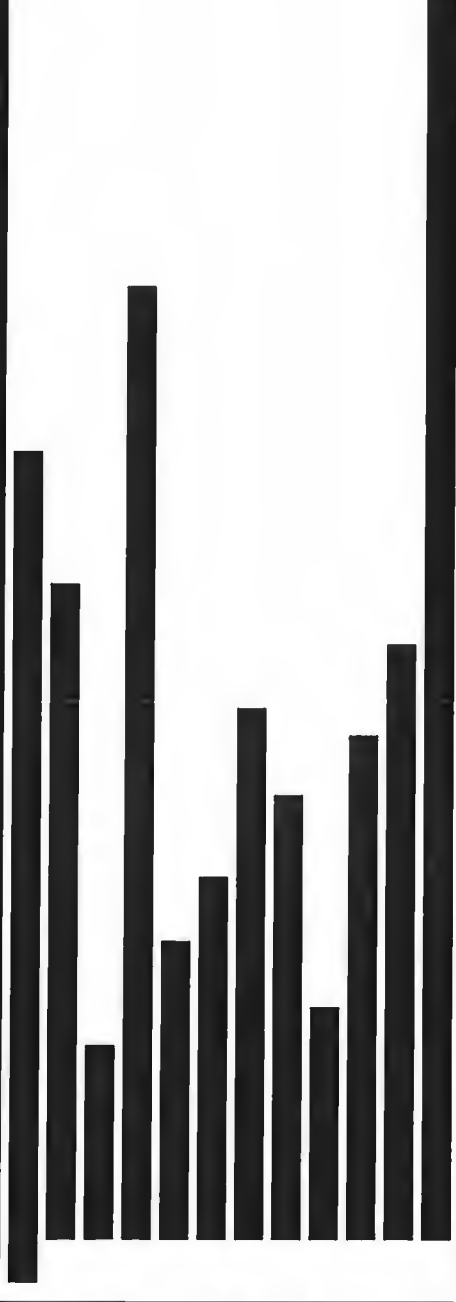

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę [Redacted] do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 91. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Kryteria włączenia								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Kryteria wykluczenia								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Komentarz								



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<p style="text-align: center;">Kryteria włączenia</p>										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<p style="text-align: center;">Kryteria wykluczenia</p>										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<p style="text-align: center;">Komentarz</p>										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]













											
Kryteria włączenia						Kryteria wykluczenia					
											
Komentarz											
											

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 - analiza kliniczna.

Kryteria włączenia																
Kryteria wykluczenia																
Komentarz																

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria włączenia							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria wykluczenia							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Komentarz							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Kryteria włączenia</p>												<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Kryteria wykluczenia</p>												<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Komentarz</p>												<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

					
					
<p>Kryteria włączenia</p>					
<p>Kryteria wyłączenia</p>					
<p>Komentarz</p>					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
■	[Redacted]	■	[Redacted]
■	[Redacted]	■	[Redacted]
■	[Redacted]	■	[Redacted]
■	[Redacted]		

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

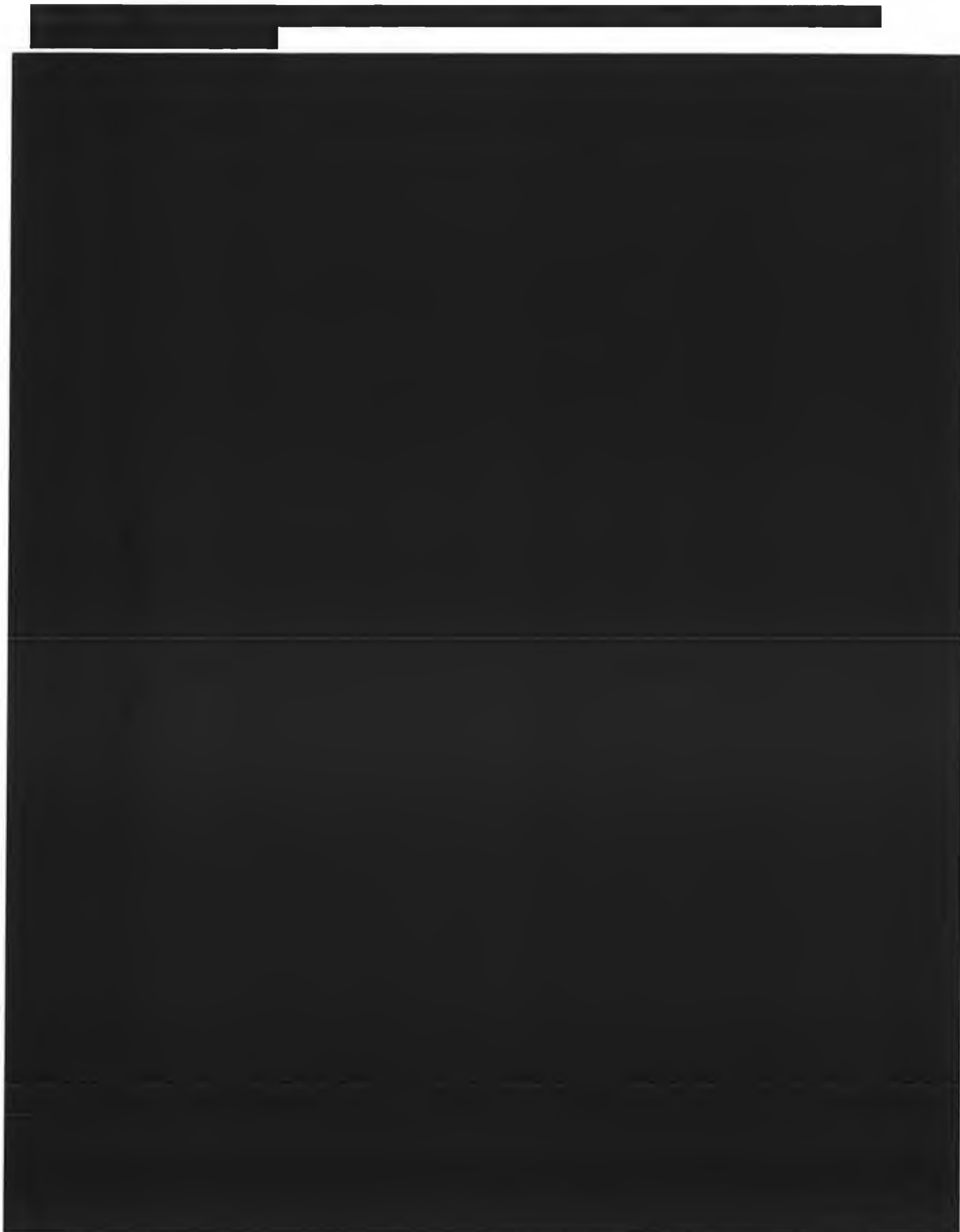
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

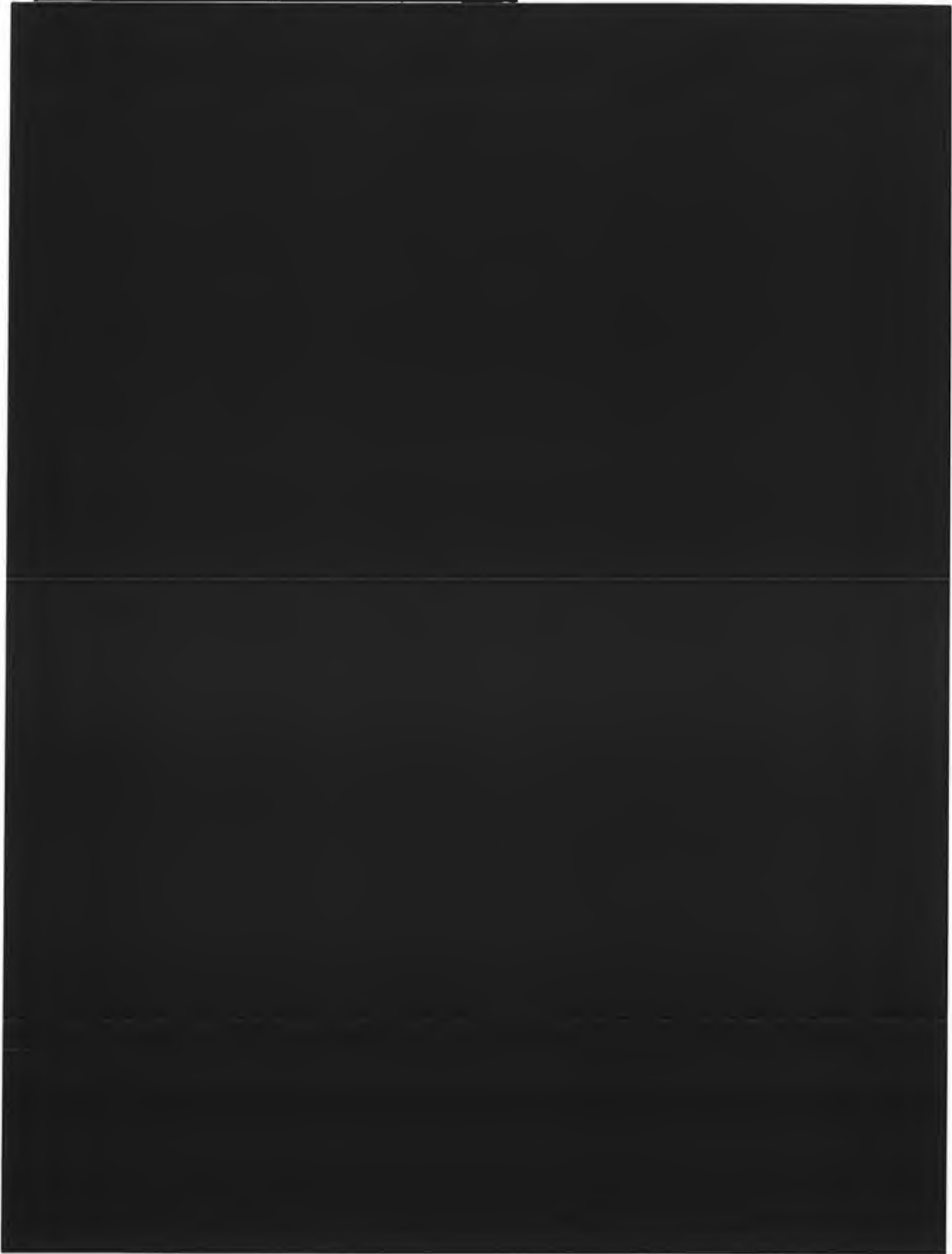
[REDACTED]

[REDACTED]

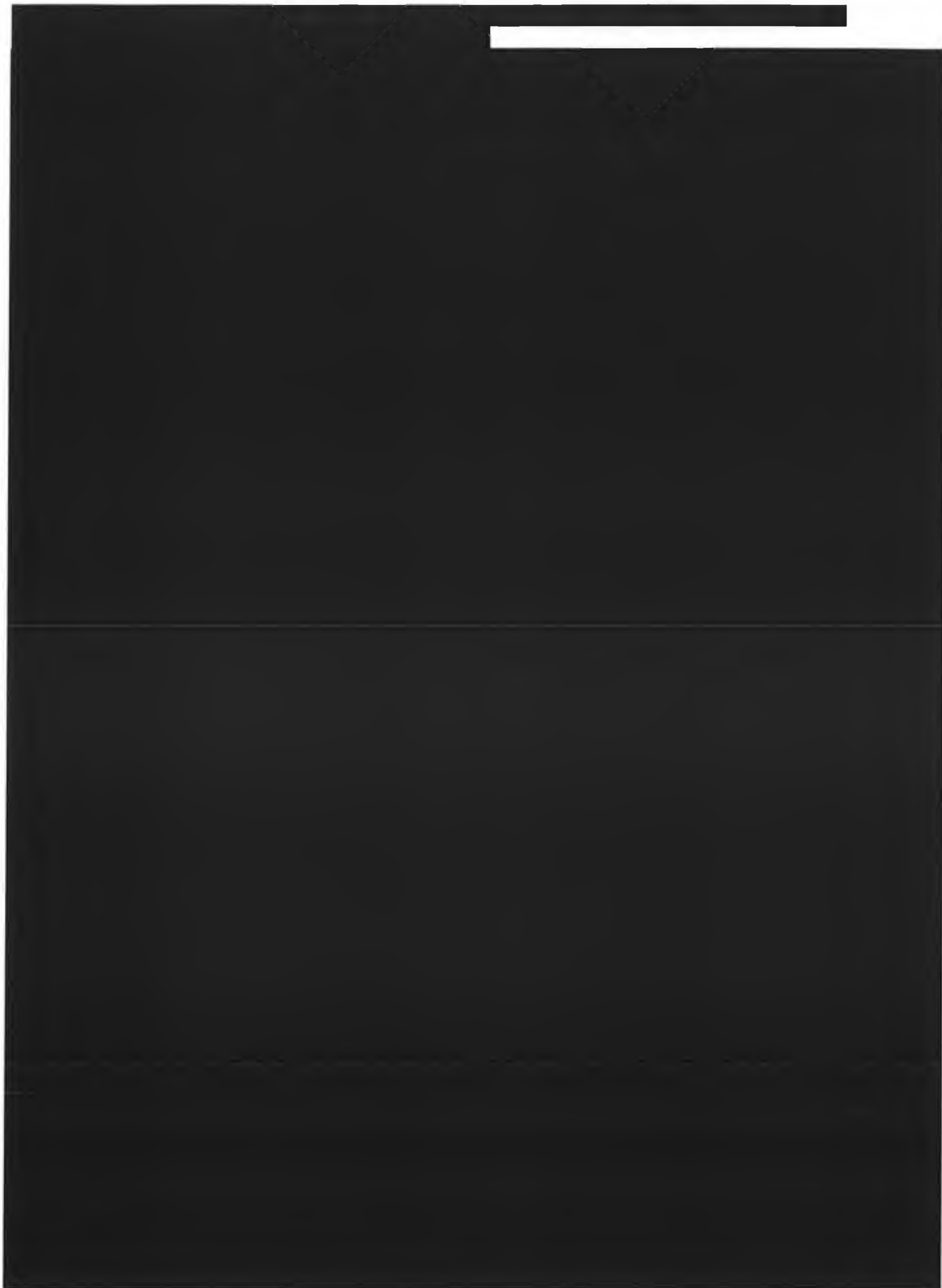
[Redacted text]

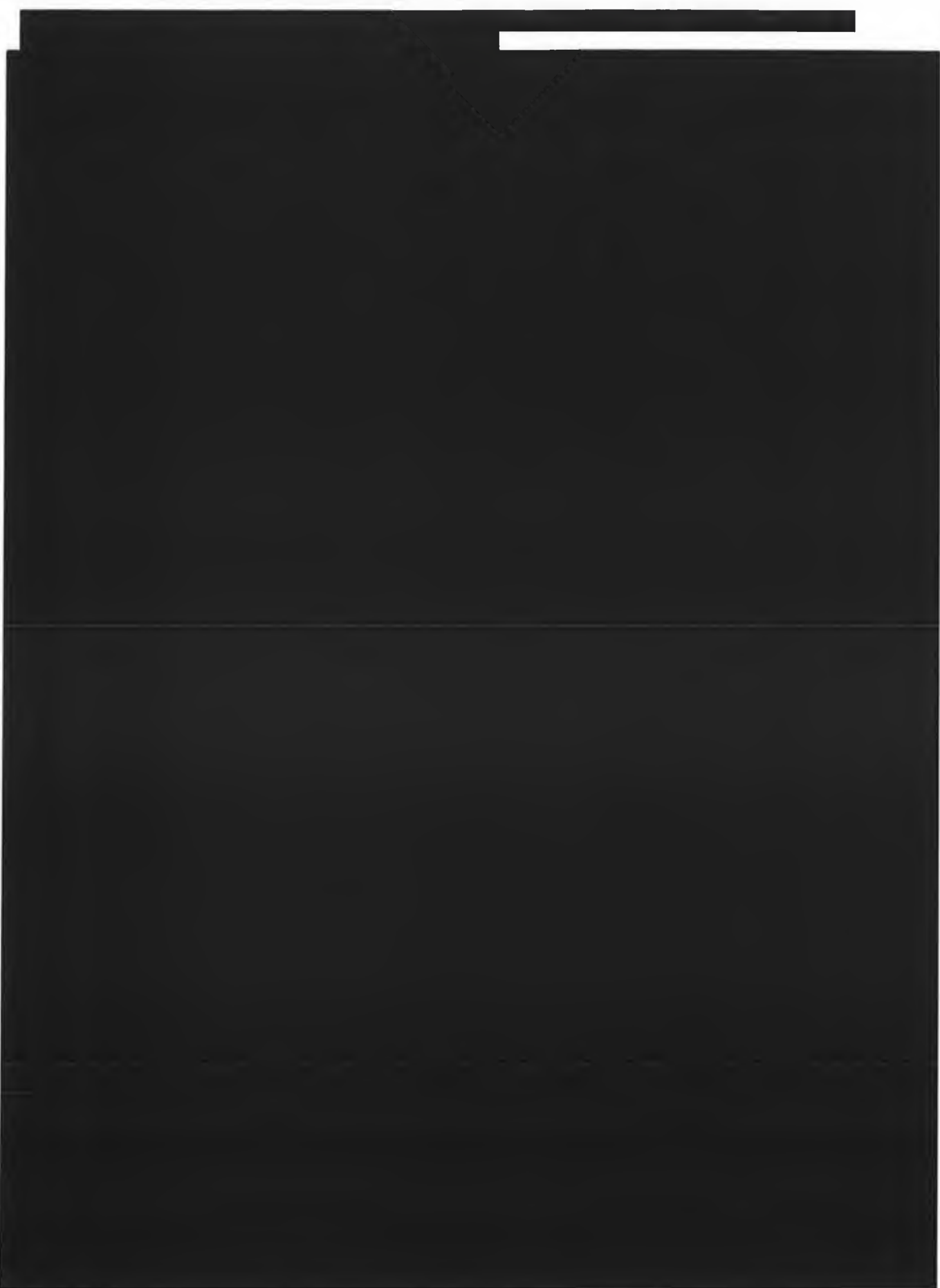
[Redacted text]

[Large redacted area]









[Redacted text block]

[Large redacted text block covering the majority of the page content]



[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Piśmiennictwo

---

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]