





**Instytut
Arcana**



**Analiza efektywności klinicznej
stosowania produktu leczniczego Bydureon[®]
(eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu)
w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą
typu 2, [REDACTED]**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy XXXXXXXXXX.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	12
2. INDEKS SKRÓTÓW	13
3. STRESZCZENIE	16
4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	28
4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	28
4.1.1. Populacja	29
4.1.1.1. Problem zdrowotny	29
4.1.1.2. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego	35
4.1.1.3. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego	43
4.1.2. Interwencja oceniana	46
4.1.2.1. Wskazania [1]	46
4.1.2.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1]	47
4.1.2.3. Skład ilościowy i jakościowy [1]	47
4.1.2.4. Dawkowanie i sposób podania leku [1]	48
4.1.2.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1]	48
4.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Bydureon® [1]	49
4.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych	50
4.1.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach	52
4.1.2.9. Bydureon® jako wartościowa opcja terapeutyczna	52
4.1.3. Interwencja alternatywna	53
[REDAKCYJNE]	56
[REDAKCYJNE]	57
[REDAKCYJNE]	59
[REDAKCYJNE]	60
[REDAKCYJNE]	61
4.1.4. Efekty zdrowotne	66
4.1.5. Typ badania	69
4.1.6. Podsumowanie	69
5. METODYKA	70
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	70
5.2. Pytanie kliniczne	71
5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy	72
5.4. Metody identyfikacji badań	74

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	74
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	75
.....	78
5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	78
5.6. Ocena jakości danych	79
5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	79
5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	80
5.1. Analiza ilościowa	81
5.1.1. Parametry efektywności klinicznej	81
5.1.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	81
5.1.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	82
5.2. Metaanaliza statystyczna	82
5.2.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	82
5.2.2. Analiza heterogeniczności	83
5.2.3. Wybór modelu oceny efektu	84
5.2.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych	84
5.2.5. Porównania pośrednie	85
.....	87
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	87
.....	87
6.2.1. Skuteczność kliniczna	88
.....	88
.....	88
.....	89
.....	89
.....	90
.....	90
.....	90
.....	91
.....	94
.....	94

[REDACTED]	149
[REDACTED]	150
[REDACTED]	150
[REDACTED]	151
[REDACTED]	152
[REDACTED]	155
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	155
9.2. Charakterystyka badania	155
9.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	156
9.4. Charakterystyka interwencji	158
9.5. Skuteczność kliniczna	158
[REDACTED]	159
[REDACTED]	159
[REDACTED]	159
[REDACTED]	162
[REDACTED]	163
[REDACTED]	163
[REDACTED]	164
[REDACTED]	165
[REDACTED]	165
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
9.6. Bezpieczeństwo	169
[REDACTED]	169
[REDACTED]	169
[REDACTED]	169
[REDACTED]	170
[REDACTED]	171
[REDACTED]	172
[REDACTED]	174

[REDACTED]	[REDACTED]	174
[REDACTED]	[REDACTED]	174
[REDACTED]	[REDACTED]	175
[REDACTED]	[REDACTED]	175
[REDACTED]	[REDACTED]	177
[REDACTED]	[REDACTED]	179
10.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	179
10.2.	Charakterystyka badania	179
10.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	180
10.4.	Charakterystyka interwencji	182
10.5.	Skuteczność kliniczna	182
[REDACTED]	[REDACTED]	183
[REDACTED]	[REDACTED]	184
[REDACTED]	[REDACTED]	184
[REDACTED]	[REDACTED]	185
[REDACTED]	[REDACTED]	186
[REDACTED]	[REDACTED]	186
10.6.	Bezpieczeństwo	187
[REDACTED]	[REDACTED]	187
[REDACTED]	[REDACTED]	187
[REDACTED]	[REDACTED]	188
[REDACTED]	[REDACTED]	189
[REDACTED]	[REDACTED]	189
[REDACTED]	[REDACTED]	193
11.1.	Cel	193
11.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	193
11.2.1.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych	193
11.2.2.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	195
[REDACTED]	[REDACTED]	196
[REDACTED]	[REDACTED]	201
[REDACTED]	[REDACTED]	205
[REDACTED]	[REDACTED]	206
12.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW	208
13.	WNIOSKI	226

2. INDEKS SKRÓTÓW

AACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i> (tytuł badania)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
ADVANCE	<i>Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation</i> (tytuł badania)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>clinical study report</i>)
CVD	powikłania sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
DCCT	badania kontroli i komplikacji cukrzycy (ang. <i>Diabetes Control and Complication Trial</i>)
dI	decylitr
█	█
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ExQW	Ekzenatyd podawany jeden raz w tygodniu (ang. <i>exenatide once weekly</i>)
FPG	poziom glikemii na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
█	█

HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HbA_{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>)
HOMA	matematyczny model oceny insulinooporności (ang. <i>homeostatic model assesement</i>)
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high performance liquid chromatography</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assesement</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetyków (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
kg	kilogram
l	litr
LDL	lipoproteiny o małej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
µg	mikrogram
mg	miligram
mies.	miesiąc
mm Hg	milimetry słupka rtęci
mmol	milimol
MODY	typ cukrzycy (ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standarization Program</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
	ludzka insulina protaminowa, insulina izofanowa
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)

█	█
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
p.o.	podawanie leku drogą doustną (łac. <i>per os</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PDC	narzędzie do oceny <i>adherence</i> (ang. <i>proportion of days covered</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
POCT	badania przyłóżkowe (ang. <i>point-of-care testing</i>)
PPG	poziom glukozy we krwi po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
r.ż.	rok życia
s.c.	podawanie leku przez wstrzyknięcie podskórne
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systoli blood pressure</i>)
█	█
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
█	█
UKPDS	Brytyjskie Prospektywne Badania nad Cukrzycą (ang. <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHR	stosunek obwodu talii i bioder (ang. <i>waist-hip ratio</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego opracowania, w ramach problemu decyzyjnego, jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie eksenatydu (produkt leczniczy Bydureon® podawany raz w tygodniu, ExQW) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,

Przedmiotem analizy problemu decyzyjnego jest ponadto analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji

refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Bydureon®).

Celem analizy klinicznej jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon®) stosowanego raz w tygodniu

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.*

Analiza problemu decyzyjnego

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem i/lub zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, układu nerwowego, serca i naczyń krwionośnych. Głównymi typami cukrzycy według obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) są: cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, cukrzyca o znanej etiologii, cukrzyca ciążowa.

Dane dotyczące epidemiologii cukrzycy są zróżnicowane: w Polsce w populacji ogółem odsetek chorobowości wynosi średnio 3,5% (inne źródła, m.in. GUS podają wartości 5-6%); wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy wg WHO, w krajach regionu europejskiego zawiera się w granicach 3-6%,; wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 wynosi w Polsce (dla populacji wielkomiejskiej) 4-7% oraz 2-4% dla pozostałej ludności. Cukrzyca typu 2 stanowi 80-90% wszystkich przypadków cukrzycy. Zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce szacuje się na ~200/100 000 osób na rok

(zwiększa się z wiekiem). Ocenia się, że 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe

[Redacted text block]

Wystąpienie cukrzycy typu 2 związane jest z: interakcjami między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym), a czynnikami środowiskowymi lub współistnienie dwóch zaburzeń - różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.

Najczęściej obserwowanymi objawami cukrzycy są: wielomocz (poliuria), wzmożone pragnienie (polidypsja), zmęczenie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glikozurii), niezamierzony spadek masy ciała, świąd narządów płciowych, zaburzenia widzenia, nawracające infekcje dróg moczowych, zaburzenia koncentracji, nawracające infekcje skóry, owrzodzenia stopy, wystąpienie objawów dławicy piersiowej, chromania przestankowego i zapalenie jamy ustnej.

W oparciu o aktualne wytyczne PTD cukrzycę rozpoznaje się jeśli spełnione zostaje jedno z kryteriów: (I) objawy hiperglikemii i glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l); (II) 2-krotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) – jeżeli nie stwierdza się jednoznacznej hiperglikemii z ostrym niewyrównaniem metabolicznym i glikemią $\geq 11,1$ mmol/l, należy potwierdzić uzyskany wynik innego dnia; (III) glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. *oral glucose*

tolerance test) według WHO ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

Powikłania występujące u chorych na cukrzycę dzieli się na ostre (kwasica i śpiączka ketonowa, nieketonowa hiperglikemia hiperosmolarna, kwasica mleczanowa, hipoglikemia polekowa) i przewlekłe (związane są z trudnościami w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy i powikłania naczyniowe). Umieralność w Polsce z powodu cukrzycy typu 2 wynosi $\sim 15/100$ 000 osób. Najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z cukrzycą typu 2 są powikłania sercowo-naczyniowych (70% zgonów).

PTD zaleca przyjęcie schematu leczenia mającego na celu obniżanie hiperglikemii poprzez wdrożenie metod uwzględniających oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 (tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny). Należy wyróżnić następujące fazy leczenia: *Etap 1.* Monoterapia (MET lub SU, rzadko inhibitory DPP-IV – głównie u osób otyłych, z dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek) oraz modyfikacja stylu życia; *Etap 2.* Skojarzona terapia doustna - może przyjąć dwie formy: (opcja I) modyfikacja stylu życia i dołączenie SU lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-IV lub agonisty receptora GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd) do MET, (opcja II) modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem MET (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: SU, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-IV, agoniści receptora GLP-1. Możliwe jest także dołączenie do MET insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3; *Etap 3.* Modyfikacja stylu życia oraz wprowadzenie insulinoterapii prostej, [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina izofanowa NPH lub analogu długodziałającego)] z ewentualną kontynuacją podawania MET, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze; *Etap 4.* Insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją MET, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze oraz sugerowaną na każdym etapie choroby modyfikację stylu życia. Wśród kryteriów rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2 zalicza się: niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu) - glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi

i hiperglikemii oraz wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} >7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej).

Ocenianą w niniejszym dokumencie interwencję stanowi produkt leczniczy Bydureon® (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu podawany raz w tygodniu) wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]
[Redacted]

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi przeprowadzenia oceny technologii medycznych AOTM oraz zgodnie z Rozporządzeniem

ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja

wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.5.7.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[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]

[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 lines of blacked-out content]

4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie założeń oraz zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analiz farmakoekonomicznych, które będą stanowiły część wniosku o finansowanie ocenianej interwencji terapeutycznej – eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (preparat Bydureon® podawany raz w tygodniu) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDACTED]

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED] oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Bydureon® podawany raz w tygodniu). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- Opis problemu zdrowotnego;
- Przedstawienie aktualnych standardów postępowania w analizowanym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- Charakterystykę ocenianej interwencji (produkt leczniczy Bydureon® podawany raz w tygodniu);
- Analizę rekomendacji dotyczących finansowania eksenatydu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego eksenatydu w krajach europejskich,
- Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
- Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać eksenatyd podawany raz w tygodniu w ramach analiz farmakoekonomicznych, wraz z uzasadnieniem,
- Proponowany zakres oraz metodykę analizy HTA wymaganej do wnioskowania o finansowanie preparatu Bydureon® ze środków publicznych.

4.1.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, [REDACTED]

Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Bydureon® [1]. [REDACTED]

4.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja WHO) [6, 7].

Główne typy cukrzycy według obowiązującej klasyfikacji etiologicznej zalecanej przez WHO i ADA to:

- ✓ cukrzyca typu 1 – spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek β trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Wywoływać ją może proces immunologiczny lub nieustalony (charakter idiopatyczny);
- ✓ cukrzyca typu 2 – główną przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności;
- ✓ cukrzyca o znanej etiologii – wywoływana przez różne czynniki: defekty genetyczne funkcji komórek β , defekty genetyczne działania insuliny, schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatie, leki i substancje chemiczne, zakażenia, rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym, inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- ✓ cukrzyca ciążowa – nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, rozpoznane podczas ciąży [6, 12, 13].

Epidemiologia

Częstość występowania cukrzycy dramatycznie wzrasta w ostatnich latach, szczególnie w krajach rozwiniętych, co związane jest ze starzeniem się populacji, trybem życia, niewłaściwą dietą oraz otyłością.

W 2010 roku w Europie było około 55,4 mln osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Szacuje się, że w 2030 roku będzie 66,5 mln ludzi z cukrzycą typu 2 [14].

Dane na temat chorobowości są zróżnicowane:

- w Polsce odsetek chorobowości wynosi 1,6% - 3,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% [6];
- wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy wg WHO, w krajach regionu europejskiego zawiera się w granicach 3-6%, w Polsce kształtuje się bliżej górnej granicy, tj. około 5-6% [15];
- wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 wynosi w Polsce (dla populacji wielkomiejskiej) 4-7% oraz 2-4% dla pozostałej ludności. W większości krajów europejskich jego wartość zawiera się w granicach 2-6%. Wskaźnik umieralności w Polsce kształtuje się na poziomie 13-14/100 000 [16];
- na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego chorobowość z powodu cukrzycy w polskiej populacji osób dorosłych w 2009 roku oszacowano na 5,53% [17];

Cukrzyca typu 2 stanowi 80-90% wszystkich przypadków cukrzycy [15, 18, 88, 89, 90].

Zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce ocenia się na ~200/100 000 osób na rok. Wiek zachorowania ocenia się na > 30. r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70. r.ż., później się zmniejsza. Częstość występowania cukrzycy również zwiększa się wraz z wiekiem. U osób w wieku 65-75 lat sięga 15%, w wieku > 75 r.ż. nawet 40% [6].

Szacuje się, że 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% cukrzyca nieznana (nierozpoznana) [6].

Prognozowaną populację osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2015 przyjęto na podstawie „*Prognozy ludności na lata 2008 – 2035*” [91]. Roczny współczynnik chorobowości z powodu cukrzycy w populacji osób dorosłych waha się w granicach 5,78-5,93% w latach 2013-2015. Oznacza to, iż jest on zgodny z danymi zawartymi w opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia *Programie prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce* [15] (chorobowość cukrzycy w Polsce na poziomie. ok. 5-6%).

Populacja chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce wynosi ponad 2 221 000 osób (wyznaczono w oparciu o chorobowość skalkulowaną na podstawie liczebności populacji z cukrzycą typu 2) [48] oraz prognozowanej przez Główny Urząd Statystyczny liczebności populacji polskiej [91]. Pacjenci dorośli (≥ 18 roku życia) stanowią 81,8% z tej grupy, czyli ponad 1 815 000 chorych [91]. Chorzy objęci terapią doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w postaci metforminy skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika, stanowią 20,3% populacji osób dorosłych z cukrzycą typu 2, tj. około 368 000 pacjentów [49]. Z uwagi na brak opublikowanych danych na temat odsetka chorych z $HbA_{1c} \geq 8\%$ w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych w schemacie metformina + pochodna sulfonilomocznika należy przyjąć odsetek chorych leczonych MET+SU

z nieodpowiednią kontrolą glikemii ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) wyznaczony w oparciu o dane z badania *ARETAEUS 1* skorygowany stosunkiem odsetka chorych z $HbA_{1c} \geq 8\%$ do odsetka osób z $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ z populacji ogólnej chorych z cukrzycą typu 2 wyznaczonym na podstawie danych z publikacji *Witek 2012*. Odsetek chorych leczonych schematem MET + SU z HbA_{1c} na poziomie $\geq 8\%$ oszacowano na 46,3%, co daje ponad 170 000 osób [49, 92]. Zakładając, że brak jest różnic w średnich wartościach BMI między populacją ogólną chorych z cukrzycą typu 2 a szacowaną populacją docelową, której dotyczy niniejsza analiza, pacjenci z $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ stanowią 24% dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych w schemacie metformina + pochodna sulfonylocznika, u których HbA_{1c} wynosi $\geq 8\%$, co daje około 41 000 pacjentów [49, 92].

Etiologia i patogeneza

W rozwoju cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym), a czynnikami środowiskowymi;
- współistnienie dwóch zaburzeń: różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność [6].

Uwarunkowania genetyczne

Możliwe jest monogenowe i wielogenowe dziedziczenie cukrzycy typu 2. Istotne znaczenie mają w tym przypadku geny transportera glukozy (GLUT2), kanałów potasowych, receptorów sulfonylomocznika, kanałów wapniowych i całej „kaskady” wewnątrzkomórkowej przemiany wapnia (np. kalmoduliny), białek strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny oraz geny odpowiedzialne za cukrzycę MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*), której przebieg jest zbliżony do cukrzycy typu 2, a objawy pojawiają się w wielu 15 – 35 lat [6, 20].

Czynniki środowiskowe

Najistotniejszym nabytym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest otyłość, zwłaszcza brzuszna. W miarę zwiększania się wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR, ang. *waist-hip ratio*) rośnie zagrożenie wystąpienia cukrzycy. Niekorzystny związek pomiędzy otyłością a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 wynika z insulinooporności powodowanej przez otyłość. Mała aktywność fizyczna nie tylko sprzyja rozwojowi otyłości, ale także hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy i nasila efekt zwiększonej produkcji wolnych kwasów tłuszczowych. Innymi czynnikami środowiskowymi są także pozostałe czynniki zagrożenia, wyróżniające grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy [6, 20].

Insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny

Określenie „insulinooporność” oznacza brak zdolności organizmu do prawidłowej odpowiedzi na insulinę, niewrażliwość tkanek docelowych na ten hormon. Wynika to z opornością na metaboliczne efekty działania insuliny takie jak, supresja endogenna, wątrobowa produkcja glukozy, stymulacja tkankowego wychwytu glukozy i syntezy glikogenu, hamowanie aktywności lipolitycznej tkanki tłuszczowej [20]. Do mechanizmów nabytej insulinooporności zalicza się:

- glukotoksyczność – hiperglikemia negatywnie wpływa na działanie insuliny i jej wydzielania przez komórki β ;
- lipotoksyczność – podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych powoduje:
 - upośledzenie magazynowania i oksydacji glukozy,
 - nadmierną wątrobową produkcję glukozy,
 - zahamowanie endogennej sekrecji insuliny,
 - hipertriglicydemię;
- otyłość centralna (trzewna) – istnieje odwrotna zależność pomiędzy wrażliwością na insulinę a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej [20, 21].

Oprócz obwodowej insulinooporności istotnym zjawiskiem związanym z wystąpieniem cukrzycy typu 2 są zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki β wysp Langerhansa trzustki, których charakterystykę zamieszczono tabeli poniżej [20].

Tabela 1.
Zmiany czynnościowe i morfologiczne u osób chorych na cukrzycę [20]

Zaburzenia funkcji komórek β	Zmiany morfologii wysp trzustkowych
<ul style="list-style-type: none">• Upośledzona wczesna faza wydzielania insuliny;• Opóźnione lub zmniejszone wydzielania insuliny;• Zmniejszona zdolność kompensowania przez komórki β narastającej insulinooporności;• Nieprawidłowości szybkich pulsów i całodobowych oscylacji;• Wzrost wydzielania pro insuliny;• Upośledzenie efektu inkretynowego	<ul style="list-style-type: none">• Umiarkowane zmniejszenie ilości komórek β;• Obecność złogów amyloidu;• Nieznaczne zwiększenie ilości komórek α;• Zaburzenie architektoniki wyseppek trzustkowych

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Obraz kliniczny cukrzycy jest uzależniony także od stopnia hiperglikemii i współistnienia późnych powikłań [6, 20]. Ponad 50% (niektóre źródła podają nawet 70% [19]) przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Typowymi objawami cukrzycy są:

- wielomocz (poliuria);
- wzmożone pragnienie (polidypsja);
- zmęczenie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glikozurii);
- niezamierzony spadek masy ciała;
- świąd narządów płciowych;
- zapalenie żołądki i napletka u mężczyzn;

- zaburzenia widzenia;
- nawracające infekcje dróg moczowych;
- zaburzenia koncentracji;
- nawracające infekcje skóry, owrzodzenia stopy;
- wystąpienie objawów dławicy piersiowej, chromania przestankowego;
- zapalenie jamy ustnej [6, 19, 20].

Rozpoznanie

Wśród grup ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 wyróżnia się osoby:

- powyżej 45 roku życia;
- z nadwagą lub otyłością [BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); > 94 cm (mężczyźni)] - w 85% przypadków cukrzycy typu 2 występuje otyłość, najczęściej typu brzusznej;
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywne fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej części narazonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- kobiety z przebytą cukrzycą ciążową;
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mm Hg);
- z hiperlipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL z < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego [7].

Ponadto obecność nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego także predysponuje do wystąpienia cukrzycy typu 2 [6].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cukrzycę rozpoznaje się jeśli spełnione zostaje jedno z poniższych kryteriów:

- objawy hiperglikemii i glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l);
- 2-krotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) – jeżeli nie stwierdza się jednoznacznej hiperglikemii z ostrym niewyrównaniem metabolicznym i glikemią $\geq 11,1$ mmol/l, należy potwierdzić uzyskany wynik innego dnia;
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. *oral glucose tolerance test*) według WHO ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) [7].

Zaleca się dokonywanie oznaczeń glikemii w osoczu krwi żyłnej. Badanie na czczo oznacza pobranie krwi 8-14 godzin od ostatniego posiłku. OGTT wykonuje się, jeśli wynik jednokrotnego pomiaru glikemii na czczo wyniesie 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl), a także w sytuacji jeśli przy glikemii <5,6 mmol/l (100 mg/dl) istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy [6].

Według zaleceń klinicznych *American Diabetes Association* (ADA) dopuszcza się oznaczanie HbA_{1c} w celu rozpoznania cukrzycy pod warunkiem spełniania standardów oznaczania wg DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*), tj. metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC): stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 - 6,4%, a cukrzycę przy HbA_{1c} >6,5% [12].

W celu potwierdzenia diagnozy cukrzycy typu 2 przeprowadza się dodatkowo następujące badania laboratoryjne, których opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Dodatkowe badania laboratoryjne w diagnostyce cukrzycy typu 2 [6, 20]

Badanie	Metoda
hemoglobina glikowana (HbA _{1c})	metody chromatograficzna i immunologiczna
stężenie fruktozaminy	metoda spektrofotometryczna
obecność glukozy oraz ciał ketonowych w moczu, a także ciał ketonowych we krwi	metody paskowe lub enzymatyczne z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym
stężenie insuliny oraz c-peptydu we krwi	metody radioimmunologiczne oraz izotopowe metody immunochemiczne
przeciwciała przeciwko antygenom wysp Langerhansa	metoda immunofluorescencji pośredniej, radioimmunologiczna lub nieizotopowa metoda immunochemiczna
stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów	badanie biochemiczne krwi
obciążenie glukozą	test dożylny
ocena wrażliwości na insulinę	metoda HOMA

Oprócz zastosowania diagnostycznego oznaczenia HbA_{1c} dokonuje się także w celu monitorowania efektywności zastosowanego leczenia. Badanie odsetka HbA_{1c} odzwierciedlającego średnie stężenie glukozy we krwi należy wykonywać jeden raz w roku u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U pacjentów nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA_{1c} co najmniej raz na kwartał. Oznaczenia HbA_{1c} powinny być wykonywane metodami analitycznymi certyfikowanymi przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) [7, 22]. Możliwe jest wykonywanie oznaczeń HbA_{1c} poza laboratorium, w trybie POCT (*point-of-care testing*), pod warunkiem używania metody i analizatora certyfikowanych w NGSP [7].

Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe. Lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii [6].

Powikłania występujące u chorych na cukrzycę dzieli się na ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań zaliczamy: kwasicę i śpiączkę ketonową, nieketonową hiperglikemię hiperosmolarną, kwasicę mleczanową, hipoglikemię polekową. Powikłania przewlekłe w głównej mierze związane są z trudnościami w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy i są to powikłania naczyniowe [6, 20, 23]. Częstym powikłaniem cukrzycy typu 2 jest choroba niedokrwienna serca i choroby układu krążenia. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest trzykrotnie częstsze u osób z cukrzycą w stosunku do osób bez cukrzycy. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się:

- ✓ powikłania nerkowe - nefropatia cukrzycowa (występuje u 3-50% chorych na cukrzycę typu 2), tubulopatie, nawracające zakażenie układu moczowego, martwica brodawek nerkowych);
- ✓ powikłania narządu wzroku - porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna, retinopatia cukrzycowa (występuje u 5% chorych w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2, po 30 latach trwania choroby obserwuje się ją u 60% chorych);
- ✓ neuropatia cukrzycowa (najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy; występuje u 90% chorych) i stopa cukrzycowa [6, 20, 23].

Wśród powikłań makroangiopatycznych należy wyróżnić: rozwój miażdżycy, zaburzenia lipidowe, chorobę niedokrwienną serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych oraz nadciśnienie tętnicze krwi [6, 20].

Obniżenie HbA_{1c} o 1% powoduje zmniejszenie ryzyka: zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%, niewydolności serca o 16%. Natomiast obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mmHg zmniejsza ryzyko: zawału serca o 12%, udaru mózgu o 18%, chorób tętnic obwodowych o 16%, niewydolności serca o 12% [6, 20, 23].

Umieralność w Polsce z powodu cukrzycy typu 2 wynosi ~15/100 000 osób (u chorych powyżej 75 r.ż. wynosi >120/100 000 przypadków). Najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z cukrzycą typu 2 są powikłań sercowo-naczyniowych (70% zgonów) [6].

4.1.1.2. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego leczenie cukrzycy powinno być kompleksowe i wymaga zastosowania kilku metod równocześnie, do których zalicza się:

- ✓ edukację terapeutyczną;
- ✓ leczenie dietetyczne;
- ✓ wysiłek fizyczny;
- ✓ leczenie farmakologiczne: doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami działającymi na układ inkretynowy, insuliną;

- ✓ zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- ✓ leczenie powikłań cukrzycy [6, 7].

W oparciu o zasady postępowania w cukrzycy zamieszczone w Wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, celem leczenia cukrzycy jest:

- ✓ likwidacja objawów i zapewnienie dobrej jakości życia,
- ✓ osiągnięcie długości życia zbliżonej do średniej populacji,
- ✓ zapobieganie odległym powikłaniom cukrzycy [19].

Osiągnięcie powyższych powinno być priorytetem w praktyce klinicznej i jest ono możliwe dzięki, dostosowanej do stanu pacjenta i zaawansowania choroby, terapii mającej na celu uzyskanie właściwego wyrównania gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osiągnięcie optymalnego ciśnienia krwi i właściwej masy ciała oraz zwalczanie nałogu palenia tytoniu [19].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ustaliło wartości docelowe w zakresie glikemii, gospodarki węglowodanowej, ciśnienia tętniczego i lipidogramu stanowiące kryteria oceny zastosowanej terapii przeciwcukrzycowej. Do kryteriów tych zalicza się:

- ✓ kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej - $HbA_{1c} \leq 7\%$;
- ✓ kryteria wyrównania glikemii:
 - glikemia na czczo i przed posiłkami (dotyczy również samokontroli): 70-110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/l);
 - glikemia 2 godziny po posiłku – podczas samokontroli: < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) w sytuacjach ww. gdy celem jest $HbA_{1c} \leq 6,5\%$; < 160 mg/dl (8,9 mmol/l) w sytuacjach ww. gdy celem jest $HbA_{1c} \leq 7\%$ [7, 19];
- ✓ kryteria wyrównania gospodarki lipidowej:
 - stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];
 - stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l);
 - stężenie triglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).
- ✓ kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego:
 - ciśnienie skurczowe: < 140 mm Hg;
 - ciśnienie rozkurczowe: < 90 mm Hg [7].

Obok metod niefarmakologicznych (dieta, higieniczny tryb życia, kontrolowany wysiłek fizyczny), podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2 odgrywają doustne leki przeciwcukrzycowe, które dzieli się na dwie grupy w zależności od ich wpływu na gospodarkę węglowodanową:

- ✓ leki hipoglikemizujące – pochodne sylfonylomocznika;
- ✓ leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu (metformina);
 - inhibitory α -glikozydazy (akarboza);



- leki działające na układ inkretynowy: inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DDP-IV, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (ang. *glucagon-like-peptide-1*, np. eksenatyd, liraglutyd) [6].

W oparciu o Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, w poniższej tabeli zestawiono porównanie mechanizmu działania dostępnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych przed rozpoczęciem insulinoterapii, przeciwwskazań do ich stosowania oraz zdarzeń niepożądanych, które mogą wywoływać [7].

Tabela 3
Leki przeciwcukrzycowe stosowane przed rozpoczęciem insulinoterapii [7]

	Metformina	Pochodne SU	Inhibitor α -glikozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-IV
Efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Poprawa wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii
HbA_{1c} [%]	↓ 1-2 %	↓ 1-2 % (SU)	↓ 0,5-1,0 %	↓ 0,5-1,0%	↓ 0,5-0,8 %
Glikemia na czczo [mg/dl]	↓ 60-70	↓ 60-70	↓ 20-30 (głównie poposiłkowa)	↓ 50	↓ 50
Insulina w osoczu	↓	↑ ↑	↔	↑ ↑	↑
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↓	↓
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓ ↓	↔
Zdarzenia niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Śpiączki cukrzycowe, niewydolność narządów (serca, wątroby, nerek), ciąża	Choroby przewodu pokarmowego, ciąża	Neuropatia żołądkowo-jelitowa, brak rezerw komórki beta	Niewydolność nerek, niewydolność wątroby

W sytuacji, kiedy leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 przy zastosowaniu metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego leku doustnego staje się nieskuteczne i nie przynosi pożądanego efektu w postaci uregulowania gospodarki węglowodanowej, zaleca się stosowanie dwóch lub niekiedy trzech leków doustnych [7, 24, 27, 31]. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania [7, 27, 31]. Połączenia doustnych leków przeciwcukrzycowych zalecane w praktyce klinicznej są następujące:

- ✓ w terapii skojarzonej dwulekowej:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika;
 - metformina + lek inkretynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-IV);
- ✓ w terapii skojarzonej trzylekowej:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
 - metformina + lek inkretynowy + akarboza [6, 7].

Połączenia o słabszej udowodnionej skuteczności lub bezpieczeństwie:

- pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
- pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
- pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy + akarboza [6, 7].

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównywana pomimo stosowania dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i leku inkretynowego), zaleca się dołączenie trzeciego leku z innej grupy. Korzystne w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Taka forma terapii stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią [6]. Wskazaniem do insulinoterapii poza cukrzycą typu 1 (u dzieci i młodzieży, u dorosłych, cukrzyca LADA od chwili rozpoznania) jest cukrzyca typu 2 w przypadku:

- ✓ wtórnej nieskuteczności leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej);
- ✓ przeciwwskazań do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie);
- ✓ leczenia czasowego w:
 - świeżo rozpoznanej cukrzycy ze znaczną hiperglikemią ($> 16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi;
 - celu opanowania glukotoksyczności;
 - ostrym zespołem wieńcowym;
 - udarze mózgu;
 - ostrych stanach zapalnych, urazach i innych stanach nagłych;
 - korytkoterapii;
 - czasie okołoperacyjnym;
 - ciąży [6, 7].

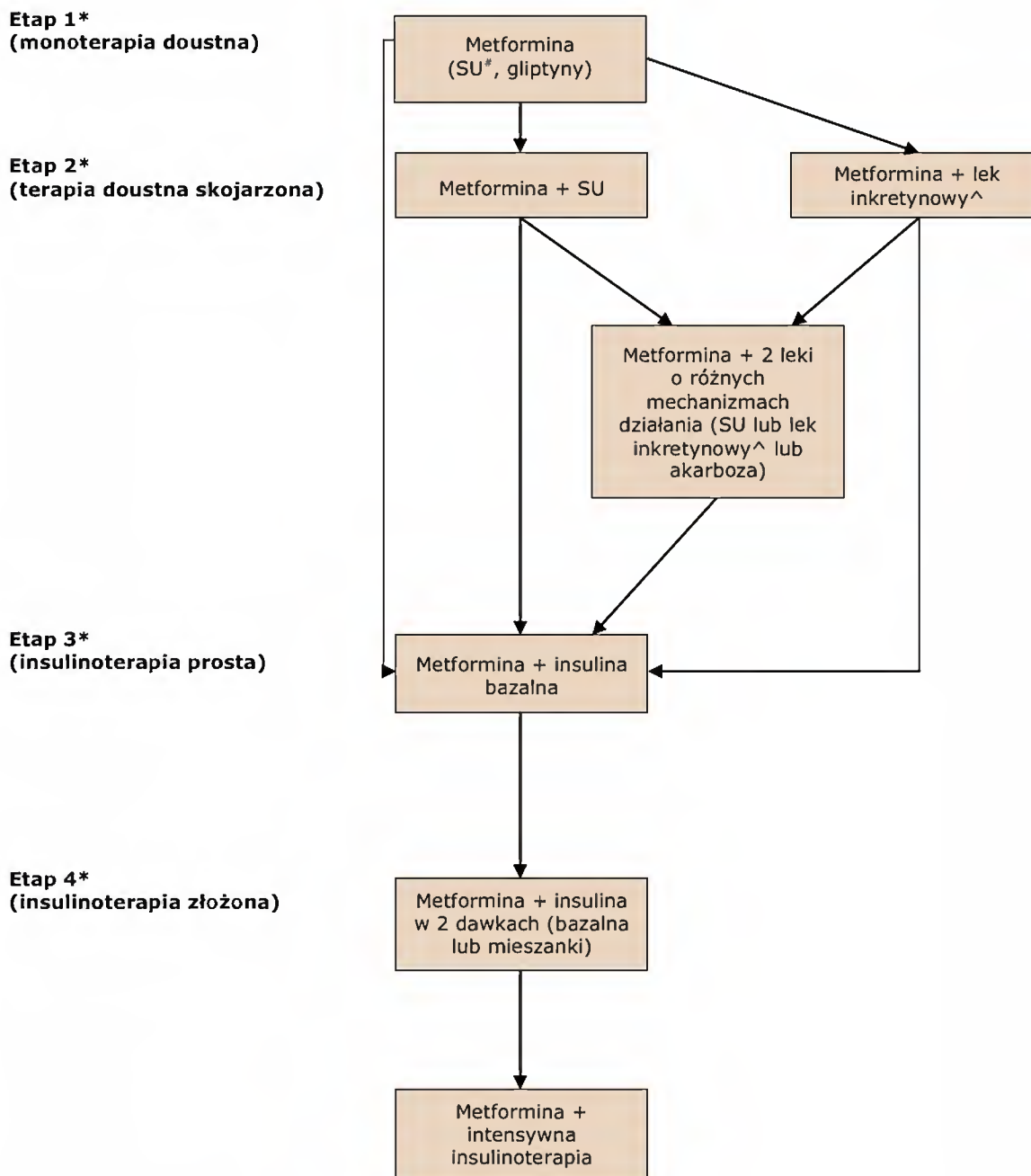
Zarówno Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association – ADA*), Europejskie Towarzystwo Badania Cukrzycy (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*), jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, zalecają leki działające na układ inkretynowy (agoniści receptora dla GLP-1, w tym eksenatydu oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy, czyli DPP-

IV) jako leki drugiego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 [7, 12, 31]. Zastosowanie tych leków może być korzystne u osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii, a także u osób ze wskazaną redukcją masy ciała. Zaleca się dołączenie leków inkretynowych do metforminy w drugim etapie leczenia, albo dołączenie ich jako trzeci lek do terapii dwoma lekami doustnymi [7, 33].

Zastosowanie leków inkretynowych, w tym agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd) stanowi bardzo duży postęp w leczeniu cukrzycy typu 2. Leki te zwiększają poposiłkowe wydzielanie insuliny oraz normalizują glikemię i HbA_{1c}, bez ryzyka hipoglikemii i zwiększenia masy ciała poprzez przywracanie prawidłowego działania osi jelitowo-trzustkowej. Leki te są bezpieczne i stanowią nową wartościową opcję terapeutyczną [33]. Ponadto należy wziąć pod uwagę wciąż niezrealizowaną potrzebę medyczną, jaką jest leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 przy pomocy leku podawanego jedynie raz w tygodniu. Potrzeba ta może zostać zaspokojona poprzez umożliwienie dostępu wnioskowanej populacji do najnowszej technologii medycznej – preparatu Bydureon®.

Na poniższym rysunku przedstawiono algorytm postępowania w cukrzycy typu 2 oparty o najnowsze Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [7].

Rysunek 1.
Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [7]



* na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

* rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

SU – pochodna sulfonylomocznika

^ agonista GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd) lub gliptyna

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca przyjęcie schematu postępowania mającego na celu obniżanie hiperglikemii poprzez wdrożenie metod leczenia uwzględniających oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 (tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny, patrz rozdział *Problem zdrowotny*). Konieczne jest dostosowanie etapu leczenia do progresywnego charakteru choroby [7].

Etap 1. należy opierać o monoterapię oraz modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), obniżenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek β – z pochodną sulfonilomocznika (SU). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości w obrębie przewodu pokarmowego, zaleca się rozpoczynać jej stosowanie od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki. Skuteczność terapeutyczną metforminy można oceniać dopiero po kilkitygodniowej terapii z jej użyciem. W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-IV (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii). W takiej sytuacji inhibitory DPP-IV powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek [7].

Skojarzona terapia doustna stanowiąca *Etap 2.* może przyjąć dwie formy: (opcja I) modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-IV lub agonisty receptora GLP-1), (opcja II) modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-IV, agoniści receptora GLP-1 [7].

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3 [7].

Etap 3. polega na modyfikacji stylu życia oraz wprowadzeniu insulinoaterapii prostej [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH lub analog długodziałający)] z ewentualną kontynuacją podawania metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze [7].

Na *Etapie 4.* algorytmu postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 zalecana jest insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze oraz sugerowaną na każdym etapie choroby modyfikację stylu życia [7].

Wśród kryteriów rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2 zalicza się:

- ✓ niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu):
 - glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi i hiperglikemii;
- ✓ wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej) [7].

Zmiana dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego (terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi czasem w połączeniu z agonistą receptora GLP-1) na leczenie skojarzone z insuliną wymagane są w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii:

- ✓ kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii;
- ✓ próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii zakończone niepowodzeniem:
 - błędy dietetyczne,
 - zbyt mała aktywność fizyczna,

- nieregularne przyjmowanie doustnych leków hipoglikemizujących (brak współpracy),
- infekcje,
- nieadekwatna dawka leków doustnych [7].

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2013r.) algorytm insulinoaterapii jest następujący:

- ✓ podawanie insuliny średnio lub długo działającej w jednym wstrzyknięciu: w przypadku hiperglikemii porannej – wieczorem, w przypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano (możliwe także wstrzyknięcia wielokrotne);
- ✓ dawka początkowa insuliny wynosi 0,2 j./kg m.c. lub 10 j.;
- ✓ leki doustne można stosować w średniej dawce dobowej u osób leczonych insuliną: w przypadku współistnienia otyłości należy zalecić terapię skojarzoną składającą się z połączenia insuliny z metforminą lub z inhibitorami α -glukozydazy albo też z inhibitorem DPP-IV posiadającym stosowną rejestrację; w wypadku prawidłowej masy ciała można rozważyć jej skojarzenie z pochodnymi sulfonilomocznika;
- ✓ weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 4–8 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania;
- ✓ w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek; wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny;
- ✓ w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoaterapii);
- ✓ podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dobę (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych [7].

4.1.1.3. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego

Wytyczne NICE 2009 [24]

Zaleca się stosowanie metforminy w pierwszej linii leczenia obniżającego stężenie glukozy. Pochodne sulfonilomocznika stanowią opcję terapeutyczną pierwszej linii leczenia cukrzycy typu 2, u pacjentów:

- ✓ bez nadwagi;
- ✓ nie tolerujących metforminy lub u których jej stosowanie jest przeciwwskazane;
- ✓ u których niezbędne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie.

Jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca przy zastosowaniu metforminy zaleca się dołączenie pochodnych sulfonilomocznika (leczenie drugiego rzutu).

Zgodnie z wytycznymi NICE zamiast sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-IV w sytuacji gdy:

- ✓ kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$);
- ✓ istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. u osób starszych);
- ✓ stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane.

Zaleca się stosowanie inhibitorów DPP-IV w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) i/lub kiedy metformina jest źle tolerowana lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Dołączenie tiazolidynodionu (pioglitazon, rozyglitazon) zamiast sulfonilomocznika jako drugiej linii leczenia do terapii skojarzonej z metforminą, zalecane jest w sytuacji kiedy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$), jeżeli istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków, sulfonilomocznik jest źle tolerowany lub istnieje przeciwwskazanie do jego stosowania. Wytyczne NICE wskazują, iż dopuszcza się również stosowanie skojarzenia SU+TZD, jeśli pacjent nie toleruje metforminy lub istnieją przeciwwskazania do jej podawania.

W trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie skojarzeń:

- ✓ tiazolidynodion + metformina + pochodna sulfonilomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), natomiast podawanie insuliny jest przeciwwskazane;
- ✓ GLP-1 (eksenatyd) + metformina + pochodna sulfonilomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi $\geq 35,0 \text{ kg/m}^2$, natomiast leczenie insuliną jest przeciwwskazane.

NICE 2010 i NICE 2012 [25, 26]

Eksekatyd o przedłużonym uwalnianiu (w skojarzeniu z MET+SU lub MET+TZD) jest zalecany jako opcja leczenia dla osób z cukrzycą typu 2, w przypadku gdy kontrola stężenia glukozy we krwi jest niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) oraz jeśli:

- ✓ wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ u osób pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych);
- ✓ BMI wynosi $<35 \text{ kg/m}^2$, a leczenie insuliną będzie mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała będzie prowadzić do znaczących korzyści w leczeniu chorób współistniejących.

Eksekatyd o przedłużonym uwalnianiu podawany jeden raz w tygodniu charakteryzuje się wyższą efektywnością działania niż eksekatyd stosowany dwa razy na dobę i podobną do liraglutylu (w dawce 1,2 mg). Terapia z wykorzystaniem eksekatydu o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej kosztowo efektywna niż leczenie eksekatydem podawanym 2 razy na dobę lub liraglutylem.

Liraglutyl w dawce 1,2 mg/dobę w leczeniu skojarzonym (z MET+SU lub MET+TZD) jest rekomendowany jako opcja leczenia dla osób z cukrzycą typu 2, w przypadku gdy kontrola stężenia glukozy we krwi jest niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) oraz jeśli:

- ✓ BMI wynosi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ u osób pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) oraz specyficznymi problemami medycznymi lub psychologicznymi związanymi z wysoką masą ciała;

- ✓ BMI wynosi $< 35 \text{ kg/m}^2$, a leczenie insuliną będzie mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała będzie prowadzić do znaczących korzyści w leczeniu chorób współistniejących.

Kontynuacja leczenia z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu lub innego agonisty receptora GLP-1 tj. liraglutytu, zalecana jest w sytuacji uzyskania efektu terapeutycznego w postaci redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej o co najmniej 1 punkt procentowy oraz obniżenie masy ciała o $\geq 3\%$ względem wartości wyjściowej po upływie 6 miesięcy terapii.

Wytyczne AACE [27]

Pacjentom, u których odsetek HbA_{1c} wynosi $< 7,5\%$ podaje się monoterapię opartą o metforminę (w dawce 1500-2500 mg/dobę) oraz wprowadza modyfikację stylu życia. W przypadku wystąpienia nietolerancji na metforminę lub przeciwwskazań do jej stosowania, zaleca się podawanie agonistów receptora GLP-1, inhibitorów DPP-4, inhibitorów α -glukozydazy lub inhibitorów SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter 2*), które przyczyniają się do znacznego obniżenia poziomu glukozy we krwi, nie powodujących przy tym wzrostu masy ciała oraz zmniejszają ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii. Stosować można również tiazolidinediony, pochodne sulfonilomocznika lub glinidy. Należy je podawać ostrożnie ze względu na ryzyko przyrostu masy ciała (wszystkie wymienione) i zwiększenia częstości hipoglikemii (SFU i glinidy).

U chorych z brakiem kontroli glikemii (tj. wartością $\text{HbA}_{1c} > 7,5\%$) postępowaniem rekomendowanym jest wprowadzenie terapii skojarzonej, poprzez dodanie leku o innym mechanizmie działania, np. MET + DPP-4, MET + TZD, MET + SU oraz MET + RA GLP-1. Wśród agonistów receptorów GLP-1 zaleca się stosowanie eksenatydu podawanego dwa razy na dobę (5 lub 10 μg), eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (2 mg) oraz liraglutytu (w zakresie dawek 0,6-1,8 mg).

W przypadku nie uzyskania docelowej wartości HbA_{1c} i utrzymywania jej poziomu $> 8\%$ mimo zastosowania terapii skojarzonej, dodać należy trzeci lek o działaniu mającym na celu kontrolę glikemii. Ocenę efektów leczenia powinno przeprowadzać się po trzech miesiącach terapii.

Terapię insuliną bazalną zaleca się rozpocząć, jeśli kontrola glikemii mimo zastosowania 2 OADs lub GLP-1 nie jest zachowana. Możliwe jest jednoczesne stosowanie insuliny i 1 lub 2 leków przeciwcukrzycowych doustnych lub GLP-1. Dalszy wzrost odsetka HbA_{1c} do $> 9\%$ wymaga wprowadzanie intensywnej insulinoterapii.

Wytyczne ADA i EASD [12, 31]

Oprócz wprowadzenia zdrowego trybu życia w postaci: odpowiedniej diety, kontroli masy ciała i wzrostu aktywności fizycznej zgodnie z wytycznymi ADA i EASD zalecane jest podawanie metforminy na początku przeciwcukrzycowej farmakoterapii doustnej. W drugiej linii leczenia można wprowadzić dwulekową terapię skojarzoną opartą o metforminę i jeden z leków: pochodna sulfonilomocznika, tiazolidinedion, inhibitor DPP-IV, agonista receptora GLP-1 (eksenatyd) lub insulina bazalna. Zalecane kombinacje trzech leków polegają na dodaniu do skojarzenia dwóch leków preparatu o innej specyfice działania. Powyższe wytyczne rekomendują dołączanie do skojarzeń (1) MET+SU: TZD, inhibitor DPP-IV, GLP-1-RA lub insulinę, (2) MET+TZD : SU lub

inhibitor DPP-IV lub GLP-1-RA, (3) MET+inhibitor DPP-IV: SU lub TZD lub insulinę, (4) MET+GLP-1-RA: SU lub TZD lub insulin, (5) MET+insulina bazalna: TZD lub inhibitor DPP-IV lub GLP-1-RA.

Wytyczne IDF [32]

W I linii leczenia zaleca się rozpoczęcie terapii z metforminą (poza sytuacją, kiedy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania). Inną opcją terapeutyczną obejmuje pochodne sulfonilomocznika lub glinidy (podawane w celu szybkiego obniżenia stężenia glukozy oraz jeśli terapia MET jest przeciwwskazana), lub inhibitory α -glukozydazy (jeśli podawanie MET jest przeciwwskazane).

II linię leczenia wprowadza się w sytuacji braku osiągnięcia kontroli glikemii. Zaleca się wówczas dodanie sulfonilomocznika. Inne opcje obejmują dodanie metforminy (jeśli nie była użyta w pierwszej linii leczenia) a także inhibitorów α -glukozydazy, inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-IV) lub tiazolidynodionu. Alternatywną opcją jest również zastosowanie szybko działających insulin.

III linia leczenia: jeśli nie da się osiągnąć celu leczenia w postaci kontroli glikemii, zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną lub dodanie trzeciego leku doustnego (inhibitor α -glukozydazy, inhibitor DPP-IV lub tiazolidynodion, agonista receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 RA), np. eksenatyd).

IV linia leczenia: rozpoczęcie intensywnej insulinoterapii, jeśli zoptymalizowana terapia lekami doustnymi oraz zmiana stylu życia nie są w stanie utrzymać właściwej kontroli glikemii.

4.1.2. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją jest eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (preparat Bydureon® podawany raz w tygodniu) należący do grupy farmakoterapeutycznej – leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi z wyjątkiem insulin, kod ATC: A10BX04. Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) [1].

4.1.2.1. Wskazania [1]

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego preparat Bydureon® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:

- metforminą;
- pochodnymi sulfonilomocznika;
- tiazolidynodionami;
- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika;
- metforminą i tiazolidynodionami

u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.1.2.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1]

Eksekatyd jako agonista receptora GLP-1 wykazuje liczne właściwości przeciwhiperglykemiczne glukagonopodobnego peptydu-1. Eksekatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 co prowadzi do jego aktywacji. Podanie eksekatydu zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Spadek stężenia glukozy prowadzi do zmniejszenia wydzielania insuliny. W czasie jednoczesnego stosowania eksekatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwuje się zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Wynika to z zależnego od poziomu glukozy insulintropowego mechanizmu działania leku. Ponadto, eksekatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Stosowanie eksekatydu powoduje ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.

Wchłanianie eksekatydu wynika z formułacji produktu Bydureon® powodującej przedłużenie uwalniania eksekatydu. Po przeniknięciu do krwioobiegu, eksekatyd jest dystrybuowany i wydalany zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi. Podawanie produktu Bydureon® w dawce 2 mg raz na tydzień, prowadzi do osiągnięcia średniego stężenie eksekatydu przekraczającego minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksekatydu w osoczu zwiększa się stopniowo przez ponad 6 do 7 tygodni. Właściwości farmakokinetyczne eksekatydu nie są zależne od dawki. Około 10 tygodni po zaprzestaniu stosowania produktu Bydureon®, średnie stężenie eksekatydu w osoczu spada poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Masa ciała pacjentów nie wpływa w istotny klinicznie sposób na farmakokinetykę eksekatydu.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych wrażliwych na opóźnione opróżnianie żołądka, natomiast dostosowanie dawki pochodnej sulfonilomocznika może być konieczne z powodu zwiększonego ryzyka hipoglikemii podczas stosowania leku z tej grupy.

Ocenę interakcji podawania eksekatydu z innymi lekami przeprowadzono z zastosowaniem 10 µg substancji aktywnej dwa razy na dobę. Brak danych na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi z użyciem eksekatydu podawanego jeden raz na tydzień.

4.1.2.3. Skład ilościowy i jakościowy [1]

Każda fiolka zawiera 2 miligramy eksekatydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: proszek - poli(DL-laktydo-ko-glikolid), sacharoza; rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań - karmelowa sodowa, chlorek sodu, polisorbat 20, jednowodny diwodorofosforan sodu, siedmiowodny fosforan disodu, woda do wstrzykiwań.

4.1.2.4. Dawkowanie i sposób podania leku [1]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bydureon® zalecana dawka to 2 mg ekstenatydu raz na tydzień. Preparat należy podawać tego samego dnia każdego tygodnia. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że następna dawka zostanie podana przynajmniej 24 godziny później. Preparat Bydureon® można podawać niezależnie od posiłków o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe. Następnie pacjenci mogą powrócić do dotychczasowego schematu dawkowania, raz na tydzień. Nie należy wykonywać dwóch wstrzyknięć ekstenatydu o przedłużonym uwalnianiu w ciągu jednego dnia. Stosowanie produktu Bydureon® nie wymaga dodatkowej samokontroli stężenia glukozy we krwi.

Jeśli produkt leczniczy Bydureon® dodawany jest do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. Natomiast w przypadku dodania ekstenatydu podawanego jeden raz w tygodniu do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: od 50 do 80 ml/min). Nie zaleca się stosowania produktu Bydureon® u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min), schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Bydureon® w populacji dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały określone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Bydureon® przeznaczony jest do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdą dawkę należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, udo lub tylną część ramienia, natychmiast po uzyskaniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

4.1.2.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1]

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Bydureon® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy nie powinien być podawany u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy. Nie zaleca się stosowania produktu Bydureon® u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego i/lub z podejrzeniem zapalenia trzustki.

Jednoczesne stosowanie ekstenatydu o przedłużonym uwalnianiu z insuliną, pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami o-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 i innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane. Jednoczesne stosowanie preparatu Bydureon® i ekstenatydu podawanego dwa razy na dobę (produkt leczniczy Byetta®) nie było badane i w związku z tym nie jest zalecane. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii

spowodowanej jednoczesnym podawaniem eksenatydu i pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

U pacjentów leczonych eksenatydem często notuje się nagłą utratę masy ciała, w tempie > 1,5 kg w ciągu tygodnia. Nagła utrata masy ciała może mieć szkodliwe skutki także u osób z wysoką wartością BMI.

Działanie preparatu Bydureon® może się utrzymywać także po przerwaniu leczenia, ponieważ stężenie eksenatydu w osoczu zmniejsza się w ciągu 10 tygodni, dlatego dobierając rodzaj i dawkę innych produktów leczniczych należy uwzględnić to, iż, do czasu spadku stężenia eksenatydu, jego zdarzenia i reakcje niepożądane mogą przynajmniej częściowo się utrzymywać.

4.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Bydureon® [1]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne preparatu Bydureon®.

Tabela 4.
Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Bydureon®

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Bydureon®
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Wygląd produktu leczniczego	Proszek: biały lub białawy Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy roztwór
Rodzaj i zawartość opakowania	Każde pudełko zawiera 4 jednodawkowe zestawy: 1 jednodawkowy zestaw zawierający: 1 fiolkę z 2 mg eksenatydu 1 fabrycznie napełnioną strzykawkę z 0,65 ml rozpuszczalnika 1 łącznik fiolki 2 igły do wstrzykiwań lub Opakowanie zbiorczego zawierającego 3 x 4 jednodawkowe zestawy
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: EU/1/11/696/001-002, EU/1/11/696/002
Kod ATC	A10BX04

W dniu 17 czerwca 2011 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu Bydureon®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku jest *Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG*.

W dniu 27 stycznia 2012 r. preparat Bydureon® (eksenatyd) został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [50].

4.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – ekstenatydu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Bydureon® podawany raz w tygodniu) biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [51], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [52], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [53], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [54], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [55], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [56], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [57] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [58].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla ekstenatydu o przedłużonym uwalnianiu podawanego jeden raz w tygodniu, w leczeniu cukrzycy typu 2 odnaleziono na stronach: NICE (Anglia i Walia) oraz SMC (Szkocja).

[REDACTED]

Informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla ekstenatydu (preparat Bydureon®) w leczeniu cukrzycy typu 2, przedstawiono w poniższej tabeli.

[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 paragraphs of blacked-out content]

[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 text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

4.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [41] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, zdarzenia niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Obecnie obowiązujące wytyczne *World Health Organisation* (WHO) [13, 79], *American Diabetes Organisation* (ADA) [31] oraz *European Medicines Agency* (EMA) [39] rekomendują pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jako ocenę kontroli glikemicznej. Poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz poziom glukozy we krwi po posiłku (PPG, *postprandial glucose*) stanowią dodatkowo rozpatrywane punkty końcowe służące do oceny skuteczności ocenianej terapii. Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wytycznymi ADA efekt terapeutyczny leczenia cukrzycy przedstawiony w badaniach klinicznych powinien wykazać korzyści terapii w oparciu o poprawę kontroli glikemicznej krwi. A zatem priorytetową kwestią jest znalezienie bezpośredniego związku pomiędzy redukcją poziomu HbA_{1c}, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi takimi jak np. śmiertelność czy powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular disease*).

Poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii na czczo oraz poziom glukozy we krwi po posiłku należą do zastępczych punktów końcowych, tzw. surogatów, których wykorzystanie w ocenie metabolicznej kontroli cukrzycy zostało bardzo dobrze poznane oraz udokumentowane. Nie oznacza to jednak, iż automatycznie każda zastosowana interwencja skutkująca poprawą glikemii mierzona powyższymi parametrami redukuje ryzyko rozwinięcia się późnych mikro- i makronaczyniowych powikłań lub śmiertelności pacjentów. Większość wiarygodnych publikacji opisujących efekty długoterminowych badań oparta jest właśnie na pomiarach surogatów, podczas gdy kliniczne punkty końcowe są nieznane lub niesprawdzone [76].

W oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA [77] leczenie cukrzycy typu 2 powinno mieć na celu nie tylko obniżenie poziomu glukozy we krwi do poziomu normalnego, ale także leczenie nieprawidłowości metabolicznych. W przypadku kontroli glikemicznej to właśnie pomiar hemoglobiny glikowanej jest szeroko akceptowanym parametrem, gdyż odzwierciedla całkowitą oraz długofalową kontrolę cukrzycy. Jako użyteczne, w ocenie skuteczności ocenianej

terapii lekowej, punkty końcowe uwzględniono także poziom FPG oraz zmianę masy ciała. W przeciwieństwie do powikłań makronaczyniowych, związek pomiędzy osiągnięciem kontroli glikemicznej, a powikłaniami mikronaczyniowymi (nefropatia cukrzycowa, neuropatia, retinopatia) jest relatywnie dobrze udokumentowany [78]. Ocena poziomu FPG jest adekwatna, w szczególności w badaniach o krótkim okresie obserwacji (8 -12 tyg.), gdzie posługiwanie się poziomem HbA_{1c} może okazać się nieadekwatne [77].

Przegląd literatury oraz dostępnych materiałów potwierdza, iż podwyższone stężenie glukozy (glikemia) jest przyczyną powikłań głównie związanych z uszkodzeniami naczyń krwionośnych występujących u chorych z cukrzycą typu 2 oraz odpowiada za 3-4 krotne większe ryzyko zgonu wśród chorych pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi [80]. Wyniki meta-analizy opisaną przez *Selvin 2004* pokazują, iż 1%-owy wzrost poziomu HbA_{1c} jest powiązany z 18%-owym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz 12-14%-owym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu [81].

Bazując na rezultatach odnalezionych badań klinicznych można określić związek biochemicznych punktów końcowych z powikłaniami ujawniającymi się po długim czasie. Przeprowadzone randomizowane próby kliniczne ACCORD (*the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) oraz VADT (*the Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes*) testowały hipotezę dotyczącą związku pomiędzy kontrolą glikemiczną a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy publikacji zdefiniowali intensywną terapię jako dążenie do uzyskania wartości HbA_{1c} na poziomie 6,5% lub 7%. W sytuacji, gdy pacjenci byli poddani konwencjonalnej terapii, obniżenie glikemii do odpowiedniego, wcześniej ustalonego poziomu nie było wymagane, gdyż celem nadrzędnym było jej systematyczne leczenie [82]. Według wyników eksperymentu ACCORD, pacjentom z grupy intensywnie leczonej zredukowano poziom HbA_{1c} z 8,1% do 6,4%, natomiast chorym z grupy leczonej konwencjonalnie poziom hemoglobiny glikowanej został zredukowany do poziomu 7,5%. Ze względu na zwiększoną (o 22%) śmiertelność chorych w grupie z niższym poziomem HbA_{1c} badanie zakończono po upływie 3,5 roku. W wyniku badania ADVANCE uzyskano zbliżone rezultaty: u intensywnie leczonych pacjentów poziom HbA_{1c} spadł z 7,5% do 6,5%, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie odnotowano 0,2%-owy spadek poziomu HbA_{1c} (z 7,5% na 7,3%). Dodatkowo w toku przeprowadzonej analizy otrzymano wyniki świadczące o znamiennej statystycznie redukcji nefropatii (ale nie mikronaczyniowych) w grupie z niższym poziomem HbA_{1c} oraz o braku różnic znamiennych statystycznie w ocenie śmiertelności pomiędzy analizowanymi grupami. W próbie klinicznej VADT badaną populację stanowili pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą typu 2. Analizowane wyniki przedstawiają redukcję poziomu HbA_{1c} o 2,5% (z 9,4% do 6,9%) w grupie pacjentów leczonych intensywnie oraz o 1% (z 9,4% do 8,4%) w grupie osób leczonych konwencjonalnie. W opisie powyższego badania podkreślone również zostało, iż otrzymane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności spowodowanej tymi powikłaniami w porównywanych grupach terapeutycznych [82]. W omówionych badaniach (ACCORD, ADVANCE, VADT) nie wykazano związku pomiędzy leczeniem intensywnym a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-

naczyniowych. Należy jednak zauważyć, iż były to badania krótkoterminowe trwające od 3,5 do 5,6 lat. Czas jaki jest potrzebny do rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, a w efekcie i chorób sercowo-naczyniowych jest znacznie dłuższy. Sami autorzy powyższych publikacji wskazują, że przedłużenie czasu trwania badań być może skutkowałooby uzyskaniem wyników istotnych statystycznie [82].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych autorzy niniejszego raportu odnaleźli artykuły dotyczące związków markerów biochemicznych z powikłaniami ujawniającymi się po długim czasie (badania trwające 20 lat). Publikacje te opisują badania *United Kingdom prospective diabetes study* UKPDS prowadzone z udziałem nowozdiagnozowanych przypadków cukrzycy typu 2 w latach 1977 - 1997 na terenie Wielkiej Brytanii [83, 84, 85, 86]. W czasie trwania eksperymentu jak również w rok po jego zakończeniu nie uzyskano istotności statystycznej pomiędzy częstością występowania zawałów serca u pacjentów leczonych metodą konwencjonalną a u pacjentów poddanych terapii intensywnej. Uwagę zwraca fakt, iż 10 lat po zakończeniu próby klinicznej UKPDS odnotowano niższy odsetek zawałów serca ($p=0,01$) oraz śmierci z jakiegokolwiek przyczyny ($p=0,005$) wśród pacjentów leczonych metodą intensywną. Można zatem sądzić, iż negatywny wpływ hiperglikemii na powikłania sercowo-naczyniowe może być przesunięty w czasie nawet o dziesiątki lat.

W badaniu klinicznym EPIC-Norfolk również wykazano korelację między podwyższonym poziomem hemoglobiny glikowanej a śmiertelnością związaną z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u osób chorych na cukrzycę typu 2 oraz u osób zdrowych. W niniejszej próbie klinicznej wzięło udział 4662 mężczyzn w wieku 45–79 lat. Wykazano, że u osób chorych na cukrzycę śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz pozostałych powodów była wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi. Ryzyko było odpowiednio większe o 3,3; 4,2 oraz 2,2 razy ($p<0,001$), niezależnie od wieku i innych czynników ryzyka. Dodatkowo zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych punktów końcowych związane jest z podwyższonym poziomem HbA_{1c}. Najniższe ryzyko śmierci z różnych powodów występowało u osób z poziomem HbA_{1c} poniżej 5%. Wzrost poziomu HbA_{1c} o 1% związany był z 29% wzrostem ryzyka śmierci niezależnie od wieku, poziomu cholesterolu, ciśnienia krwi, wskaźnika masy ciała i nawyku palenia papierosów [87].

Zaprezentowane zalecenia WHO, EMA, ADA oraz PTD jak również przytoczone dowody naukowe pozwalają na sformułowane stwierdzenia, iż ocena wybranych do analizy punktów końcowych w postaci poziomu HbA_{1c} oraz FPG w pełni umożliwia wnioskowanie w procesie decyzyjnym o skuteczności klinicznej ocenianego leku.

W oparciu o wytyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w terapii doustnej cukrzycy typu 2 istotnymi klinicznie punktami końcowymi w ocenianej jednostce są m.in.:

- zgony;
- kontrola glikemiczna mierzona HbA_{1c} (hemoglobina glikowana);
- kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo);

5. METODYKA

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [6].

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

- (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
- (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
- (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w Rozdziale 4 niniejszego dokumentu.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;

- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
 6. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
 8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 9. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

5.2. Pytanie kliniczne

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie czy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon®).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*) złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*); NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*); *Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przeprowadzono w oparciu o strategię wyszukiwania publikacji w bazie *Pubmed*, a wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach: *Cochrane*, *PubMed* i *EMBASE* zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

[REDACTED]. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1). [REDACTED]

5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov> (dla ocenianej interwencji - Bydureon®)

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania badań z użyciem eksenatydu nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby [REDACTED] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej - [REDACTED]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej [REDACTED] na drodze konsensusu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.6. Ocena jakości danych

5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);

- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych, np. badań obserwacyjnych lub *cross-over*).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [4].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do analizy głównej zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);

- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

5.1. Analiza ilościowa

5.1.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego [REDACTED]

5.1.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika *OR* jest następująca:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ocenie skuteczności dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH).

5.1.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Metaanaliza statystyczna

5.2.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy

badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

5.2.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2, 7]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q , w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

5.2.3. Wybór modelu oceny efektu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[Redacted text block]

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

[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]

6.2.1. Skuteczność kliniczna

[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 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 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 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 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 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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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 block]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

6.3.6. Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[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 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 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 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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.1.1.3. Charakterystyka interwencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[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]

7.1.2. Skuteczność kliniczna

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

7.1.3. Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[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 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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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]

[Large 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[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 text block]

7.2.3. Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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 text]

[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 text]

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

[Redacted text]

7.2.4. Bezpieczeństwo

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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 text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	<p>[Redacted text]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted text]</p>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4. Charakterystyka interwencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.5. Skuteczność kliniczna

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

8.6. Bezpieczeństwo

[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 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 text]

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

[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]

Hipoglikemie ciężka definiowano jako albo jakiegokolwiek epizod hipoglikemii do utraty przytomności z szybką poprawą stanu chorego po podaniu glukozy lub albo potwierdzoną hipoglikemię (stężenie w surowicy < mmol/l) wymaga pomocy osób trzecich z powodu ciężkiego upośledzenia świadomości lub zachowania

[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 text block consisting of multiple horizontal black bars]

[redacted]

9.4. Charakterystyka interwencji

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

9.5. Skuteczność kliniczna

[redacted]

[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 text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[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 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 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]	[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]	[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]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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 text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 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 text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.4. Charakterystyka interwencji

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.5. Skuteczność kliniczna

[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]

[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 text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

10.6. Bezpieczeństwo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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 text]

[Redacted text]

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

[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 text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1. Cel

11.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowania preparatu Bydureon® (eksenatyd) [REDACTED]

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [2] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: *European Medicines Agency* [3], *Food and Drug Administration* [4] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [5].

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM [1] przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Bydureon® [7].

Na pełną ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji składają się również: raporty o zdarzeniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) oraz wyniki badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej jednakże raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Bydureon® u pacjentów z cukrzycą typu 2 w długim okresie obserwacji. Wyniki ww. prób klinicznych zostały omówione w niniejszym rozdziale.

11.2.1. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Bydureon® [7] dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych, które pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W ChPL przedstawiono opis wybranych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 1\%$ w trakcie trwania 5 badań klinicznych dla produktu Bydureon® (2 kontrolowane placebo, pozostałe

dotyczyły porównania z Byetta, sitagliptyną i pioglitazonem oraz insuliną glargine). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo tabela zawiera zdarzenia z raportów spontanicznych, których nie obserwowano w trakcie badań klinicznych (częstość występowania nieznana), lub które odnotowano w trakcie analizowanych badań.

Tabela 137.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Bydureon®, raportowane w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem ocenianej interwencji oraz pochodzące z raportów spontanicznych [7]

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania					
		b. często	często	niezbyt często	rzadko	b. rzadko	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna						+ ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	+					
	zmniejszenie apetytu		+				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		+				
	zawroty głowy		+				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	nudności	+					
	wymioty	+					
	biegunka	+					
	niestrawność		+				
	ból brzucha		+				
	refluks żołądkowo-przełykowy		+				
	rozdęcie brzucha		+				
	odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu		+				
	zaparcia	+					
	wzdęcia z oddawaniem wiatrów		+				
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	wysypka plamkowa lub grudkowa						+ ¹
	świąd i/lub pokrzywka			+			
	obrzęk angioneurotyczny						+ ¹
Zaburzenia ogólnoustrojowe i stany w miejscu	świąd w miejscu wstrzyknięcia	+					
	osłabienie		+				

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs 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 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

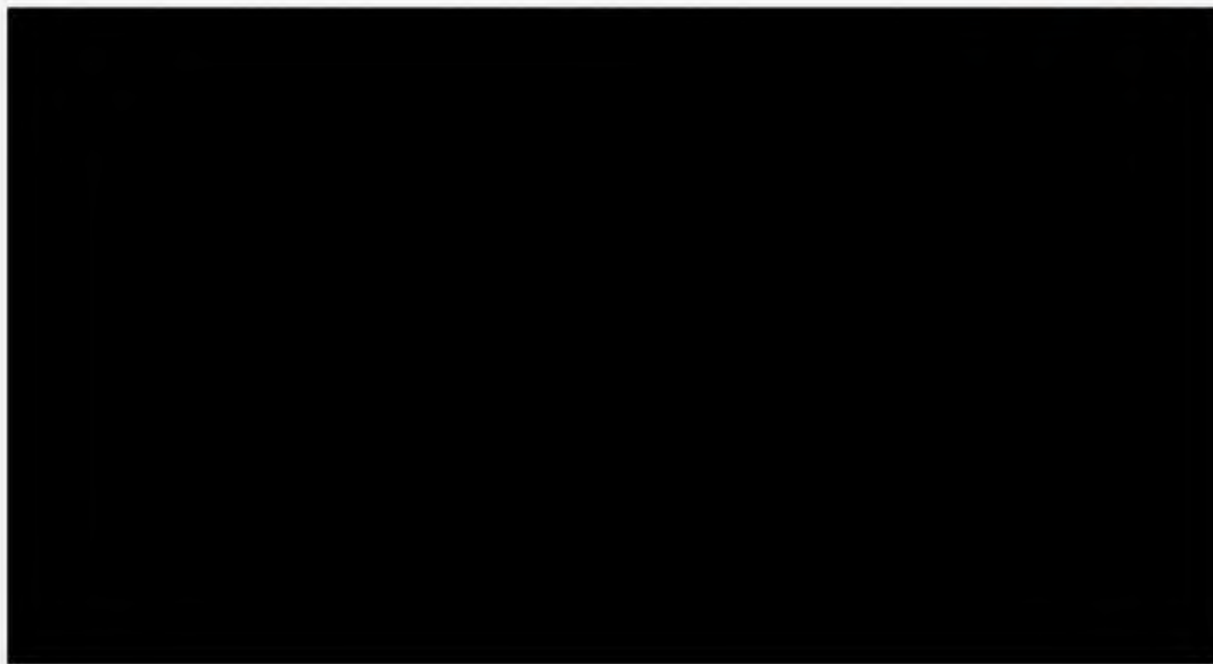
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

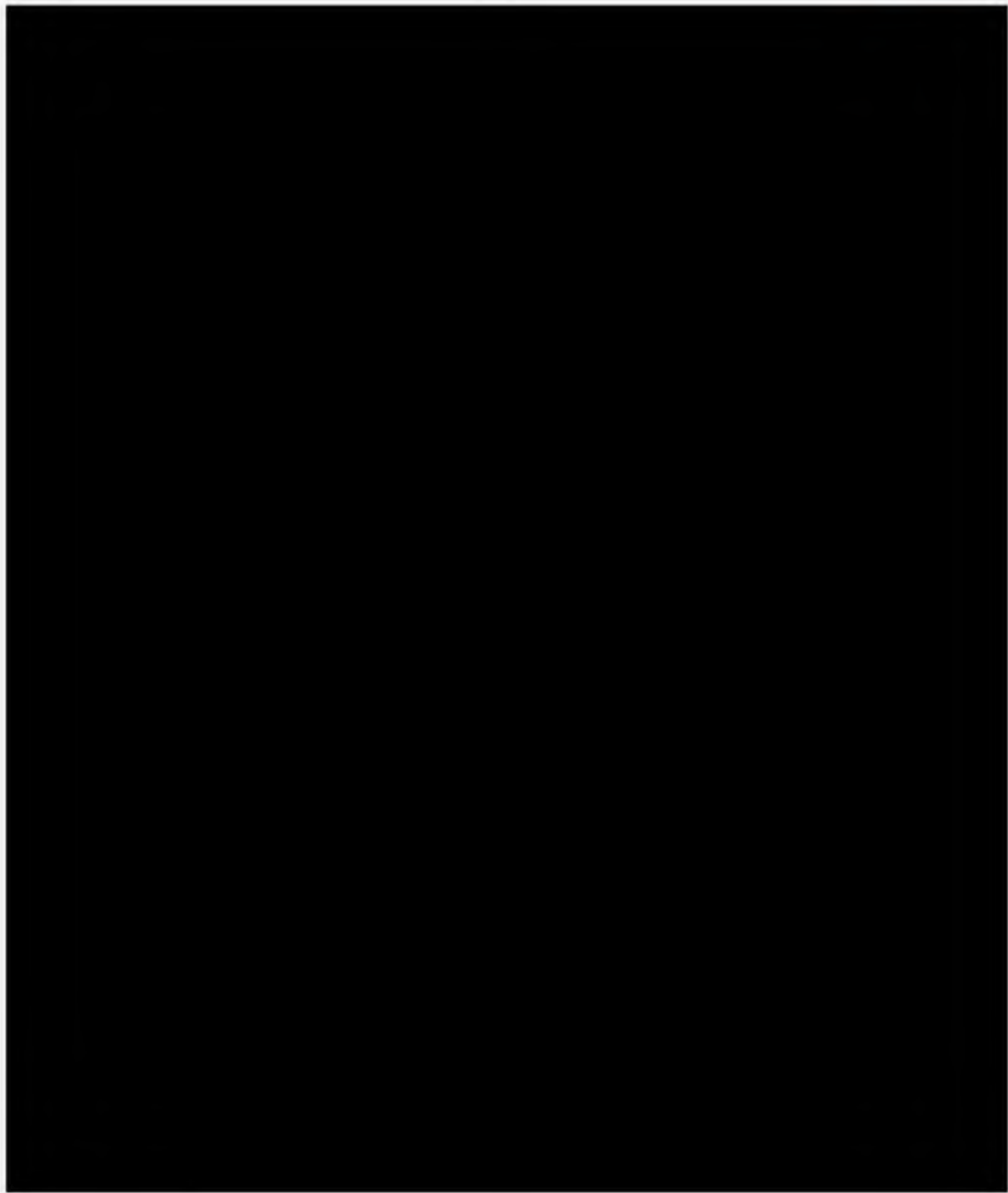
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

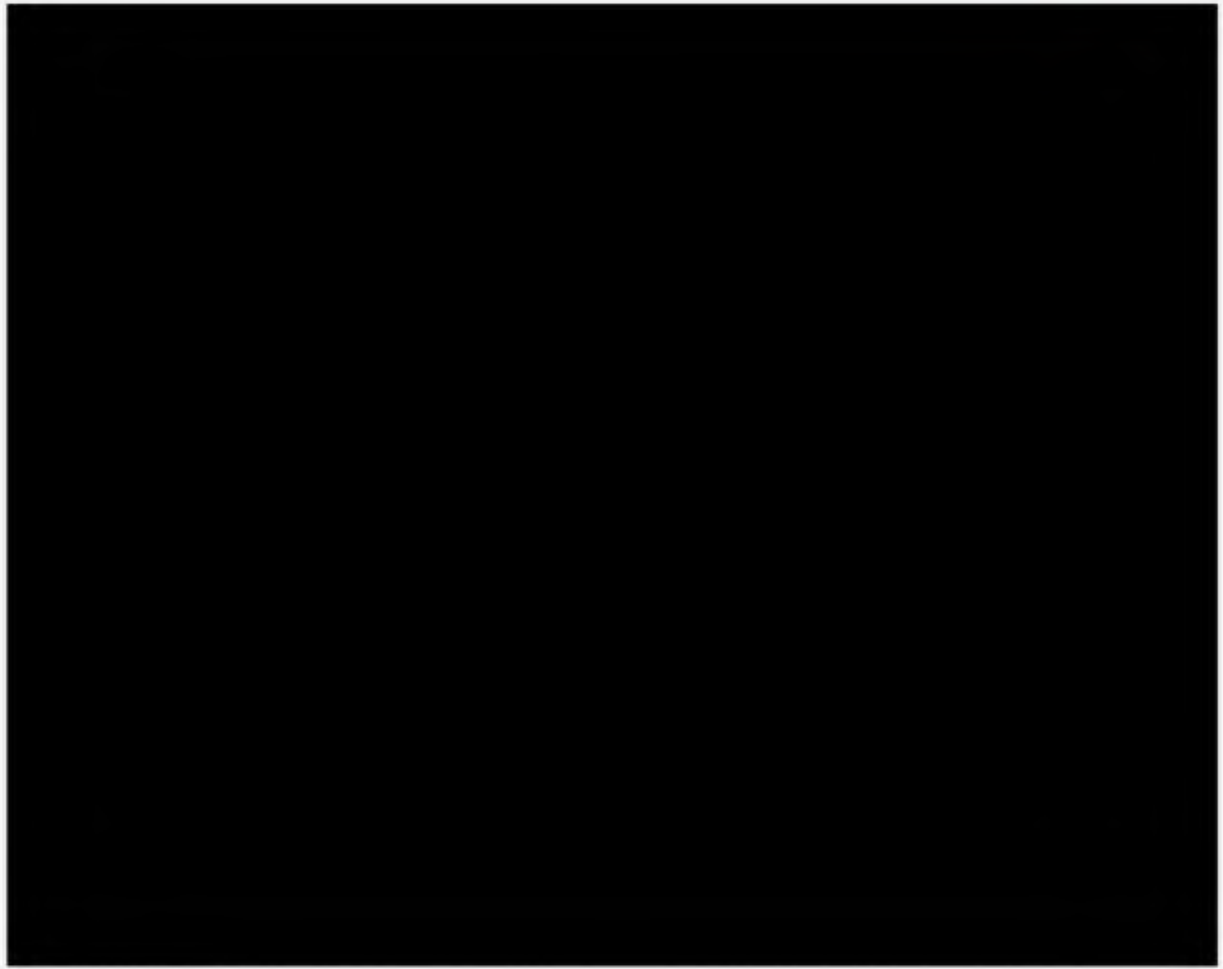
[Redacted text block]

okresu obserwacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

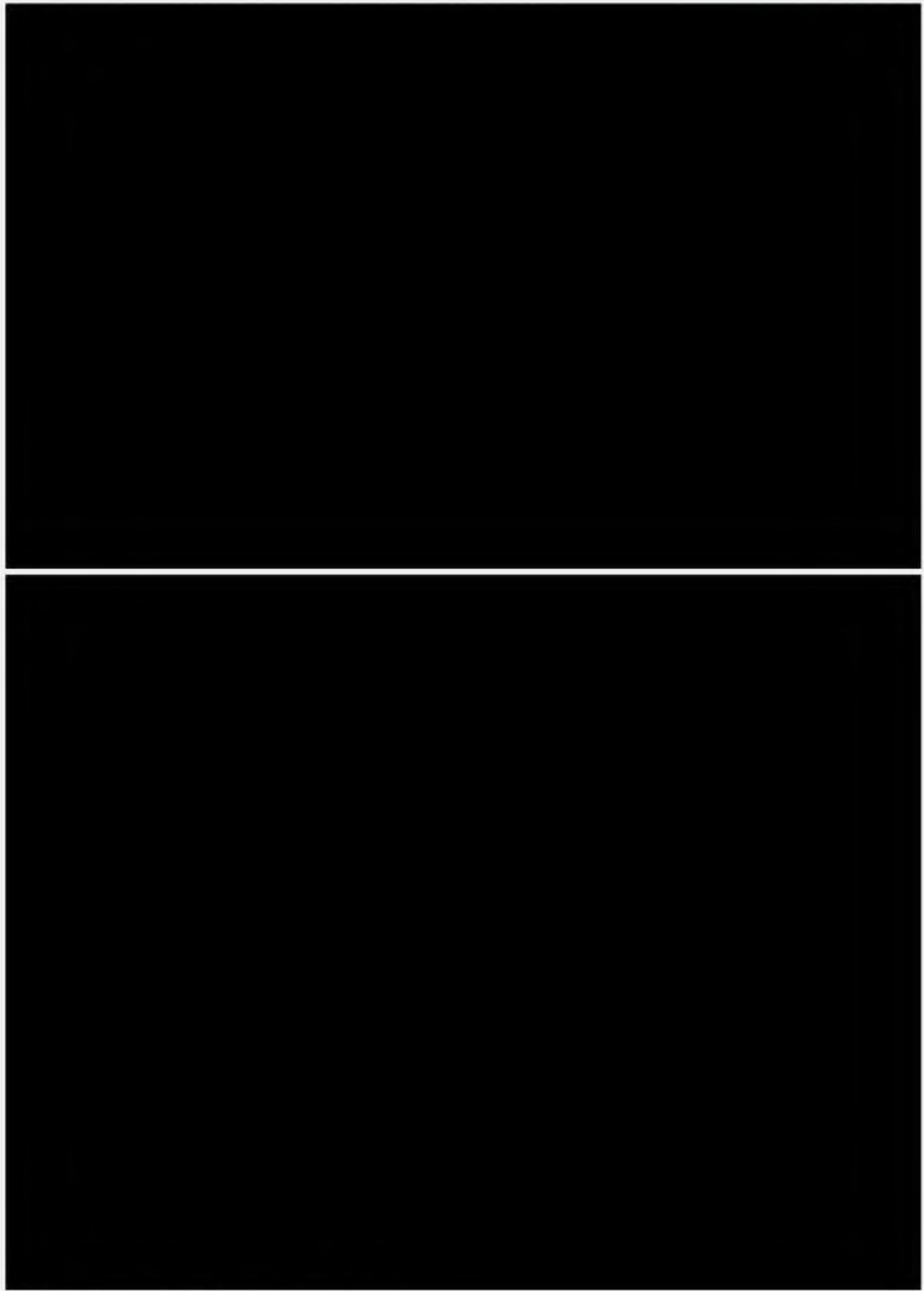




[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



^Obliczone metoda M-H z korektą pól zerowych

[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]

[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]



13. WNIOSKI

[Redacted text block containing the main body of the conclusions section]

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

[Redacted content]

[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 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]

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

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

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

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

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

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

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]
[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 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 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 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 text block]

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

	[Redacted Content]	
	[Redacted Content]	
	[Redacted Content]	

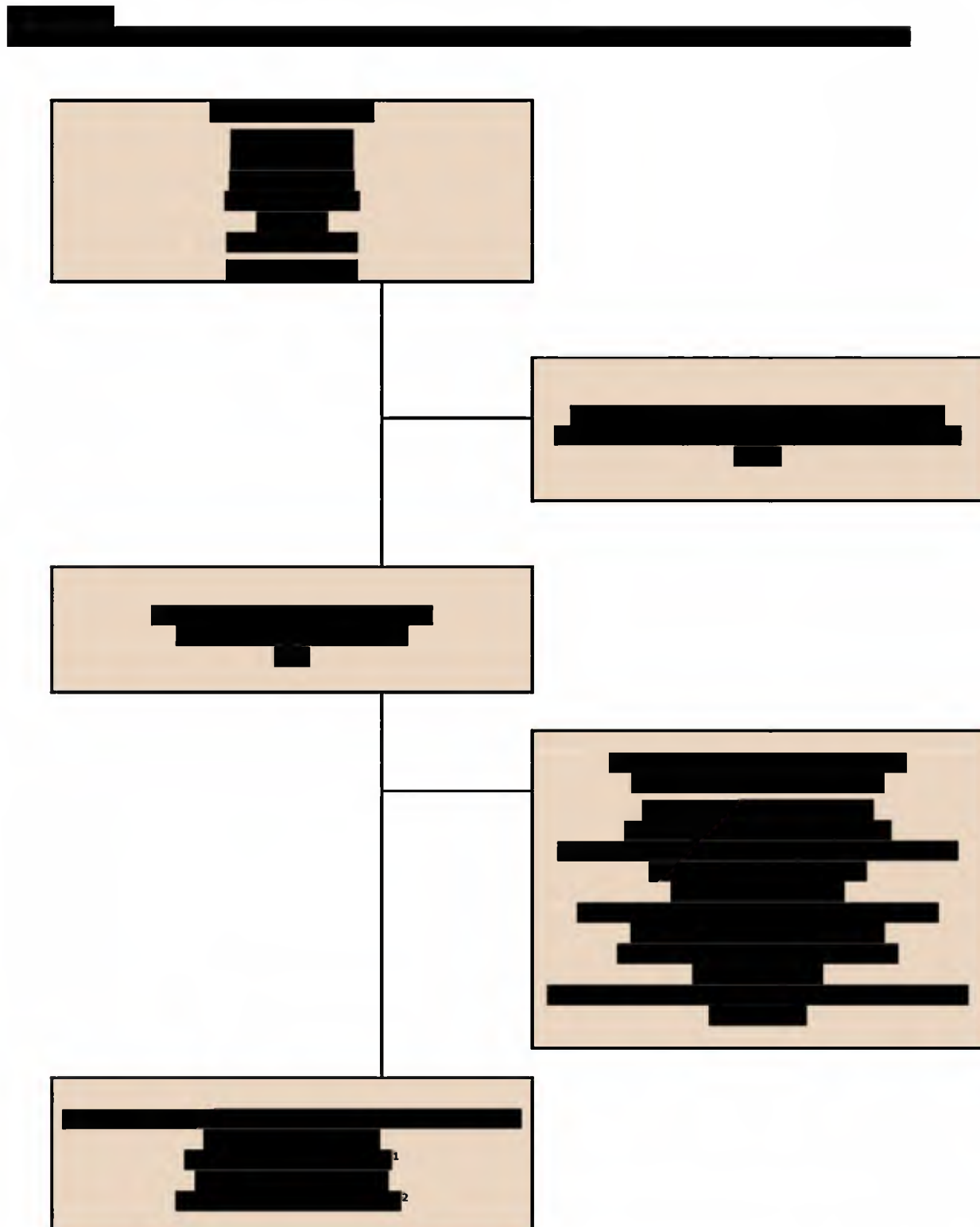
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

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

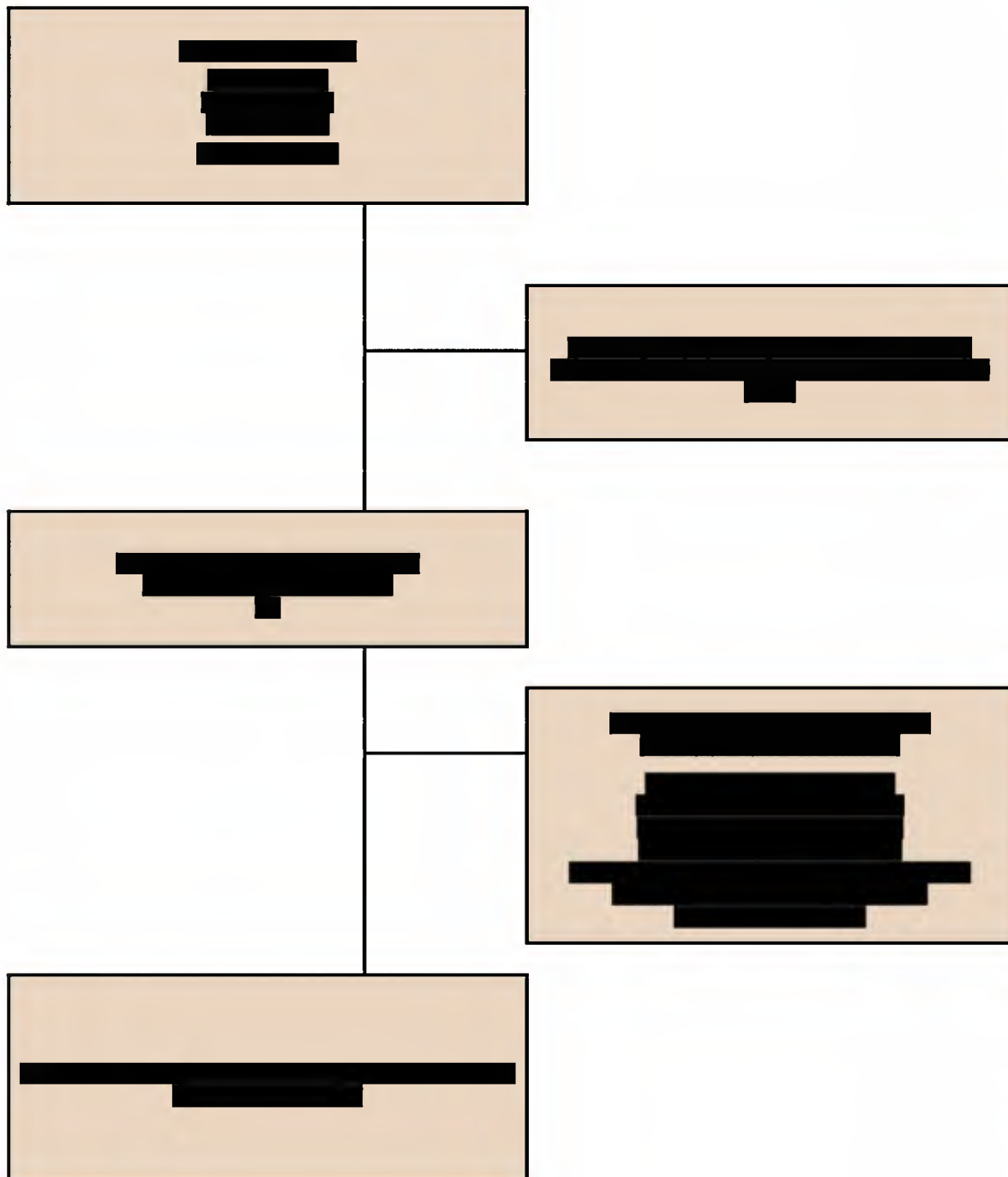
[REDACTED]

16.6. Diagram wyszukiwania publikacji

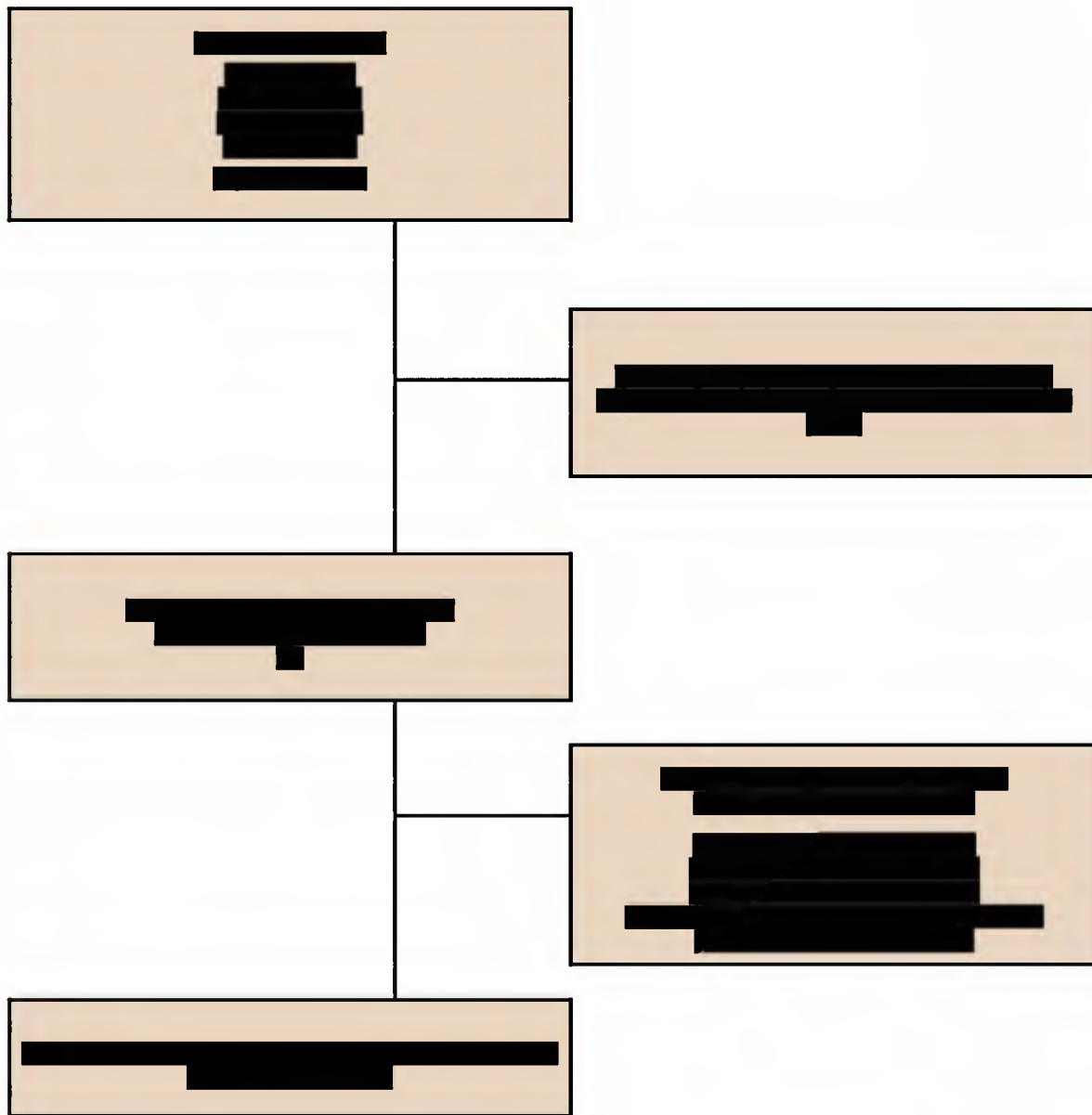


1 [redacted]
2 [redacted]

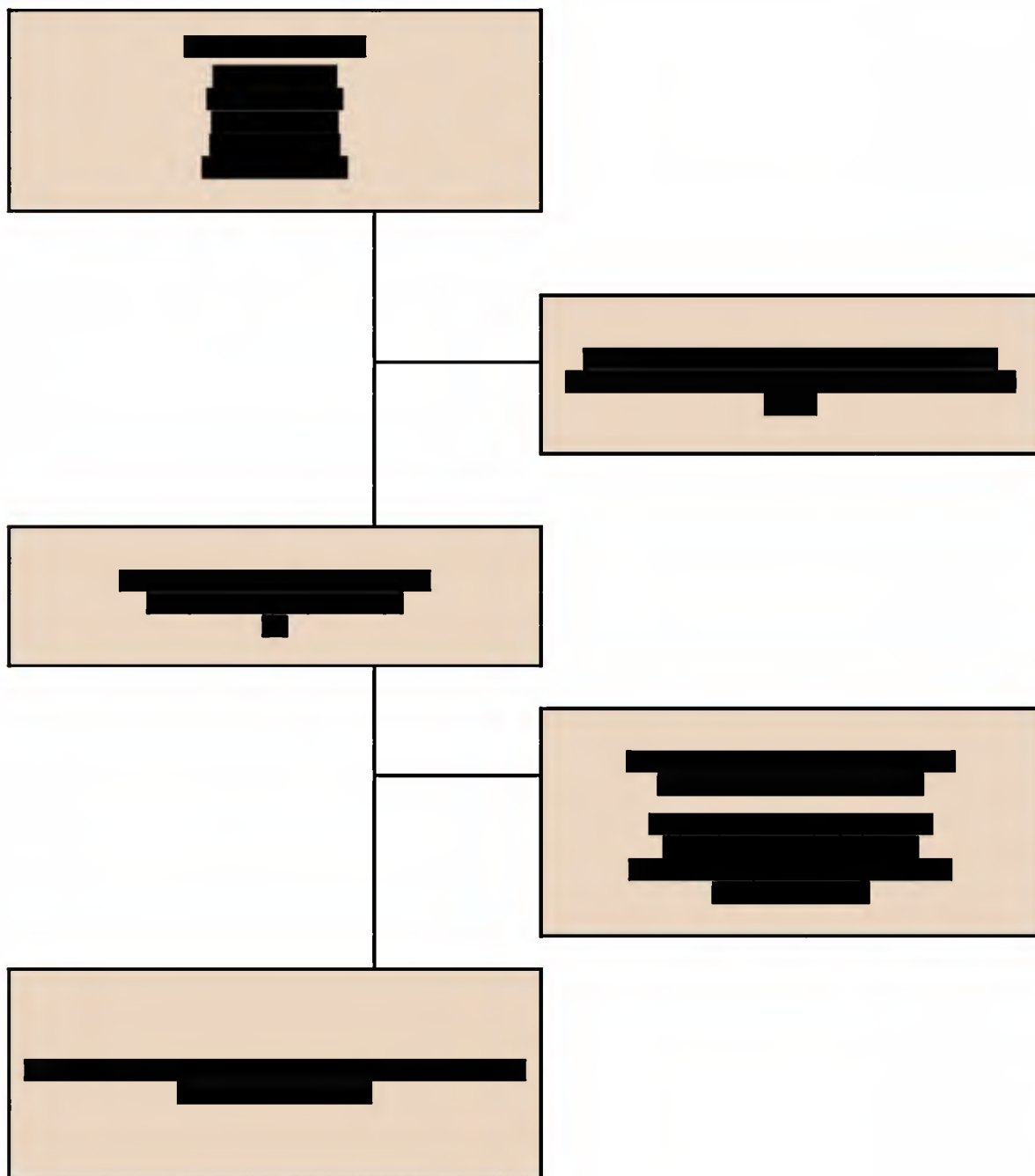
[Redacted text]



[redacted]



[Redacted text]



16.7. Opis skali Jadad

Tabela 166.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentek z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
Łącznie	5

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

16.8. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Kryteria włączenia:					
Kryteria wykluczenia:					
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru	Końcowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
				średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	

17. PIŚMIENNICTWO

[Redacted text block containing multiple paragraphs of references]

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

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

18. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmiany czynnościowe i morfologiczne u osób chorych na cukrzycę [20].....	32
Tabela 2. Dodatkowe badania laboratoryjne w diagnostyce cukrzycy typu 2 [6, 20].....	34
Tabela 3. Leki przeciw cukrzycowe stosowane przed rozpoczęciem insulinoaterapii [7].....	38
Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Bydureon®	49
[Redacted]	
[Redacted]	51
[Redacted]	52
[Redacted]	
[Redacted]	55
[Redacted]	58
[Redacted]	
[Redacted]	62
[Redacted]	69
[Redacted]	
[Redacted]	88
[Redacted]	
[Redacted]	88
[Redacted]	
[Redacted]	89
[Redacted]	
[Redacted]	89
[Redacted]	90
[Redacted]	
[Redacted]	91
[Redacted]	
[Redacted]	92
[Redacted]	94
[Redacted]	
[Redacted]	95
[Redacted]	96
[Redacted]	
[Redacted]	97
[Redacted]	
[Redacted]	99
[Redacted]	
[Redacted]	100
[Redacted]	
[Redacted]	101
[Redacted]	
[Redacted]	101

[Redacted]	
[Redacted]	102
[Redacted]	102
[Redacted]	103
[Redacted]	104
[Redacted]	106
[Redacted]	106
[Redacted]	107
[Redacted]	107
[Redacted]	107
[Redacted]	107
[Redacted]	108
[Redacted]	108
[Redacted]	109
[Redacted]	109
[Redacted]	111
[Redacted]	112
[Redacted]	113
[Redacted]	114
[Redacted]	115
[Redacted]	117
[Redacted]	118
[Redacted]	119

[Redacted]	121
[Redacted]	122
[Redacted]	123
[Redacted]	126
[Redacted]	127
[Redacted]	127
[Redacted]	129
[Redacted]	130
[Redacted]	132
[Redacted]	133
[Redacted]	133
[Redacted]	134
[Redacted]	134
[Redacted]	135
[Redacted]	135
[Redacted]	136
[Redacted]	138
[Redacted]	139
[Redacted]	140
[Redacted]	141

[Redacted]	
[Redacted]142
[Redacted]143
[Redacted]	
[Redacted]144
[Redacted]144
[Redacted]145
[Redacted]146
[Redacted]147
[Redacted]148
[Redacted]149
[Redacted]149
[Redacted]150
[Redacted]150
[Redacted]151
[Redacted]151
[Redacted]152
[Redacted]153
[Redacted]155
[Redacted]156
[Redacted]157
[Redacted]158
[Redacted]159
[Redacted]	..160
[Redacted]	..160
[Redacted]160
[Redacted]	..161
[Redacted]161

[Redacted]	
[Redacted]	..162
[Redacted]162
[Redacted]	
[Redacted]162
[Redacted]	
[Redacted]163
[Redacted]	
[Redacted]164
[Redacted]	
[Redacted]165
[Redacted]	
[Redacted]165
[Redacted]	
[Redacted]166
[Redacted]	
[Redacted]167
[Redacted]	
[Redacted]167
[Redacted]	
[Redacted]168
[Redacted]	
[Redacted]168
[Redacted]	
[Redacted]169
[Redacted]	
[Redacted]170
[Redacted]	
[Redacted]170
[Redacted]	
[Redacted]170
[Redacted]	
[Redacted]171
[Redacted]	
[Redacted]172
[Redacted]	
[Redacted]173
[Redacted]	
[Redacted]174
[Redacted]	
[Redacted]174
[Redacted]	
[Redacted]174
[Redacted]	
[Redacted]175
[Redacted]	
[Redacted]176

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	177
[Redacted]	178
[Redacted]	179
[Redacted]	180
[Redacted]	181
[Redacted]	182
[Redacted]	183
[Redacted]	184
[Redacted]	184
[Redacted]	185
[Redacted]	185
[Redacted]	186
[Redacted]	187
[Redacted]	187
[Redacted]	188
[Redacted]	188
[Redacted]	188
[Redacted]	189
[Redacted]	189
[Redacted]	191
Tabela 137. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Bydureon®, raportowane w	
kluczowych badaniach klinicznych z użyciem ocenianej interwencji oraz pochodzące z	
raportów spontanicznych [7].	194
[Redacted]	
[Redacted]	198
[Redacted]	
[Redacted]	202

[Redacted]	205
[Redacted]	206
[Redacted]	242
[Redacted]	251
[Redacted]	253
[Redacted]	254
[Redacted]	255
[Redacted]	256
[Redacted]	257
[Redacted]	258
[Redacted]	259
[Redacted]	260
[Redacted]	261
[Redacted]	262
[Redacted]	263
[Redacted]	263
[Redacted]	264
[Redacted]	266
[Redacted]	267
[Redacted]	269
[Redacted]	271
[Redacted]	272
[Redacted]	274
[Redacted]	277
[Redacted]	277
[Redacted]	278
Tabela 166. Opis skali Jadad	283
[Redacted]	284
[Redacted]	284
[Redacted]	285
[Redacted]	285
[Redacted]	286

.....	286
.....	287

19. SPIS WYKRESÓW

[Redacted]	95
[Redacted]	98
[Redacted]	99
[Redacted]	116
[Redacted]	117
[Redacted]	120
[Redacted]	121
[Redacted]	124
[Redacted]	125
[Redacted]	126
[Redacted]	279
[Redacted]	280
[Redacted]	281
[Redacted]	282

20. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [7].....	41
---	----