

**Liraglutyd (Victoza®)
w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą
typu 2**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
czerwiec 2013

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	8
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy	11
2 Populacja (P)	12
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	12
2.2 Klasyfikacja	12
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	13
2.4 Objawy	14
2.5 Epidemiologia	16
█ █	24
2.6 Historia naturalna	30
2.7 Rokowanie.....	31
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka	32
2.9 Leczenie.....	33
2.9.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2013).....	34
2.9.2 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2012).....	37
2.9.3 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012)	40
2.9.4 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE) 43	
2.9.5 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2013).....	46
2.9.6 Podsumowanie	48
2.9.7 Specyficzne rekomendacje dla liraglutylu	50
3 Oceniana interwencja (I)	53
3.1 Dane produktu	53
3.2 Mechanizm działania.....	53
3.3 Zarejestrowane wskazania	54
3.4 Dawkowanie i sposób podania.....	54
3.5 Przeciwwskazania	55

3.6 Działania niepożądane.....	55
4 Interwencje alternatywne – komparatory (C).....	63
■ [redacted].....	76
■ [redacted].....	76
■ [redacted].....	77
■ [redacted].....	77
■ [redacted].....	77
■ [redacted].....	77
■ [redacted].....	78
■ [redacted].....	79
■ [redacted].....	79
■ [redacted].....	79
■ [redacted].....	80
■ [redacted].....	80
■ [redacted].....	82
■ [redacted].....	84
■ [redacted].....	84
■ [redacted].....	86
■ [redacted].....	86
■ [redacted].....	86
■ [redacted].....	86
■ [redacted].....	86
■ [redacted].....	86
■ [redacted].....	87
■ [redacted].....	87
■ [redacted].....	87
■ [redacted].....	87
■ [redacted].....	90
■ [redacted].....	92
■ [redacted].....	93
■ [redacted].....	95
■ [redacted].....	96
■ [redacted].....	99
■ [redacted].....	99

██████████ ██████████	99
██████████ ██████████	99
██████████ ██████████	99
██████████ ██████████	99
██████████ ██████████	100
██████████ ██████████	100
██████████ ██████████	100
█ ██████████	102
█ ██████████	104
█ ██████████	107
██████████	111
██████████	113
██████████	114

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
DET	insulina detemir
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
■	■
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
LIR	liraglutyd
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, com-</i>

parison, outcome)

PPAR γ	receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SM	pochodne sulfonylomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TZD	tiazolidynodiony
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

liraglutyd, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych liraglutylu (Victoza®, LIR, Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania liraglutylu w cukrzycy typu 2:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego na świecie (zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 r., wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej z 2012 r., Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą z 2012 r., zalecenia Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej z 2013 roku, zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji europejskich i światowych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego.

2 Populacja (P)

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i niewydolność różnych narządów.^{1,2}

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z otyłością, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg WHO).¹ U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. Chorzy są mało wrażliwi na działanie insuliny (insulinooporność). Zwykle w początkowej fazie choroby insulina jest wydzielana w większej ilości, ale niewystarczająco wobec zwiększonych insulinoopornością potrzeb organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie spada wskutek zniszczenia nadmiernie obciążonych komórek β wysepek Langerhansa.

2.2 Klasyfikacja

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 :

- E10 - Cukrzyca insulinozależna,
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna,
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma 2 podstawowe założenia:³

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.⁴

Typy cukrzycy według przyczyn zgodnie z klasyfikacją ADA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg World Health Organization i American Diabetes Association.^{5,6}

Typ cukrzycy
cukrzyca typu 1 (zniszczenie komórek β trzustki zwykle prowadzące do całkowitego braku insuliny): <ul style="list-style-type: none">• wywołana procesem immunologicznym• idiopatyczna
cukrzyca typu 2 (od głównie insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny do głównie defektu wydzielania z insulinoopornością)
inne typy cukrzycy: <ul style="list-style-type: none">• defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β• defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny• choroby trzustki• choroby układu dokrewnego• wywołane lekami• choroby infekcyjne• rzadkie formy o podłożu immunologicznym• inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą
cukrzyca ciążowa

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego pobudzania układu odpornościowego i w efekcie do zniszczenia komórek β wysp trzustkowych, co prowadzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny. Wśród czynników wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu 1, oprócz predyspozycji uwarunkowanej genetycznie, wymienia się między innymi przebyte zakażenia wirusowe (*Coxsackie*, CMV, świnka, różyczka i in.), dietę (wczesne karmienie w okresie niemowlęcym białkiem mleka krowiego), ekspozycję na toksyny β -komórkowe, stres. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy. Patogeneza cukrzycy typu 2 pozostaje nadal w znacznej mierze niejasna. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynni-

kami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność.^{3,7,4}

2.4 Objawy

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Do najbardziej charakterystycznych objawów cukrzycy należą:³

- poliuria (wielomocz),
- polidypsja (wzmoczone pragnienie),
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii),
- chudnięcie (oraz uczucie ciągłego głodu; rzadziej).

Objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa.³ Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 zebrano w poniższej tabeli.

W cukrzycy typu 2 hiperglikemia zwykle nie jest na tyle nasiloną, by wywołać pełen zestaw tych objawów. Mimo to u chorych mogą się już rozwijać powikłania cukrzycy. W 85% przypadków cukrzycy typu 2 występuje otyłość, najczęściej typu brzusznego.³

Cukrzyca typu 1 ujawnia się zazwyczaj gwałtownie. Rozpoznanie następuje na podstawie klasycznych objawów, wśród których wymienia się: zwiększone pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, spadek masy ciała, ogólne osłabienie oraz kwasica ketonowa. Po rozpoczęciu leczenia insuliną objawy z reguły ustępują i można zmniejszyć dawkę insuliny. Poprawa ta jest jednak zazwyczaj przejściowa. Po tym okresie może nastąpić pogorszenie, co w konsekwencji oznacza konieczność zwiększenia dawki insuliny.⁴

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Pierwszym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.⁴

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześnie wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzycy mogą towarzyszyć

zmiany skórne, zaburzenia ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu.⁴

Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.⁸

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
wiek pacjenta w chwili wykrycia	<20 lat	>40 lat
dynamika powstawania objawów	szybka	powolna
grupy etniczne	częściej u rasy kaukaskiej	u większości ras
płeć	porównywalnie	częściej u kobiet
wielomocz	bardzo często	rzadko lub wcale
nadmierne pragnienia	bardzo często	rzadko, w małym nasileniu lub wcale
nadmierne łaknienie	często	dość często
ciężar ciała	niedobór	otyłość
ketonuria, kwasica ketonowa	często	rzadko
hepatomegalia (stłuszczenie)	dość często	często
bakteryjne zmiany skórne	rzadko	dość często
grzybica skóry i/lub błon śluzowych	rzadko	dość często
stężenie insuliny w surowicy krwi	niskie, do wartości zerowych	prawidłowe, wysokie, niskie
rozpoznanie	hiperglikemia na czczo i po posiłku	test tolerancji glukozy
leczenie	insulinoterapia	doustne leki hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dieta	nieskuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Powikłania^{4,9}

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową.

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.³

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<ul style="list-style-type: none"> • kwasica i śpiączka ketonowa • zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny • kwasica mleczanowa • hipoglikemia polekowa 	<ul style="list-style-type: none"> powikłania oczne - retinopatia cukrzycowa i inne nefropatia cukrzycowa neuropatia cukrzycowa zespół stopy cukrzycowej powikłania makroangiopatyczne zmiany skórne zmiany stawowe zmiany kostne zaburzenia psychologiczne i psychiczne

2.5 Epidemiologia

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę; miliony chorych umiera też z powodu jej powikłań.¹²

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. *International Diabetes Federation*, IDF) oszacowała, że na świecie występuje 371 mln osób z cukrzycą, z czego około połowy stanowią kobiety.¹⁰ Częstość występowania cukrzycy jest największa w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszych wiekach.³ W Unii Europejskiej chorobowość cukrzycy oblicza się na poziomie 8,6% populacji między 20., a 79. rokiem życia.¹¹ Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca rozpoznana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nierozpoznana.³ W Europie 21,2 mln osób nie wie o swojej chorobie (38,6%).¹¹

Epidemia cukrzycy dotyka w szczególności krajów rozwiniętych i rozwijających się, co wiąże się ze zmianami społecznymi charakteryzującymi te państwa – powiększaniem się populacji miejskiej, zmniejszeniem aktywności fizycznej, starzeniem się społeczeństw i przede wszystkim otyłością. W krajach rozwiniętych większość chorych na cukrzycę stanowią osoby w wieku emerytalnym, podczas gdy w krajach rozwijających się osoby w wieku 35-64 lat.¹²

Zgodnie z danymi IDF w 2012 r. na świecie zmarło 4,8 mln chorych na cukrzycę, a główną przyczynę zgonu stanowiły choroby układu krążenia (50-80%). Zgodnie z prognozą WHO cukrzyca i jej powikłania w 2030 r. będą siódmą przyczyną śmierci na świecie, a liczba zgonów z powodu cukrzycy lub powikłań cukrzycy wzrośnie o ponad 50% w ciągu kolejnych 10 lat oraz o 2/3 w okresie 2008-2030. Według WHO i IDF 80% zgonów w wyniku cukrzycy ma miejsce w krajach o niskim lub średnim dochodzie narodowym. Według IDF połowa zgonów na świecie z powodu cukrzycy dotyczy osób poniżej 60 r.ż.^{12,11}

Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ok. 200. Cukrzyca typu 2 występuje najczęściej po 30 r.ż., a zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza.³

Szacowana liczba chorych na cukrzycę w Polsce wynosi od 2 do 2,5 mln osób (ponad 2 mln osób z cukrzycą typu 2), z czego u blisko połowy choroba nie została zdiagnozowana. Według IDF w Polsce na cukrzycę choruje obecnie 3,1 mln osób w wieku 20-79 lat (1,1 mln stanowi cukrzyca nierozpoznana), przy czym odsetek chorych w dorosłej populacji Polski wzrośnie z 10,6% w 2012 r. do około 12,2% w 2030 r., a liczba zachorowań w 2030 r. wyniesie 3,4 mln.¹¹

Przyjmując dane z badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Rudzie Śląskiej – tj. chorobowość na poziomie 5,56% (rozpoznana cukrzyca typ 1 i 2) oraz przy założeniu, że 90% chorych ma cukrzycą typu 2,^{12,13} liczbę chorych w Polsce z cukrzycą typu 2 można oszacować na blisko 2 mln chorych.¹⁴

Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 chorych na 100 000 osób (>75. r.ż.: >120 chorych na 100 000 osób), z czego 70% zgonów spowodowanych jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi.³ W 2012 r. z powodu cukrzycy w Polsce zmarło 30 252 osób.¹¹

Według IDF, Polska ma jeden z najwyższych odsetków występowania upośledzonej tolerancji glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*, IGT) spośród wszystkich krajów świata – 18,13% (5,3 mln przypadków), a częste występowanie IGT może przełożyć się na wysoką zapadalność na cukrzycę w przyszłości. W 2030 r. odsetek IGT wyniesie 19,5% (5,5 mln przypadków).¹¹

Wielu chorych w Polsce nie spełnia kryteriów wyrównania metabolicznego postulowanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) oraz regionalne i światowe organizacje naukowe. Konsekwencją tego są negatywne prognozy epidemiologiczne oraz

powszechne występowanie powikłań cukrzycy, głównie sercowo-naczyniowych, których koszty znacząco obciążają budżet ochrony zdrowia.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header]

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

[Redacted 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]

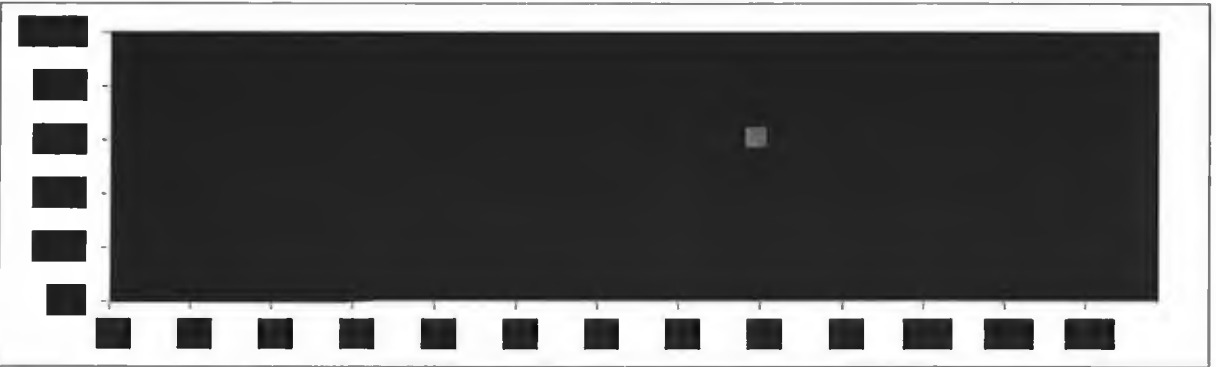
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

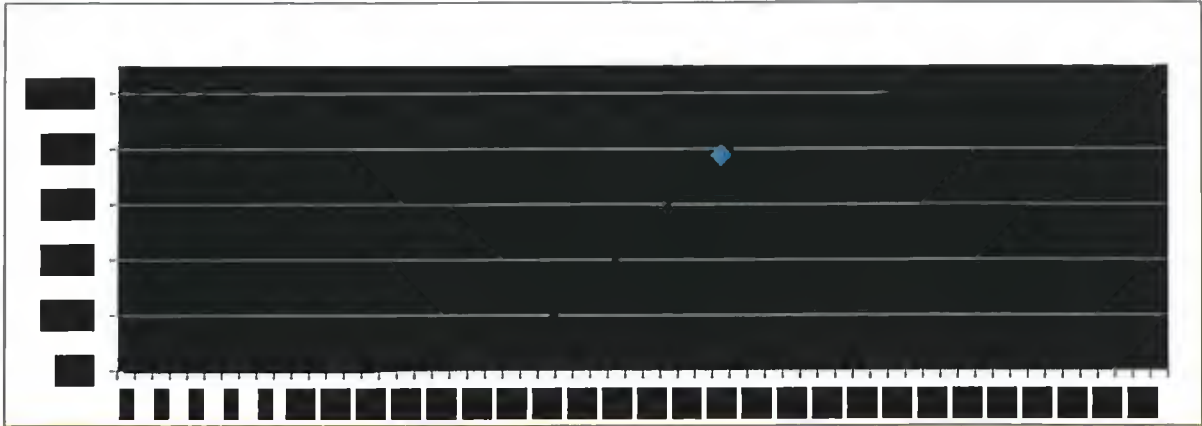
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

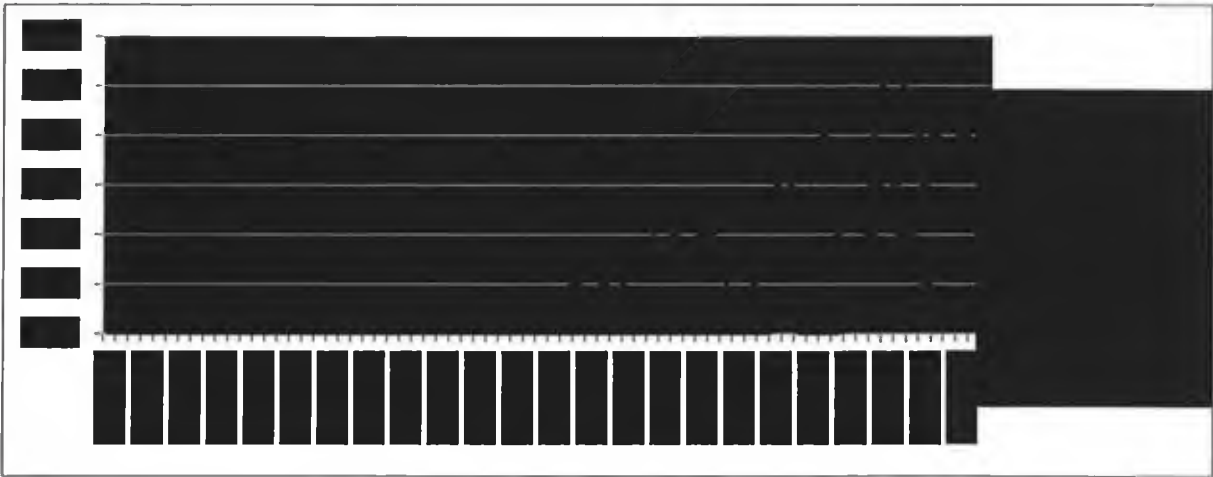
[Redacted]

[Redacted]

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

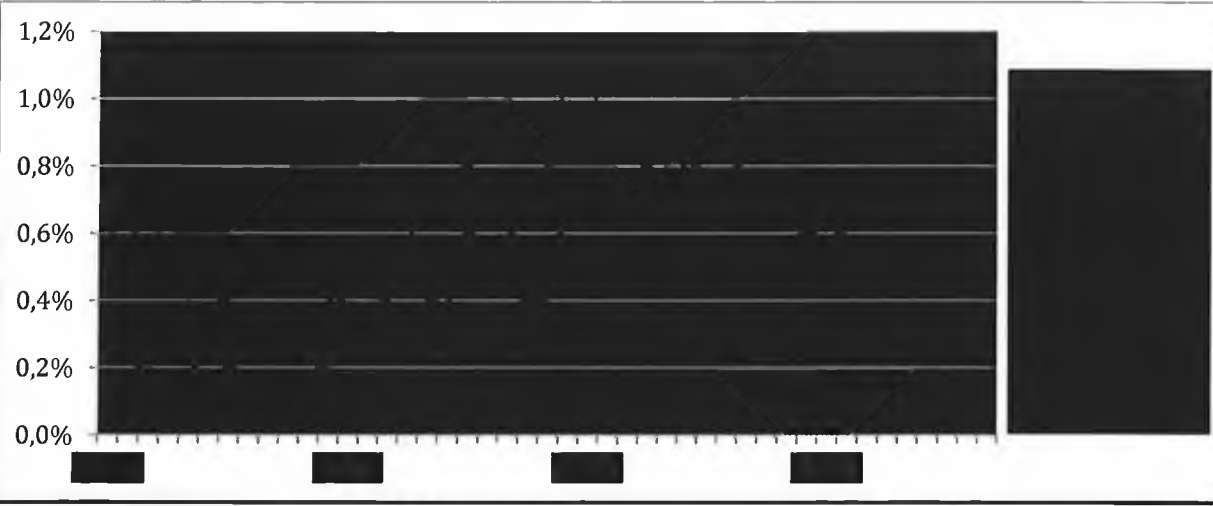
[Redacted text block]

[Redacted text block]

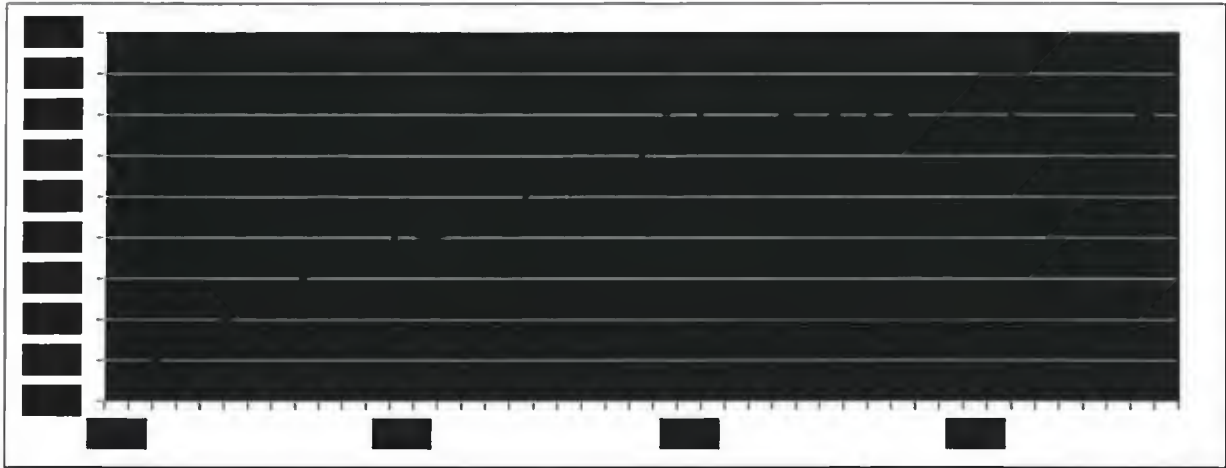


[Redacted text block]

[Redacted text block]

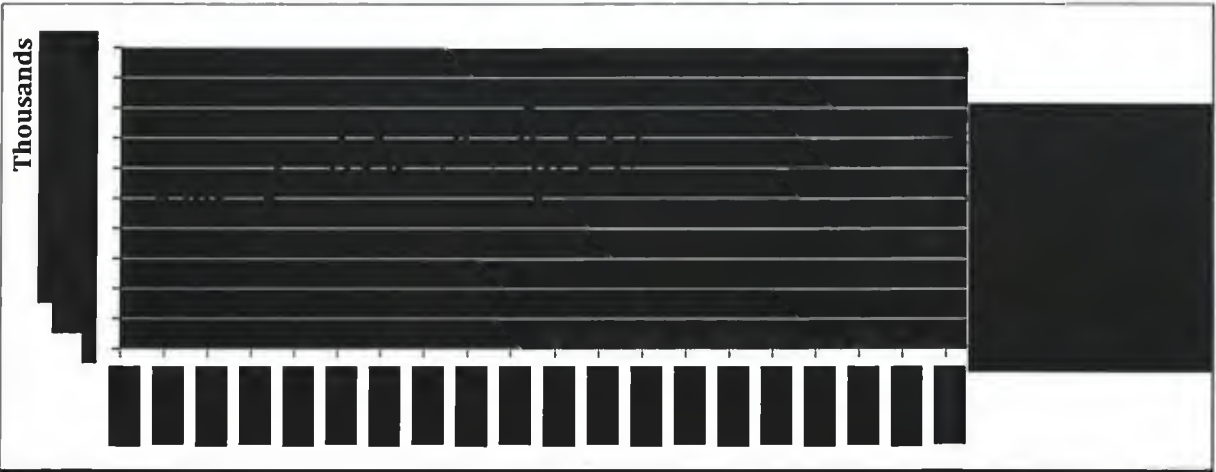


[Redacted text]



[Redacted 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]

choroby²⁰ - konieczność leczenia dializami lub przeszczepem nerki), włókien nerwowych (neuropatia cukrzycowa);³

- makroangiopatia (zmiany miażdżycowe naczyń o średniej i dużej średnicy) prowadząca do: choroby niedokrwiennej serca i zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i zespołu stopy cukrzycowej (mogącego prowadzić do amputacji);³ makroangiopatia prowadzi do zwiększonej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, które stanowią główną przyczynę zgonu u chorych na cukrzycę; ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.²¹

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:³

- kwasica i śpiączka ketonowa – może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%;
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%;
- kwasica i śpiączka mleczanowa – występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%;
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu 1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10–20 g glukozy;²² obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c}, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.²³ Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.

2.7 Rokowanie

Cukrzyca prowadzi do skrócenia długości życia i kalectwa spowodowanego powikłaniami cukrzycy. Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe.³ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.²⁴

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.²⁵

2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Opracowano na podstawie zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2012 r.²⁶

Podstawowym objawem cukrzycy jest podwyższenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Do objawów wskazujących na możliwość rozwoju cukrzycy należą:

- zmniejszenie masy ciała,
- wzmożone pragnienie,
- wielomocz,
- osłabienie i wzmożona senność,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów,
- zapalnych narządów moczowo-płciowych.

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ponieważ u ponad połowy chorych nie występują objawy hiperglikemii. Badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby powyżej 45. roku życia. Ponadto, niezależnie od wieku, badanie to należy wykonać co roku u osób z następujących grup ryzyka:

- z nadwagą lub otyłością [BMI \geq 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywnych fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała >4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym (\geq 140/90 mm Hg);
- z hiperlipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL <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.

Podjezrewając u chorego cukrzycę, należy wykonać następujące badania w osoczu krwi żyłnej:

- oznaczenie stężenia glukozy przygodnej w przypadku występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi \geq 200 mg/dl (\geq 11,1 mmol/l), wynik ten jest podstawą

do rozpoznania cukrzycy; jeśli <200 mg/dl, należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu/surowicy krwi żyłnej;

- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej <200 mg/dl należy 2-krotnie w kolejnych dniach oznaczyć glikemię na czczo; jeśli wyniesie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) – rozpoznaje się cukrzycę;
- doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) – jeśli jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także gdy istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy; cukrzycę rozpoznaje się w przypadku glikemii w 120. Minucie testu wg WHO ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.²⁶

2.9 Leczenie

Leczenie cukrzycy obejmuje:²⁶

- terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne i edukację chorego
- oraz terapię farmakologiczną (obniżanie hiperglikemii, jak również leczenie nadciśnienia, dyslipidemii i inne).

Terapia niefarmakologiczna

Istotne znaczenie w prewencji oraz leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy i poprawie ogólnego stanu zdrowia ma prawidłowe żywienie. Celem leczenia dietetycznego chorych na cukrzycę jest utrzymywanie:

- prawidłowego (bliskiego normy) stężenia glukozy w surowicy krwi, w celu prewencji powikłań cukrzycy;
- optymalnego stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy;
- optymalnych wartości ciśnienia tętniczego krwi w celu redukcji ryzyka chorób naczyń;
- oraz uzyskanie i utrzymywanie pożądanej masy ciała.

Redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego są, obok dobrej kontroli metabolicznej choroby, podstawowym zadaniem w cukrzycy typu 2.

Integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy jest również wysiłek fizyczny, który wpływa korzystnie na wrażliwość na insulinę i kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała.

U chorych z cukrzycą należy również zwalczać palenie tytoniu.

Edukacja jest stałym, integralnym i niezbędnym składnikiem postępowania terapeutycznego w cukrzycy w trakcie każdej wizyty lekarskiej. Ponadto powinna być realizowana w ustrukturuowany sposób, obejmując edukację w okresie rozpoczynania terapii, a następnie reedukację, na podstawie corocznej oceny potrzeb szkoleniowych pacjenta bądź na jego prośbę.

Edukacja polegająca na przekazywaniu informacji dotyczących zleconego leczenia i zalecanego postępowania powinna zostać uzupełniona o postępowanie psychologiczne ze względu na to iż niewłaściwe stosowanie się do zaleceń bardzo często jest związane z problemami psychologicznymi.

Terapia farmakologiczna

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych.

Chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną (algorytm wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii).

Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). Do metod farmakologicznych mających na celu obniżenie hiperglikemii należą: doustne leki przeciwcukrzycowe i agoniści receptora GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-1*) oraz insulinoterapia konieczna u chorych, którzy nie osiągają docelowego stężenia glukozy za pomocą innych opcji terapeutycznych. Leczenie cukrzycy typu 2 opiera się na stopniowej intensyfikacji leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2013) liraglutyd umiejscowiony jest w drugim z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.²⁶

Szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiono w rozdz. 2.9.1. Zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych w odniesieniu do leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 zestawiono w kolejnych rozdziałach. W rozdz. 2.9.6 znajduje się podsumowanie przedstawionych wytycznych w odniesieniu do umiejscowienia w nich liraglutylu, a w rozdz. 2.9.7 zebrano rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania liraglutylu w cukrzycy.

2.9.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2013)²⁶

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę PTD z 2013 r. obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego (patrz rozdz. 2.9) oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe – obejmuje

obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwpłytkowe itd.

Wytyczne PTD kładą nacisk na konieczność uwzględnienia w farmakoterapii cukrzycy dwóch mechanizmów patogenetycznych choroby tj. insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia). Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów (przedstawione na poniższej rycinie).

Etap I - monoterapia: lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina (MET); w przypadku chorych bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta dopuszcza się stosowanie pochodnej sulfonilomocznika (SM). W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii; preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek).

Etap II – terapia doustna skojarzona: obejmuje dwie opcje terapeutyczne:

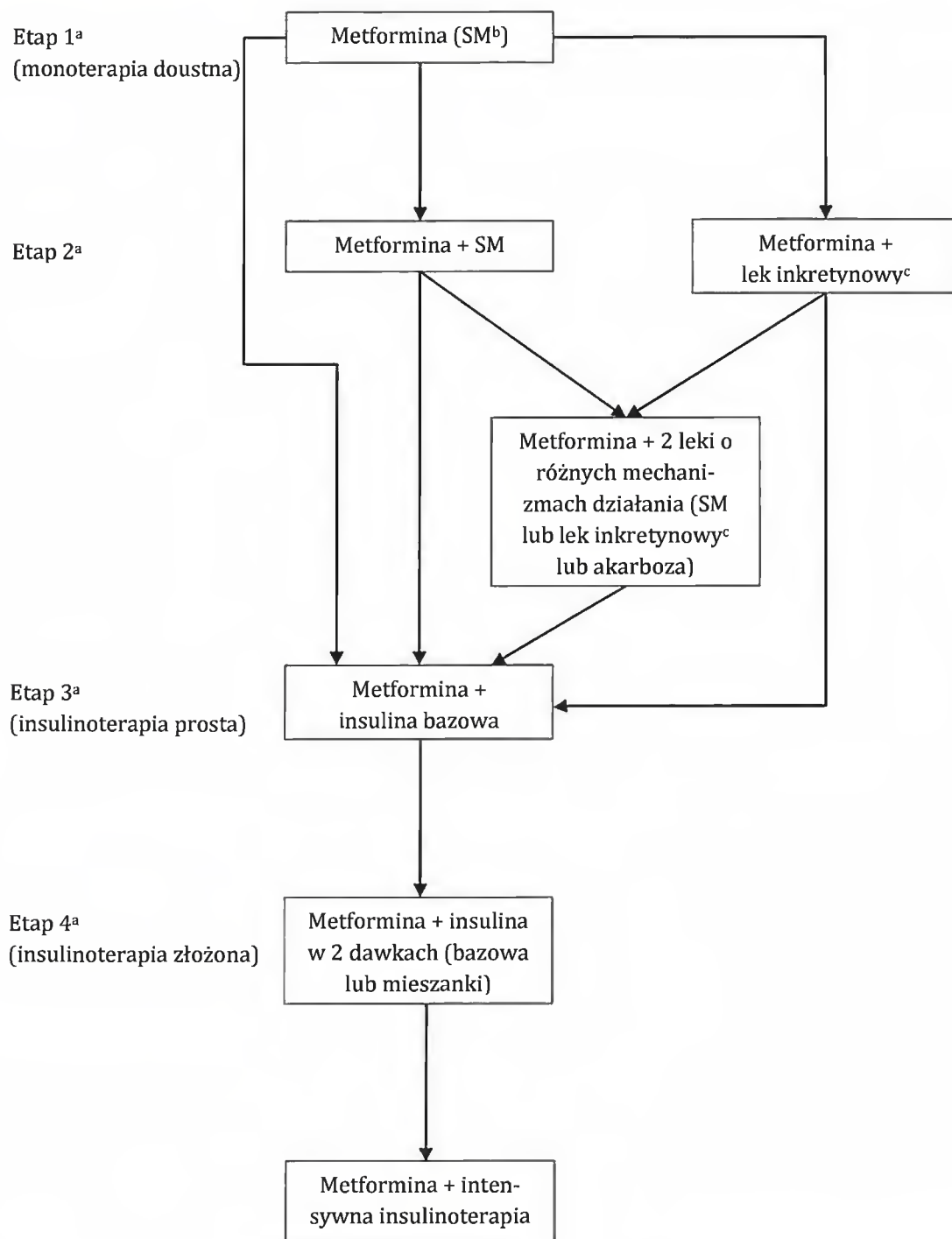
- opcja 2a zakłada dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub **agonisty receptora GLP-1**);
- opcja 2b (terapia trójlekowa) zakłada stosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, **agoniści receptora GLP-1**.

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Etap III: obejmuje insulinoterapię prostą (głównie insulina bazowa – insulina NPH, analog długodziałający) i zakłada możliwość kontynuowania metforminy, szczególnie w przypadku chorych z nadwagą.

Etap IV: insulinoterapia złożona z możliwością kontynuacji metforminy, szczególnie w przypadku chorych z nadwagą.

Ryc. 8. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.



a) na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; b) rzadko, ewentualnie u osób szczupłych; c) agonista GLP-1 lub gliptyna; SM — pochodna sulfonilomocznika.

2.9.2 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2012)²⁷

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2012 r.

Kontrola glukozy

Opieka zalecana (tj. oparta na dowodach naukowych, kosztowo-efektywna i związana z istotnymi wydatkami):

1) Rozpocząć przyjmowanie doustnych leków obniżających stężenie glukozy w przypadku, gdy modyfikacja stylu życia bez dodatkowego leczenia nie skutkowało utrzymaniem kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie.

2) **Terapia I rzutu:** lekiem z wyboru wprowadzonym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina, chyba że chory ma niewydolność nerek lub inne przeciwwskazania. Do opcji alternatywnych należy sulfonilomocznik (lub glinid), stosowany w celu uzyskania szybkiej odpowiedzi w przypadku wysokich stężeń glukozy, lub inhibitory α -glukozydazy u niektórych chorych; substancje te mogą być stosowane na początku leczenia u chorych, u których nie można zastosować metforminy. W niektórych przypadkach leczenie można rozpocząć od terapii dwulekowej, jeżeli uważa się za mało prawdopodobne, aby monoterapia wystarczyła do osiągnięcia celów terapeutycznych w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy.

3) **Terapia II rzutu:** w przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy (celów terapeutycznych) dołączyć sulfonilomocznik; do alternatywnych opcji zaliczane są: dołączenie metforminy, jeżeli nie była zastosowana w I rzucie, inhibitora α -glukozydazy, inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4) lub tiazolidynodionów (TZD). Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika.

4) **Terapia III rzutu:** w przypadku braku osiągania kontroli glukozy, rozpocząć podawanie insuliny lub dołączyć trzeci lek doustny. W przypadku rozpoczęcia insulinoaterapii zastosować insulinę bazalną lub insulinę premix. W przypadku dodania 3-go leku doustnego należy rozważyć: inhibitor α -glukozydazy, inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi dołączenie **agonisty receptora dla GLP-1** (ang. *a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA*).

5) **Terapia IV rzutu:** rozpocząć insulinoaterapię, jeżeli doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi (i/lub GLP-1 RA) i modyfikacja stylu życia nie są w stanie utrzymać docelowej wartości stężenia glukozy.

6) Insulinoaterapia: nie należy nadmiernie opóźniać rozpoczęcia leczenia insuliną. Po rozpoczęciu insulinoaterapii utrzymać modyfikację stylu życia, wspierać pracę i czynności wykonywane codzienne u chorych.

Początkowe dawki insuliny są niskie, dawki docelowe w okresie późniejszym wynoszą 30-100 j/d. Kontynuować leczenie metforminą. Można również kontynuować leczenie innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Rozpocząć insulinoterapię przy zastosowaniu:

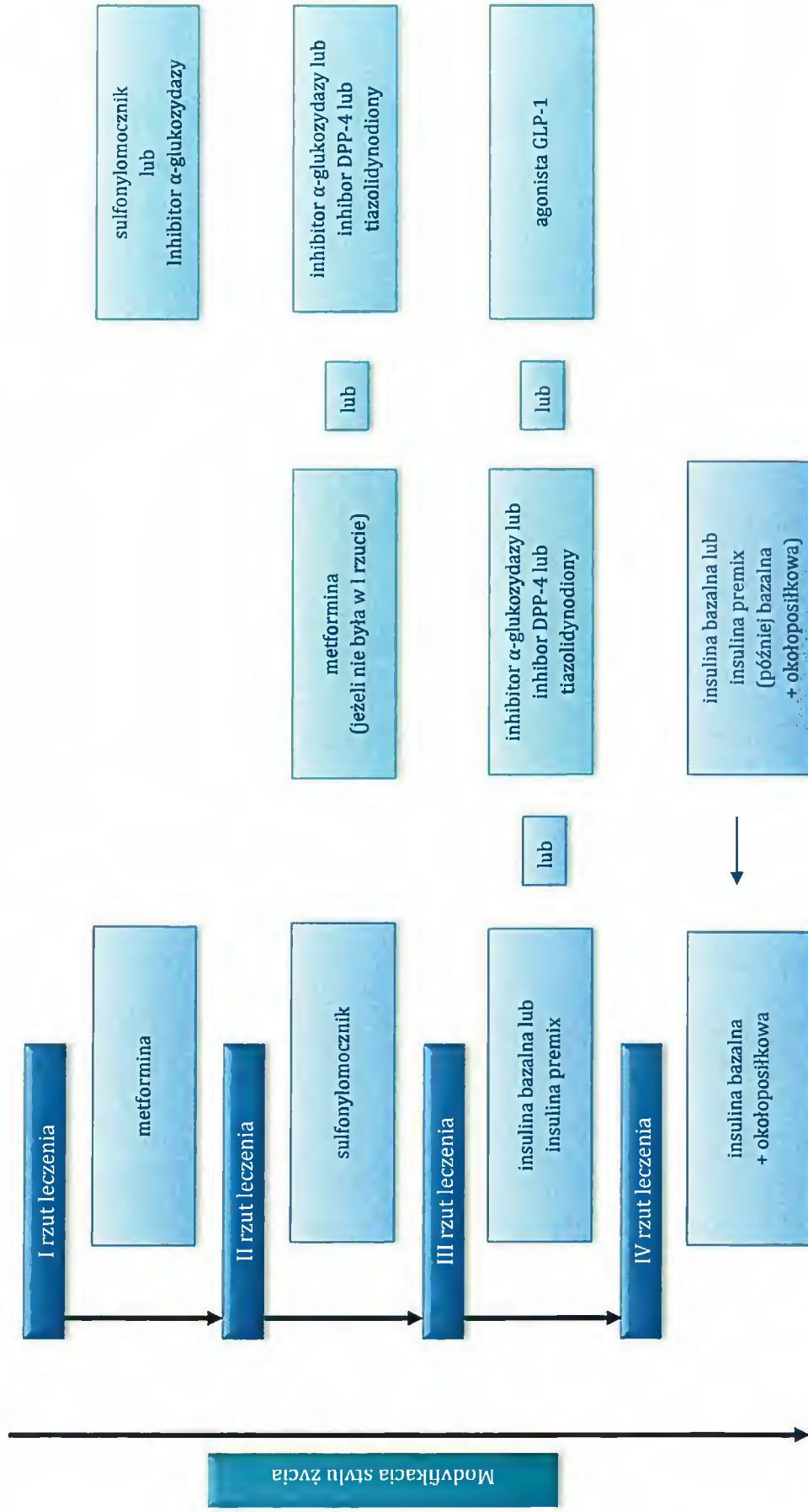
- insuliny bazalnej 1xd, takiej jak: insulina NPH (ang. *neutral protamine Hagedorn*), insulina glargine lub insulina detemir;
- insulina premix 1 lub 2 razy dziennie (insulina dwufazowa).

Celem leczenia jest uzyskanie stężenia glukozy przed posiłkiem <6.5 mmol/l (<115 mg/dl).

Opieka ograniczona (opieka minimalna, którą każdy chory na cukrzycę powinien otrzymać) związana jest z mniej kosztowymi terapiami.

Opieka kompleksowa (zawiera najbardziej aktualne i kompletne leczenie) w przypadku terapii II rzutu jako dodatkową opcję podaje pompy insulinowe.

Ryc. 9. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (IDF 2012).²⁸



Przejdźcie do kolejnych rzutów leczenia w przypadku braku osiągnięcia docelowej wartości (tj. ogólnie $HbA_{1c} < 7,0\%$); podejdźcie podstawowe; podejdźcie alternatywne.

2.9.3 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012)²⁹

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) z 2012 r. w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 obejmują czteroetapowy algorytm postępowania (patrz rycina poniżej).

Od początku leczenia element terapii stanowi modyfikacja stylu życia (zdrowe odżywianie, kontrola wagi i wzrost aktywności fizycznej).

Etap I (monoterapia, etap początkowy): leczenie metforminą od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do etapu II. **Etap II** (terapia dwulekowa, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA_{1c}, np. $\geq 9\%$): należy rozważyć 1 z 5 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, inhibitor DPP-4, **agonistę receptora GLP-1** lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do **etapu III**, tj. terapii trójlekowej (kolejność na rycinie nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli po 3-6 miesiącach leczenia złożonego zawierającego insulinę bazalną (np. insulina NPH, glargine, detemir, w skojarzeniu z lekami nie insulinowymi) nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do bardziej złożonego leczenia przy zastosowaniu insuliny, zazwyczaj w skojarzeniu z 1 lub 2 lekami nieinsulinowymi (**etap IV**).

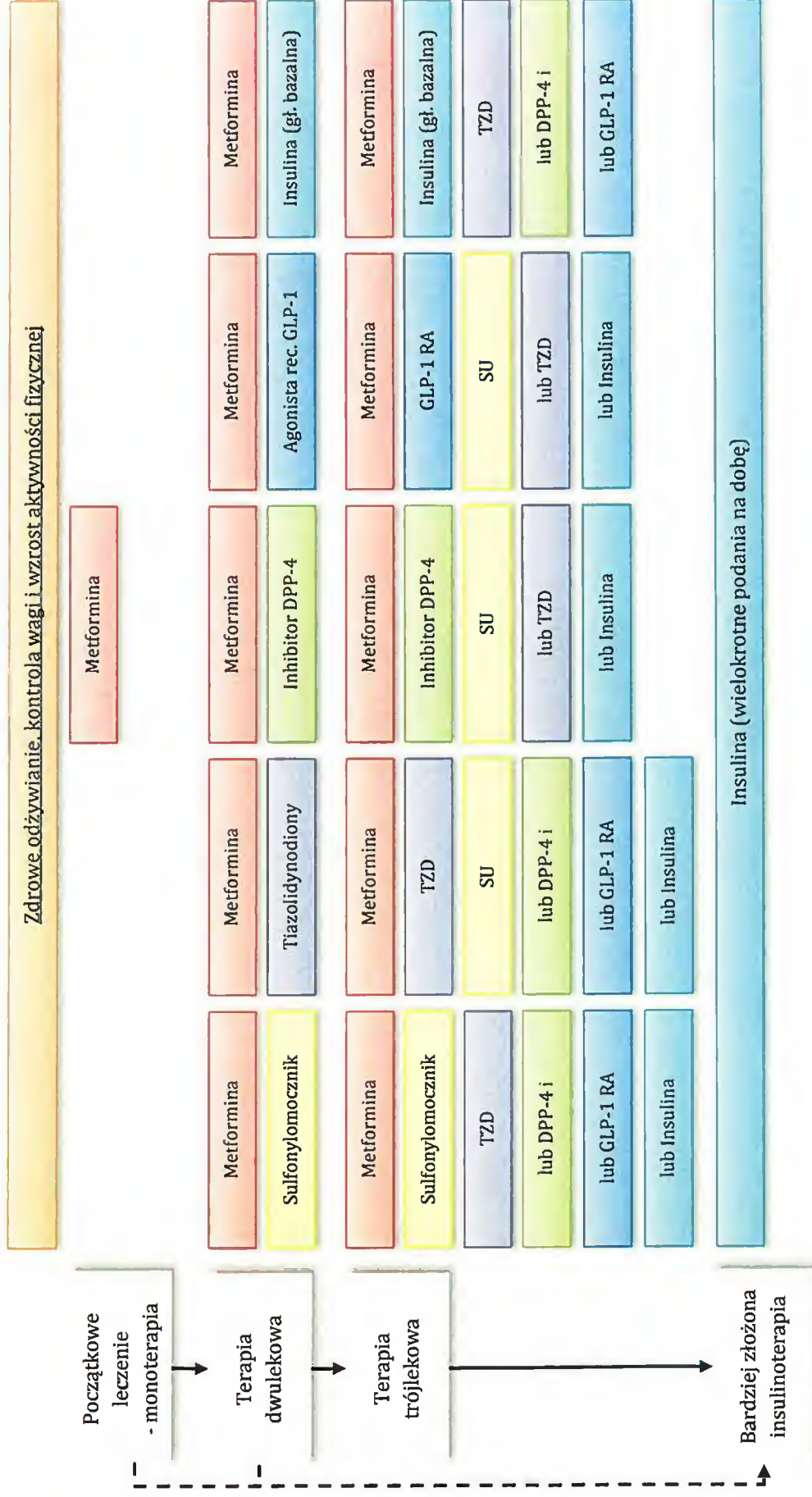
Wymienione leki są powszechnie używane w USA i/lub Europie. Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny (meglitinidy, inaczej glinidy) stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika (tj. u chorych spożywających posiłki nieregularnie lub z późną poposiłkową hipoglikemią w trakcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika). Inne niewymienione opcje terapeutyczne (inhibitory α -glukozydazy, kolesewelam, agoniści dopaminy, pramlintyd) mogą być stosowane u wybranych chorych, ale charakteryzują się niską skutecznością i/lub ograniczającymi stosowanie działaniami niepożądanymi.

U chorych nietolerujących MET lub z przeciwwskazaniami do stosowania MET należy wybrać lek stosowany od I rzutu spośród innych klas i postępować następnie analogicznie jak w przypadku MET. W takiej sytuacji, dla której ogólnie brakuje opublikowanych dowodów naukowych, uzasadnione jest rozważenie terapii trójlekowej bez zastosowania MET. Przyjmuje się, iż insulina jest bardziej skuteczna niż pozostałe leki w leczeniu III rzutu, szczególnie przy bardzo wysokim poziomie HbA_{1c} (np. $\geq 9\%$). Schemat terapeutyczny powinien zatem zawierać insulinę bazalną przed przejściem do bardziej złożonej insulinoterapii, takich jak: skojarzenie insuliny bazalnej z 1 podaniem lub ≥ 2 podaniami

insuliny szybko działającej (w okresie okołopołudniowym), lub podawanie insuliny pre-mix dwa razy dziennie.

Z początkowych etapów leczenia istnieje prawdopodobieństwo szybkiej progresji i przejście od razu do leczenia przy zastosowaniu złożonej insulinoterapii u chorych z ciężką hiperglikemią (np. HbA_{1c} np. $\geq 10-12\%$).

Ryc. 10. Ogólne zalecenia dotyczące terapii przeciwcukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2.



2.9.4 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE)

Odnaleziono wytyczne kliniczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 z 2008 r.,³⁰ częściowo uaktualnione w zaleceniach klinicznych z roku 2009.³¹ Na poniższej rycinie przedstawiono algorytm postępowania zaproponowany przez NICE z maja 2011 r., uaktualniony w kwietniu 2013 r.³⁴

Zgodnie z wytycznymi NICE, podobnie jak w przypadku PTD oraz ADA i EASD, lekiem pierwszego rzutu, stosowanym w **monoterapii** w pierwszym etapie leczenia cukrzycy jest metformina. W przypadku niepowodzenia monoterapii, wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie **terapii dwulekowej**, a w przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi – **terapię trójlekową lub insulinoterapię**. Opis w odniesieniu do terapii dwulekowych i trójlekowych, z wyszczególnieniem liraglutylu, podano poniżej.

W ramach **terapii dwulekowej** wymieniane są następujące leki jako dołączane do monoterapii:

- terapia z wyboru:
 - pochodne sulfonilomocznika;
- opcje alternatywne dla pochodnych sulfonilomocznika w przypadku istotnego ryzyka hipoglikemii lub gdy SM nie jest tolerowany, lub występują przeciwwskazania do jego stosowania (lub dla metforminy w przypadku nietolerowania MET lub przeciwwskazań do jej stosowania):
 - inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna),
 - tiazolidynodiony (pioglitazon);
- opcje alternatywne (stosowane w skojarzeniu z MET lub SM) stosowane w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania MET i SM oraz TZD i inhibitorów DPP-4:
 - **liraglutyd**,
 - eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu,
- u chorych z nieregularnym stylem życia:
 - szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny.

W ramach **terapii trójlekowej** wymieniane są następujące leki:

- sitagliptyna lub pioglitazon jako opcje alternatywne dla insulinoterapii, jeżeli nie jest akceptowana przez chorego;
- eksenatyd (podawany 2 razy dziennie) – rozważyć dołączenie leku do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² pochodzenia europejskiego* i problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI

* z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych.

<35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;^{34,32}

- eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu – w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem – u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI <35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;^{34,32}
- **liraglutyd** - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem (opis poniżej).

Liraglutyd^{34,33}

Liraglutyd w dawce 1,2 mg na dobę w **dwulekowych** schematach leczenia (w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika) jest zalecany jako opcja w leczeniu osób z cukrzycą typu 2 jedynie w przypadku:

- gdy chory nie toleruje zarówno leczenia metforminą, jak i sulfonylomocznikiem lub gdy leczenie tymi lekami jest przeciwwskazane
- i chory nie toleruje leczenia inhibitorami DPP-4 lub tiazylidynodionami lub leki te są przeciwwskazane.

Leczenie liraglutydem 1,2 mg na dobę w dwulekowych schematach leczenia powinno być tylko kontynuowane jedynie, jeżeli wykazano korzystną odpowiedź metaboliczną (definiowaną jako zmniejszenie o co najmniej 1 punkt procentowy w odniesieniu do HbA_{1c} w ciągu 6 miesięcy).

Liraglutyd w dawce 1,2 mg na dobę w **trójlekowych** schematach leczenia (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem) jest zalecany jako opcja w leczeniu osób z cukrzycą typu 2 tylko przy niewystarczającej kontroli stężenia glukozy we krwi (poziom HbA_{1c} ≥ 7,5% lub inny wyższy poziom uzgodniony indywidualnie) u chorych z:

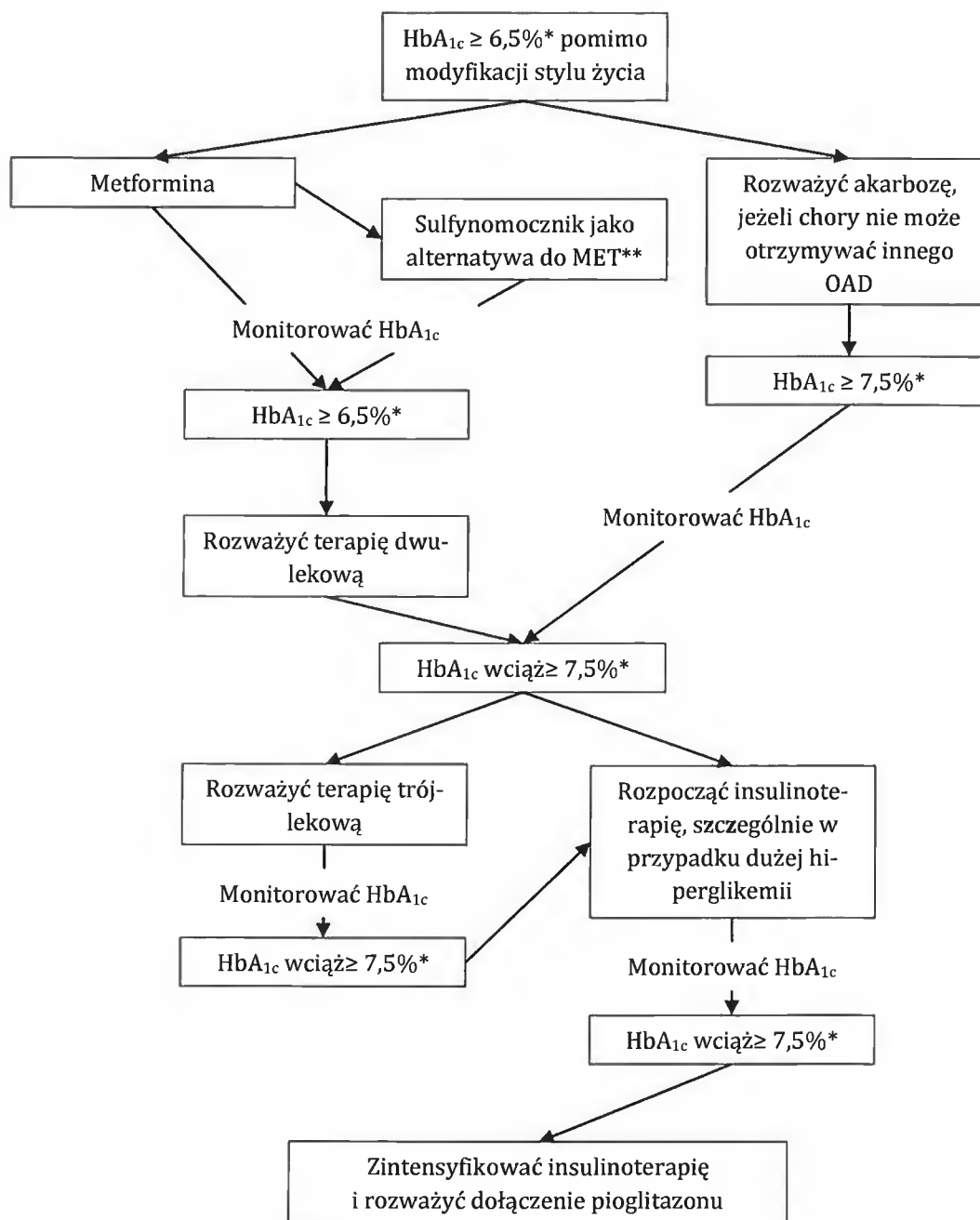
- BMI ≥ 35 kg/m² u osób pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub
- BMI <35 kg/m², a leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością.

Leczenie liraglutydem 1,2 mg na dobę w trójlekowych schematach leczenia powinno być tylko kontynuowane jedynie, jeżeli wykazano korzystną odpowiedź metaboliczną (defi-

niowaną jako zmniejszenie o co najmniej 1 punkt procentowy w odniesieniu do HbA_{1c} i utrata masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).

Liraglutyd w dawce 1,8 mg na dobę nie jest zalecany w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

Ryc. 11. Leczenie obniżające stężenie glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.³⁴



* lub ustalonej wartości;

** w przypadku: chorych bez nadwagi lub gdy MET nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii.

2.9.5 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2013)³⁵

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2013 r. dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2, podsumowane na poniższej rycinie.

Zalecenia:

1. U osób z cukrzycą typu 2, jeśli cele terapeutyczne w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy nie zostaną osiągnięte poprzez modyfikację stylu życia w ciągu 2 do 3 miesięcy, należy wprowadzić **leczenie przeciwcukrzycowe** [siła zalecenia A[†], poziom dowodów 1A[‡]]. Metformina może stosowana od momentu diagnozy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (siła zalecenia D - konsensus).

- W przypadku $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ leczenie przeciwcukrzycowe należy rozpocząć jednocześnie z modyfikacją stylu życia; należy rozważyć rozpoczęcie terapii 2-lekowej, z których jednym z leków może być insulina (siła zalecenia D - konsensus).
- U osób z objawami hiperglikemii i dekompensacji metabolicznej zaleca się rozpoczęcie insulinoterapii z ewentualnym dołączeniem metforminy [klasa D, porozumienie].

2. Metformina powinna być lekiem z wyboru [siła zalecenia A, poziom dowodów 1A dla pacjentów z nadwagą; siła zalecenia D - konsensus dla pacjentów bez nadwagi].

3. W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego, **w następnym etapie** leczenia zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) [siła zalecenia D - konsensus], a ewentualne korekty i/lub dołączanie leków powinny być wykonane w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA_{1c} w ciągu 3 do 6 miesięcy [siła zalecenia D - konsensus].

4. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany, z uwzględnieniem charakterystyki pacjentów i charakterystyki leczenia [siła zalecenia D - konsensus].

W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i **agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd)**.

5. W przypadku dołączenia insuliny bazalnej do leków przeciwcukrzycowych, długo działające analogi insuliny (detemir, DET lub glargine, GLA) mogą być stosowane zamiast insuliny NPH (insulina izofanowa, ang. *neutral protamine Hagedorn*) w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia A, poziom dowodów 1A].

[†] Najlepszy z dowodów był na poziomie 1.

[‡] W oparciu o przegląd systematyczny lub metaanalizy wysokiej jakości badań RCT.

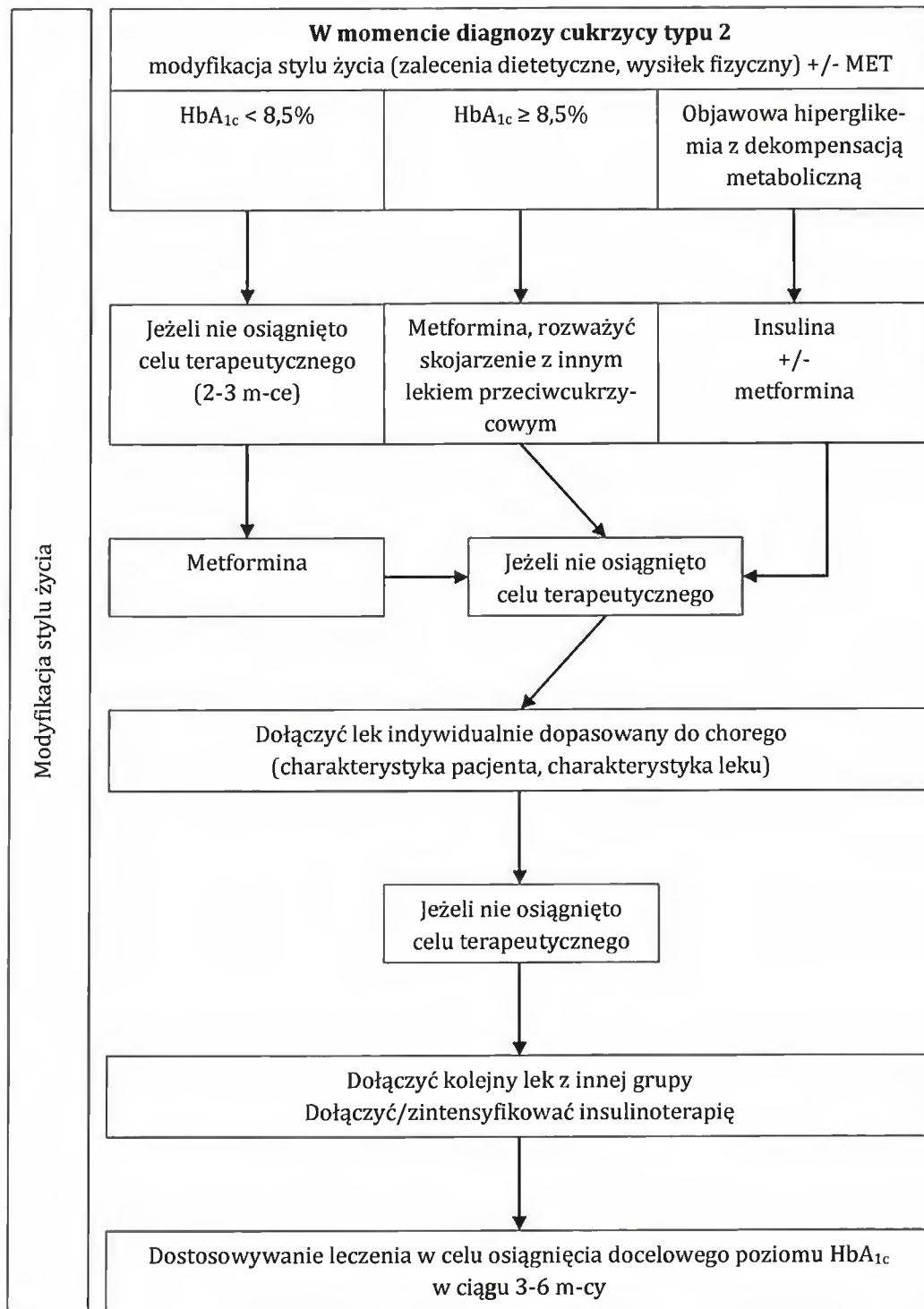
6. W przypadku dołączenia insuliny w formie bolusu do leków przeciwcukrzycowych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii [siła zalecenia B,[§] poziom dowodów 2**] oraz w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus]).

7. Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 aktualnie stosujące lub rozpoczynające leczenie insuliną lub lekami stymulującymi wydzielanie insuliny należy poinformować o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu polekowych hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus]).

[§] Najlepszy z dowodów był na poziomie 2.

** RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. *randomized controlled trial*) lub przegląd systematyczny niespełniający kryteriów poziomu 1.

Ryc. 12. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2.



2.9.6 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do miejsca liraglutylu jako analogu GLP-1.

Tab. 13. Umieszczenie liraglutylu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.

Wytyczne	Umieszczenie liraglutylu jako agonisty receptora GLP-1
Polska (PTD 2012)	<p>Terapia doustna skojarzona (tj. etap II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa - dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1); • terapia trójlekowa - stosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.</p>
wytyczne międzynarodowe (IDF 2012)	<p>W przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy przy zastosowaniu terapii dwulekowej, rozpocząć podawanie insuliny lub dołączyć trzeci lek doustny (terapia III rzutu). W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii zastosować insulinę bazalną lub insulinę premix. W przypadku dodania 3-go leku doustnego należy rozważyć: inhibitor α-glukozydazy, inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi dołączenie agonisty receptora dla GLP-1.</p>
USA (ADA/EASD 2012)	<p>Terapia dwulekowa (tj. etap II, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA1c, np. $\geq 9\%$): należy rozważyć 1 z 5 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonylomocznik, TZD, inhibitor DPP-4, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść terapii trójlekowej (etap 3, leki jak wyżej, m.in. agonista receptora GLP-1; wybór leków powinien być dostosowany do chorego).</p>
Wielka Brytania (NICE 2013)	<p>W przypadku niepowodzenia monoterapii, wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie terapii dwulekowej - jako dołączane do monoterapii wymieniane są: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna), tiazolidynodiony (pioglitazon), liraglutyd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny. W przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi NICE zaleca terapię trójlekową (wymieniane są następujące leki: sitagliptyna lub pioglitazon, eksenatyd 2xd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, liraglutyd) oraz insulinoterapię.</p> <p>Liraglutyd (1,2 mg/d) w ramach terapii dwulekowej (opcja alternatywna - stosowana w skojarzeniu z MET lub SM - stosowane w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania MET i SM oraz TZD i inhibitorów DPP-4) zalecany jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy chory nie toleruje zarówno leczenia metforminą, jak i sulfonylomocznikiem lub gdy leczenie tymi lekami jest przeciwwskazane • i chory nie toleruje leczenia inhibitorami DPP-4 lub tiazolidynodionami lub leki te są przeciwwskazane. <p>Liraglutyd (1,2 mg/d) w ramach terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i</p>

Wytyczne	Umieszczenie liraglutynu jako agonisty receptora GLP-1
	<p> pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem) zalecany u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI ≥ 35 kg/m² u osób pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub • BMI < 35 kg/m², a leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością.
Kanada (CDA 2013)	<p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA_{1c}; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).</p>

2.9.7 Specyficzne rekomendacje dla liraglutynu

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje wybranych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania liraglutynu w cukrzycy (rekomendacje wydane przez AOTM patrz rozdz.

Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)³⁶

NICE rekomenduje stosowanie liraglutynu w trzeciej linii leczenia, tj. w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków (HbA_{1c} $\geq 7,5\%$) oraz:

1. BMI ≥ 35 kg/m²

lub

2. BMI < 35 kg/m², a stosowanie insuliny ogranicza pracę zawodową lub utrata masy ciała korzystnie wpływa na choroby współistniejące związane z otyłością.

Terapię liraglutydem dodanym do 2 OAD należy kontynuować jedynie w przypadku osiągnięcia odpowiedzi metabolicznej zdefiniowanej jako redukcja HbA_{1c} o $\geq 1\%$ i redukcja wyjściowej masy ciała o $\geq 3\%$ w ciągu 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii.

NICE rekomenduje stosowanie liraglutynu w drugiej linii leczenia, tj. w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których:

1. stosowanie metforminą lub sulfonilomocznikiem jest przeciwwskazane lub nie jest nietolerowane
oraz
2. stosowanie tiazolidynedionów lub inhibitorów DPP-4 jest przeciwwskazane lub nie jest nietolerowane.

W obu wskazaniach liraglutyd jest rekomendowany jedynie w dawce 1,2 mg/d.

Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja)³⁷

Transparency Committee rekomenduje finansowanie liraglutylu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. *Transparency Committee* nakłada warunek przeprowadzenia badania 4 fazy na reprezentatywnej populacji chorych we Francji.

Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia)³⁸

PBAC rekomenduje finansowanie liraglutylu w terapii skojarzonej z 1 OAD (druga linia leczenia) oraz z 2 OAD (trzecia linia leczenia). Decyzję oparto na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem eksenatydu, przy uznaniu odpowiadających sobie dawek na poziomie 1,2 mg/d dla liraglutylu i 10 µg/2xd dla eksenatydu (brak pełnej rekomendacji).

Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja)³⁹

SMC rekomenduje liraglutyl do stosowania w ograniczonym dostępie w leczeniu cukrzycy, w trzeciej linii terapii, tj. w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków.

Rekomendacja CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada)⁴⁰

The Canada Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) **nie rekomenduje finansowania** liraglutylu ze względu na brak danych dotyczących znaczenia ocenianych punktów końcowych, m.in. poziomu HbA_{1c} oraz masy ciała dla chorego, oraz ze względu na wyższe koszty dziennej terapii liraglutylidem niż pochodną sulfonilomocznika, glitazonem, inhibitorem DPP-4, insuliną NPH i analogiem insuliny.

CEDAC wskazuje, że redukcja ceny mogłaby zwiększyć prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji w leczeniu chorych nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)⁴¹

Nie odnalezione rekomendacji.

3 Oceniana interwencja (I)

3.1 Dane produktu

Analizowaną interwencją jest liraglutyd (Victoza®, Novo Nordisk Pharma Poland Sp. z o.o.) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma lekami doustnymi.

Dane dotyczące liraglutylu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁴²

Tab. 14. Zestawienie danych dotyczących liraglutylu.

Nazwa międzynarodowa	liraglutyd (liraglutide)
Nazwa handlowa	Victoza®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny (A10BX07)
Postać	roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Opakowanie handlowe	moc: 6 mg/ml, zawartość: 3,0 ml, wielkość opak.: 1, 2, 3, 5 lub 10 wstrzykiwaczy
Data dopuszczenia do obrotu	23 lutego 1994 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	30 czerwca 2009 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/09/529/001-005
Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania

3.2 Mechanizm działania

Liraglutyd to analog GLP-1 wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenny hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd

ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy cząsteczkami, które skutkuje powolnym wchłanianiem; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu.

Działanie liraglutynu jest wywoływane specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenozyńomofosforanu (cAMP). Liraglutyn stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie zmniejsza nieprawidłowo duże wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyn zmniejsza wydzielanie insuliny, nie osłabiając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyn zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową poprzez zmniejszenie łaknienia i spożycia energii.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Liraglutyn jest zalecany w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzeniu z:

- metforminą lub sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub sulfonilomocznika w monoterapii;
- metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

W celu poprawienia tolerancji w żołądku i jelitach dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutynu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Oczekuje się, że część pacjentów skorzysta na zwiększeniu dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi klinicznej, po upływie minimum jednego tygodnia dawkę będzie można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dobbowe dawki, większe niż 1,8 mg nie są zalecane.

Liraglutyn może być dołączony do dotychczasowego leczenia metforminą lub metforminą skojarzoną z tiazolidynedionem. Dotychczasowe dawki metforminy i tiazolidynedionu mogą pozostać niezmiennione.

Liraglutyd może być dołączony do dotychczasowego leczenia sulfonylomocznikiem lub metforminą skojarzoną z sulfonylomocznikiem. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonylomocznika w przypadku dołączenia liraglutynu do leczenia sulfonylomocznikiem.

Samodzielne sprawdzanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki liraglutynu. W przypadku rozpoczęcia leczenia liraglutynem w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem może jednak okazać się konieczne samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi w celu dostosowania dawki sulfonylomocznika.

Liraglutyd podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków i może być wstrzykiwany podskórnie w okolicę brzucha, uda lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Lepiej jest jednak wstrzykiwać liraglutyd w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory. Liraglutynu nie należy podawać dożylnie lub domięśniowo.

3.5 Przeciwwskazania

Liraglutynu nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.6 Działania niepożądane

W pięciu dużych długoterminowych badaniach klinicznych, ponad 2500 pacjentów otrzymało leczenie liraglutynem – w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonylomocznikiem (z metforminą lub bez niej) lub metforminą i rozyglitazonem.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka występowały bardzo często, natomiast wymioty, zaparcie, ból brzucha i dyspepsja występowały często. Na początku leczenia liraglutynem wymienione działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego mogą występować częściej. Reakcje te zwykle ustają w ciągu kilku dni lub tygodni kontynuowania leczenia. Ból głowy i zapalenie nosogardzieli również były częste. Co więcej, hipoglikemia występowała często, a podczas stosowania liraglutynu w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z sulfonylomocznikiem.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane liraglutynu zgłoszone w długoterminowych kontrolowanych badaniach III fazy i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu do obrotu). Przedstawiono działania niepożądane, raportowane w długoterminowych badaniach III fazy, jeśli wystąpiły z częstością >5% i jeśli była ona większa wśród pacjentów, którym podawano liraglutyd, niż wśród pacjentów, którym podawano lek porównawczy. Przedstawiono również działania niepożądane występujące z częstością ≥2% i jeśli była ona ponad dwukrotnie większa niż wśród pacjentów, którym podawano lek porównawczy.

Częstość powiązanych zgłoszeń spontanicznych (po wprowadzeniu produktu do obrotu) została obliczona na podstawie ich częstości w trakcie badań klinicznych III fazy.

Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości tych zdarzeń.

Tab. 15. Działania niepożądane zidentyfikowane w fazie III długoterminowych kontrolowanych badań i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Działanie niepożądane	Częstość IN			
	LIR + MET	LIR +, dlimcpi-ryl	LIR + MET +, dlimcpi-ryl	LIR + MET + rozyglita-zon
zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zgłoszenia spontaniczne
zapalenie nosogardzieli	często	często	często	często
zapalenie oskrzeli			często	
zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
hipoglikemia		często	bardzo często	często
brak łaknienia	często	często	często	często
spadek apetytu	często			często
zaburzenia układu nerwowego				
ból głowy	bardzo często		często	często
zawroty głowy	często			
zaburzenia żołądka i jelit				
nudności	bardzo często	często	bardzo często	bardzo często

Leczenie niepożądane	Częstość CN			
	LIR + MET	LIR + glicypid-ryd	LIR + MET + glicypid-ryd	LIR + MET + ryzyglita-zin
biegunka	bardzo często	często	bardzo często	bardzo często
wymioty	często	często	często	bardzo często
dyspepsja	często	często	często	często
ból w górnej części brzucha			często	
zaparcie		często	często	często
zapalenie żołądka	często			
nadmierna produkcja gazów jelitowych				często
wzdęcie brzucha				często
reflaks żołądkowo-przetykowy				często
dolegliwości bólowe brzucha		często		
ból zębów			często	
wirusowe zapalenie żołądka i jelit				często
zaburzenia układu immunologicznego				

Działanie niepożądane	Częst. śc D/N			Zętszenia spontaniczne
	LIK + MET	LIK + glibepliryd	LIK + MET + glibepliryd	
reakcje anafilaktyczne				rzadko
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
zmęczenie			często	
złe samopoczucie				niezbyt często
gorączka			często	
reakcje w miejscu wstrzyknięcia	często	często	niezbyt często	
zaburzenia nerek i dróg moczowych				
ostra niewydolność nerek				niezbyt często
niewydolność nerek				niezbyt często
zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
odwodnienie				niezbyt często
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
pokrzywka				niezbyt często
wysypka				często

Częstość CN			
działanie nieporządkane	LIR + MET ryd	LIR + glicypid ryd	LIR + MET + glicypid ryd
	LIR + MET zon	LIR + MET + glicypid zon	Złuszczenia spontaniczne
świąd			niezbyt często

Wybrane działania niepożądane

W badaniu klinicznym z liraglutydem w monoterapii częstość wystąpienia hipoglikemii po zastosowaniu liraglutylu była mniejsza niż częstość odnotowana w przypadku pacjentów leczonych aktywnym lekiem porównawczym (glimepiryd). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Hipoglikemia

Większość przypadków potwierdzonej hipoglikemii w badaniach klinicznych należała do łagodnych. Nie zaobserwowano poważnych przypadków hipoglikemii w badaniu z zastosowaniem liraglutylu w monoterapii. Ciężka hipoglikemia może wystąpić niezbyt często i obserwowano ją głównie w leczeniu skojarzonym liraglutydem z sulfonylomocznikiem (0,02 zdarzenia na badanego na rok). Bardzo niewiele przypadków (0,001 zdarzenia na badanego na rok) zaobserwowano w przypadku podawania liraglutylu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż sulfonylomocznik.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W leczeniu liraglutydem skojarzonym z metforminą 20,7% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 12,6% zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. W leczeniu liraglutydem skojarzonym z sulfonylomocznikiem 9,1% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 7,9% zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. Większość stanowiły przypadki łagodne do umiarkowanych i występowały one w sposób zależny od dawki. Przy kontynuowanym leczeniu ich częstość i ciężkość zmniejszały się u większości pacjentów, u których początkowo występowały nudności.

U osób w wieku powyżej 70 lat może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przypadku leczenia liraglutydem. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 60-90 ml/min) może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przypadku leczenia liraglutydem.

Odstawienie leku

W długoterminowych kontrolowanych badaniach (trwających co najmniej 26 tygodni) częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,8% w przypadku pacjentów stosujących liraglutyd i 3,4% w przypadku pacjentów stosujących lek porównawczy. Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku u pacjentów stosujących liraglutyd były nudności (2,8% pacjentów) oraz wymioty (1,5%).

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących wcześniej liraglutyd, może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutylowi. Przeciętnie dochodziło do wytworzenia

rzenia przeciwciał u 8,6% pacjentów. Nie powiązano wytworzenia przeciwciał ze zmniejszoną skutecznością liraglutynu.

W czasie wszystkich długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem liraglutynu odnotowano niewiele (0,05%) przypadków obrzęku naczynioruchowego.

Reakcję w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u około 2% badanych otrzymujących liraglutyn w długoterminowych (trwających co najmniej 26 tygodni), kontrolowanych badaniach. Reakcje te były zwykle łagodne.

Zapalenie trzustki

W czasie wszystkich długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem liraglutynu odnotowano niewiele (<0,2%) przypadków ostrego zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki odnotowano również po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zdarzenia związane z tarczycą

Ogólnie częstość występowania działań niepożądanych związanych z tarczycą we wszystkich średnio- i długoterminowych badaniach wynosi 33,5; 30,0 i 21,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat całkowitej ekspozycji na liraglutyn, placebo i wszystkie leki porównawcze; 5,4, 2,1 i 1,2 zdarzeń, odpowiednio dotyczących poważnych działań niepożądanych związanych z tarczycą.

Nowotwory tarczycy, zwiększenie stężenia kalcytoniny we krwi i powiększenie tarczycy były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z tarczycą. Częstość na 1000 pacjentolat ekspozycji u pacjentów leczonych liraglutynem wynosiła 6,8; 10,9 i 5,4 w porównaniu z 6,4, 10,7 i 2,1 u leczonych placebo oraz odpowiednio 2,4; 6,0 i 1,8 u pacjentów leczonych wszystkimi lekami porównawczymi.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym pokrzywka, wysypka i świąd były zgłaszane po wprowadzeniu liraglutynu do obrotu.

Kilka przypadków reakcji anafilaktycznych obejmujących dodatkowe objawy jak: niedociśnienie, kołatanie serca, duszność, obrzęk zostały zgłoszone po wprowadzeniu liraglutynu do obrotu.

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

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

[Redacted text block]

[Redacted]

Nr stron-wiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stan-wiska
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – analiza problemu decyzyjnego

Nr stanu owiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stan owisku
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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]
[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 text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

Nazwa międzynarodowa	[Redacted]
Nazwa handlowa	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Postać	[Redacted]
Opakowanie handlowe	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu	[Redacted]
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	[Redacted]
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny	[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

System klasyfikacji narządowej Med-DRA	Bardzo często	Często	Niechętnie często	Rzadko	Bardzo rzadko
[Redacted]				[Redacted]	
[Redacted]				[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]	
Nazwa międzynarodowa	[Redacted]
Nazwa handlowa	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Postać	[Redacted]
Opakowanie handlowe	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu	[Redacted]
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	[Redacted]
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny	[Redacted]
	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Postać	Opakowanie handlowe	Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	Podmiot o.jp. odpowiedzialny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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 line]

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Paralizo- częst.	Częst.	Niezbyt częst.	Rzadk.	Bardzo rzadko
[Redacted]					
[Redacted]				■	
[Redacted]					

System klasyfikacji narządowej MeDRA	Parazozyty	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
[Redacted]	■				
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	■				
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]		■			
[Redacted]				■	
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]		■			
[Redacted]		■			
[Redacted]			■		
[Redacted]				■	
[Redacted]				■	
[Redacted]					
[Redacted]	■				
[Redacted]	■				
[Redacted]	■				
[Redacted]		■			
[Redacted]		■			
[Redacted]		■			
[Redacted]		■			
[Redacted]				■	
[Redacted]			■		
[Redacted]					

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

System klasyfikacji narzędowej MeDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Klasyfikacja układu w i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Nazwa międzynarodowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nazwa handlowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Postać	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Opakowanie handlowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Data dopuszczenia do obrotu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Firma odpowiedzialna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

Kryterium	Charakterystyka
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]