

**ESBRIET® (PIRFENIDON) W LECZENIU
ŁAGODNEJ DO UMIARKOWANEJ
POSTACI IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA
PŁUC U OSÓB DOROSŁYCH**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

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

Warszawa, 14 maja 2013 r.

W dniu 14 maja 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-17668-7/JA/13 z dnia 22 kwietnia 2013 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 grudnia 2012 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie.....	13
1. Cel analizy	19
2. Metodyka	19
3. Problem zdrowotny – idiopatyczne włóknienie płuc.....	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	22
3.3. Epidemiologia	23
3.4. Etiologia, patogenezą i czynniki ryzyka	24
3.5. Rozpoznanie i objawy.....	25
3.6. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	28
3.7. Leczenie	29
3.7.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne.....	30
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – badanie ankietowe.....	34
4. Interwencja – pirfenidon.....	35
4.1. Działanie leku	35
4.2. Zarejestrowane wskazanie	35
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	36
4.4. Działania niepożądane	36

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)	38
5.1. [REDACTED]	40
5.2. [REDACTED]	41
5.2.1. [REDACTED]	41
5.2.2. [REDACTED]	43
5.2.3. [REDACTED]	47
6. Analiza systemu refundacji	53
6.1. Sposób finansowania pirfenidonu	53
6.2. Sposób finansowania komparatorów	53
7. Przegląd systematyczny	56
7.1. Źródła danych	56
7.2. Selekcja odnalezionych badań	56
7.3. I etap przeglądu – badania wtórne.....	57
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	57
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	58
7.3.3. Badania włączone	58
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne	61
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	61
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	62
7.4.3. Badania włączone	64

7.5. [REDACTED]	68
7.5.1. [REDACTED]	68
7.5.2. [REDACTED]	69
7.5.3. [REDACTED]	70
7.6. Ocena jakości badań	72
7.7. Analiza statystyczna	72
7.8. Opracowania wtórne włączone do analizy	75
7.8.1. Charakterystyka badań	75
7.8.2. Wyniki i wnioski	76
7.9. Badania pierwotne włączone do analizy	77
7.9.1. Charakterystyka badań	77
7.9.2. Charakterystyka punktów końcowych	82
7.9.3. Ocena homogeniczności	89
7.10. Ocena skuteczności pirfenidonu [REDACTED]	94
7.10.1. Czas przeżycia całkowitego	96
7.10.2. Zgony	97
7.10.3. Jakość życia	98
7.10.4. Natężona pojemność życiowa (FVC)	100
7.10.5. Czas przeżycia wolny od progresji choroby	106
7.10.6. Progresja choroby	107
7.10.7. Test 6-minutowego marszu (6MWT)	109

7.10.8.	Ocena stopnia nasilenia włóknienia płuc	115
7.10.9.	Ocena zmian zwłóknieniowych w płucach	123
7.10.10.	Pogorszenie objawów IPF	124
7.10.11.	Zaostrzenie IPF	126
7.10.12.	Przestrzeganie przez chorych zaleceń terapeutycznych	126
7.11.	Podsumowanie oceny skuteczności	127
7.12.	Ocena bezpieczeństwa pirfenidonu [REDACTED]	147
7.12.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	149
7.12.2.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) 150	
7.12.3.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	151
7.12.4.	Zaburzenia endokrynologiczne	152
7.12.5.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	153
7.12.6.	Zaburzenia psychiczne	155
7.12.7.	Zaburzenia serca	155
7.12.8.	Zaburzenia naczyniowe	159
7.12.9.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	159
7.12.10.	Zaburzenia żołądka i jelit.....	166
7.12.11.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	172
7.12.12.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	174
7.12.13.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych.....	175

7.12.14.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	177
7.12.15.	Badania diagnostyczne	179
7.12.16.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.....	180
7.13.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	180
7.14.	203
7.15.	Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie dokumentów PSUR	203
7.16.	Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie	205
8.	Ograniczenia	207
9.	Podsumowanie i wnioski końcowe	208
10.	Dyskusja	212
11.	Załączniki.....	218
11.1.	Wyniki badania ankietowego	218
11.2.	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	271
11.3.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	273
11.4.	Charakterystyka skali oceny nasilenia duszności	275
11.5.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	276
11.5.1.	I i II etap przeglądu	276
11.5.2.	278
11.6.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	282

11.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	283
11.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	289
11.8.1. Badania dotyczące porównania bezpośredniego	289
11.8.2. [REDACTED]	299
11.8.3. [REDACTED]	302
11.9. Skale oceny jakości przeglądów systematycznych i badań pierwotnych	307
11.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	310
11.10.1. Badania wykluczone – etap I [REDACTED]	310
11.10.2. Badania wykluczone – etap II [REDACTED] [REDACTED]	311
11.10.3. Badania wykluczone [REDACTED] [REDACTED]	312
11.11. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie dokumentów PSUR 313	
12. Spis tabel	330
13. Spis rysunków	337
14. Bibliografia	343
[REDACTED]	345
[REDACTED]	346

Skrót	Rozwinięcie
FEV	ang. <i>forced expiratory volume</i> – natężona objętość wydechowa
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GIV	ang. <i>generic inverse variance</i> - metoda odwróconej wariancji
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GSH	glutation
H	homogeniczność
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRCT	ang. <i>high resolution computer tomography</i> - tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IL	interleukina
ILD	ang. <i>interstitial lung disease</i> – śródmiąższowa choroba płuc
IPF	ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> – idiopatyczne włóknienie płuc
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
■	■
LIP	ang. <i>lymphocytic interstitial pneumonia</i> – limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc
LMPCh	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NAC	N-acetylocysteina
nH	brak homogeniczności wyników
■	■
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
wn.	wartość należna

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.)* celem analizy klinicznej było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego *Esbriet®* z ██████████ ██████████ w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) u osób dorosłych.

METODYKA

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna zawiera:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o wytyczne zagraniczne oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. [REDACTED]

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego analiza skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu została przeprowadzona względem [REDACTED]

W ramach analizy zidentyfikowane zostały łącznie 3 przeglądy systematyczne, [REDACTED]

Do analizy klinicznej włączono 4 badania [REDACTED]

[Redacted text block]

Dodatkowo uzyskano 3 dokumenty PSUR [Redacted] na podstawie których przeprowadzono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa pirfenidonu.

Skuteczność kliniczna

[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]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie dokumentów

[REDACTED]

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że pirfenidon jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz relatywnie korzystnym profilem bezpieczeństwa [REDACTED]. Ze względu na specyfikę idiopatycznego włóknienia płuc, które jest chorobą przewlekłą i stale postępującą, zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach odpowiedniego programu lekowego.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego *Esbriet®* z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna zawiera:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;

- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – idiopatyczne włóknienie płuc

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla pirfenidonu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Esbriet®* [4], stanowią osoby dorosłe z łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Idiopatyczne włóknienie płuc „jest szczególną postacią przewlekłego, postępującego śródmiąższowego zapalenia ograniczonego do płuc, o nieznannej przyczynie, występującego szczególnie u osób starszych, z obrazem histopatologicznym i/lub radiologicznym zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc” [9].

Proponowana klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia następujące typy zmian wśród obrazów mikroskopowych wycinków płuc pobranych od chorych z klinicznymi objawami idiopatycznego śródmiąższowego włóknienia płuc [13, 14]:

1. zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – UIP (ang. *usual interstitial pneumonia*), które stanowi 47-64% zapaleń śródmiąższowych;
2. grupa zapaleń śródmiąższowych innych niż zwykłe śródmiąższowe zapalenie:
 - organizujące się zapalenie płuc – OP (ang. *organizing pneumonia*);
 - limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc – LIP (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*);
 - ostre śródmiąższowe zapalenie płuc – AIP (ang. *acute interstitial pneumonia*);
 - złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP (ang. *desquamative interstitial pneumonia*);
 - zapalenie oskrzelików z cechami choroby śródmiąższowej – RB-ILD (ang. *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*);

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopnia nasilenia IPF na podstawie wartości parametrów oceniających funkcjonowanie płuc.

Tabela 1.
Klasyfikacja stopnia nasilenia idiopatycznego włóknienia płuc na podstawie poszczególnych parametrów oceniających funkcjonowanie płuc

Parametr	Stopień nasilenia IPF	Norma (średnia; 95%CI)
FVC (%)	Łagodny	95,4 (92,7; 98,2)
	Umiarkowany	70,5 (64,3; 76,8)

3.4. Etiologia, patogeneza i czynniki ryzyka

Przyczyna rozwoju IPF i patomechanizm nie są do końca poznane. Dużą rolę przypisuje się procesom immunologicznym, stymulowanym działaniem różnych czynników zewnętrznych. Ich znaczenie w patogenezie choroby jest wciąż przedmiotem dyskusji [6].

Przypuszcza się, że głównym czynnikiem powstania IPF może być mikroskopowe uszkodzenie nabłonka oddechowych pęcherzyków płucnych, z uszkodzeniem błony podstawnej i niewłaściwie przebiegającymi procesami naprawczymi. Występują różnego stopnia nacieki zapalne w mięszu płuc oraz włóknienie w obrębie ściany pęcherzyków płucnych. W wyniku wydzielania czynników wzrostowych (głównie TGF- β (ang. *transforming growth factor beta*, transformujący czynnik wzrostu beta) i PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*, płytkopochodny czynnik wzrostu) następuje nagromadzenie fibroblastów i miofibroblastów, które charakteryzują się wydłużonym przeżyciem. Wspomniany proces zapalny w przebiegu tej choroby jest zwykle wynikiem reakcji na uszkodzenie mięszu płucnego przez nieznaną czynnik wyzwalający, który nie ulega zahamowaniu. Prowadzi to do zaburzenia struktury płuc oraz funkcji oddechowej. W przypadku komórek nabłonka dochodzi do nasilonej apoptozy. [6, 9]

W patogenezie idiopatycznego włóknienia płuc wyróżnia się trzy etapy [6]:

- uszkodzenie komórek nabłonka i śródbłonka pęcherzyków oraz błony podstawnej, co powoduje zwiększenie przepuszczalności włósniczek, a także powstanie wysięku w pęcherzykach płucnych;
- napływ i aktywację komórek zapalnych;
- dynamiczne procesy naprawcze (prolifерacja fibroblastów – włóknienie).

U około 3% przypadków choroba występuje rodzinnie i prawdopodobnie dziedziczy się ją jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną penetracją [9].

Do czynników ryzyka IPF można zaliczyć: płeć męską, palenie tytoniu, liczne i różnorodne narażenia środowiskowe i praca w niektórych zawodach, przewlekłe zakażenie wirusowe (np. EBV, ang. *Epstein-Barr virus* – wirus Epsteina-Barra; HCV, ang. *hepatitis C virus* – *wirus zapalenia wątroby typu C*), a także refluks żołądkowo-przełykowy [9].

3.5. Rozpoznanie i objawy

Podczas rozpoznania choroby wykonuje się następujące badania [9]:

- RTG (rentgenografia) klatki piersiowej: w początkowych stadiach nie stwierdza się zmian, w wyniku rozwoju choroby obserwuje się głównie zmniejszenie objętości płuc oraz przypadkowe siateczkowate zacielenia;
- TKWR klatki piersiowej: stwierdza się: zacielenia liniowe i siateczkowate głównie przy podstawie płuc obwodowo i podopłucnowo, zazwyczaj wraz z zaburzeniem architektury płuc oraz rozstrzenie oskrzeli lub oskrzelików z pociągania i torbielki (objaw plastra miodu) oraz ogniskowe zacielenia typu mlecznego szkła;
- badanie czynnościowe układu oddechowego: stwierdza się zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazów w płucach, w przypadku DL_{CO} (ang. *diffusing capacity for carbon monoxide*, zdolność dyfuzyjna dla tlenku węgla) co najmniej 40% wn. (wartość należna) określa się IPF jako ograniczone, a dla DL_{CO} poniżej 40% wn. - jako zaawansowane;
- gazometria krwi tętniczej: hipoksemia początkowo po wysiłku, następnie również w spoczynku;



Obraz UIP w TKWR wystarcza do ustalenia rozpoznania w przypadku, gdy jest on swoisty i występujące objawy choroby są typowe. Ocena chorych z występującym podejrzeniem IPF powinna zmierzać do możliwych do wykrycia przyczyn śródmiąższowych chorób płuc. Typowy obraz w TKWR wystarcza do rozpoznania IPF wówczas gdy przyczyn tych nie stwierdza się. W pozostałych przypadkach można rozpoznać IPF poprzez zastosowanie kombinacji określonych obrazów w TKWR oraz badania histologicznego. Wielodyscyplinarny zespół ekspertów (składający się z: pulmonologa, radiologa oraz patomorfologa) ustala ostateczne rozpoznanie choroby. [9]

Powszechnie uznawane było, że na początku choroby dominuje zapalenie niewielkiej części pęcherzyków płucnych z bogatokomórkowym wysiękiem w ich świetle i niewielkim włóknieniem, natomiast w stadium zaawansowanym zajęta jest

większość pęcherzyków płucnych, naciek zapalny jest mniej zaznaczony, ubogi w komórki a dominuje obraz włóknienia. Określane jest, że różnice w obrazie histologicznym wynikają z różnych stadiów tej samej choroby. Obraz bogatokomórkowych nacieków przemawia za wczesnym stadium choroby i rokuje lepszą odpowiedź na leczenie i dłuższe przeżycie niż obraz z przewagą włóknienia, który jest odpowiednikiem późnej fazy choroby [14].

Od początku XXI w. przedstawiana jest teoria, że IPF jest niejednorodną grupą chorób o różnym obrazie histologicznym zmian w płucach, który to obraz decyduje o rokowaniu i odpowiedzi na leczenie [14].

U chorych stopniowo nasila się duszność i suchy kaszel. Czasami obserwowana jest również utrata masy ciała i osłabienie. U 25-50% osób z IPF występują pałeczkowate palce. W badaniach przedmiotowych stwierdza się trzeszczenie u podstawy obu płuc oraz przyspieszony i płytki oddech. U chorych obserwuje się objawy serca płucnego w późniejszym okresie choroby [9].

3.6. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie chorych z IPF jest zróżnicowane, zależy od wyjściowych parametrów oceniających czynność płuc oraz od ich pogarszania w czasie i występowania zaostrzeń. Ogółem rokowanie chorych jest złe. W wyniku stopniowego pogarszania się wydolności oddechowej chory umiera z powodu całkowitej jej niewydolności, często powikłanej niewydolnością serca i nadciśnieniem płucnym. Mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosi 3-5 lat [9].

Na podstawie wieloletnich obserwacji klinicznych obejmujących różnie liczne grupy chorych i uwzględniających wiele czynników zidentyfikowano te, które mają korzystne lub niekorzystne znaczenie rokownicze [14].

Czynnikami korzystnymi rokowniczo są [14]:

- wiek poniżej 50 lat;
- płeć żeńska;
- objawy choroby trwające krócej niż rok;

- wyniki badań czynnościowych płuc świadczące o niewielkim upośledzeniu;
- obraz matowej szyby w tomografii komputerowej płuc;
- podwyższony odsetek limfocytów wśród komórek BAL.

Obecnie uważa się, że najważniejszym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) w badaniu mikroskopowym wycinka płuca. Innymi wymienianymi zazwyczaj niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są [14]:

- płeć męska;
- wyraźna duszność wysiłkowa;
- palenie tytoniu;
- wyraźne obniżenie wskaźników czynności płuc w chwili rozpoznania, szczególnie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DL_{CO});
- wzrost odsetka neutrofilii lub eozynofili w BAL;
- obraz plastra miodu w tomografii komputerowej płuc;
- podeszły wiek.

3.7. Leczenie

Leczenie IPF polega na stosowaniu optymalnego leczenia objawowego, które opiera się na rehabilitacji lub tlenoterapii. U chorych można zastosować leczenie farmakologiczne polegające na podaniu prednizonu (PRE) (lub innego glikokortykosteroidu) równocześnie z azatiopryną (AZA) i N-acetylocysteiną (NAC), acetylocysteiny w monoterapii lub pirfenidonu (PIR) w monoterapii. W poniższej tabeli opisano schemat dawkowania terapii trójlekowej [9].

Tabela 2.
Schemat dawkowania terapii trójlekowej

Lek	Dawkowanie
Prednizon lub inny glikokortykosteroid w równoważnej dawce	0,5 mg/kg przez 4 tyg., następnie 0,25 mg/kg przez 8 tyg., później 0,125 mg/kg codziennie lub 0,25 mg/kg co drugi dzień
Azatiopryna	2 mg/kg (maksymalnie 150 mg/dobę)
N-acetylocysteina	600 mg, 3x/dobę

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9]

Po co najmniej 6 miesiącach terapii należy ocenić jej skuteczność na podstawie analizy stopnia duszności i wyników obiektywnych badań czynności płuc lub częściowego cofnięcia się zmian w TKWR. Ponadto, zaleca się również wykonanie spoczynkowej gazometrii krwi tętniczej. W przypadku, gdy stan chorego jest stabilny lub poprawił się należy kontynuować zastosowaną terapię trójlekową [9].

Gdy czynność oddechowa pogarsza się tj. dochodzi do zmniejszenia FVC (ang. *forced vital capacity*, natężona pojemność życiowa) o powyżej 10% lub DL_{CO} o ponad 15% w ciągu 6 miesięcy lub gdy wartość DL_{CO} jest mniejsza niż 40% wartości należytnej zalecane jest przeszczepienie płuc u chorego [9].

3.7.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono

[REDACTED]

[REDACTED]

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

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

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

[redacted]
[redacted]
[redacted]

roku.

Stosowanie monoterapii dużymi dawkami steroidów nie poprawia przeżycia oraz nie modyfikuje przebiegu choroby, jest związane ze znaczną śmiertelnością i nie jest rekomendowane przez te organizacje.

[redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

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

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

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

[REDACTED]

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – badanie ankietowe

Przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów w dziedzinie leczenia chorób płuc. Ankieta miała na celu zebranie informacji o aktualnych sposobach leczenia w Polsce dorosłych chorych na idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) w postaci łagodnej do umiarkowanej.

Wyniki ankiety wskazują, że w leczeniu IPF w Polsce aktualnie stosuje się:



4. Interwencja – pirfenidon

Produkt leczniczy Esbriet® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 28 lutego 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma InterMune UK Ltd.. Esbriet® dostępny jest w postaci kapsułek twardych 267 mg, opakowania po 63, 252, 270 kapsułek.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) pirfenidon należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Leki immunosupresyjne; inne leki immunosupresyjne; kod ATC: L04AX05 [4].

4.1. Działanie leku

Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem) [4].

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła przebiegająca z włóknieniem zapalna choroba płuc, na którą ma wpływ synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, ang. *Tumor Necrosis Factor*) i interleukina 1-beta (IL-1 beta); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych [4].

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- beta) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) [4].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Esbriet® jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u osób dorosłych [4].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Lek jest zazwyczaj stosowany we wzrastających dawkach w następujący sposób [4]:

- przez pierwsze 7 dni należy przyjmować 1 kapsułkę 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8 do 14 należy przyjmować 2 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1 602 mg/dobę);
- od dnia 15 należy przyjmować 3 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2 403 mg/dobę).

Zalecana dawka dobową produktu Esbriet® u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2 403 mg/dobę [4].

W badaniach z udziałem chorych rasy żółtej pirfenidon stosowany jest w dawce 1 800 mg/dobę. Jest to dawka porównywalna z dawką 2 403 mg/dobę określona na podstawie znormalizowanej masy ciała [4].

4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Esbriet® [4].

Tabela 4.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Esbriet®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja górnych dróg oddechowych; zakażenie układu moczowego	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała; jadłowstręt; zmniejszenie apetytu	Częste
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Częste
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy; ból głowy; senność; zaburzenia smaku	Częste
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność; kaszel; kaszel z odkrztuszaniem	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność; nudności; biegunka	Bardzo częste
	Choroba refluksowa przełyku; wymioty; rozdęcie brzucha; dolegliwości brzuszne; bóle brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, zaparcie, wzdęcia	Częste
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AIAT (aminotransferazy alaninowej); zwiększenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcja nadwrażliwości na światło; wysypka	Bardzo częste
	Świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni; bóle stawów	Częste
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie	Bardzo częste

	Działania niepożądane	Częstość występowania
i stany w miejscu podania	Oslabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej	Częste
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Oparzenie słoneczne	Częste

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Esbriet[®]* [4]

[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 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]

[Redacted text block]

[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 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]

[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 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania pirfenidonu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że pirfenidon nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* i nie jest refundowany.

Celem raportu HTA będzie wykazanie zasadności finansowania PIR w ramach *Programu lekowego leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.*

6.2. Sposób finansowania komparatorów

[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]

[Redacted text block]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, szukano doniesień naukowych w [REDACTED]

[REDACTED]

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa pirfenidonu przeszukano również publikacje [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto przeszukano [REDACTED]

[REDACTED]

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie

dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu – badania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Podczas I etapu przeszukiwania baz informacji medycznej w celu odnalezienia przeglądów systematycznych zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (idiopatyczne włóknienie płuc) oraz interwencji badanej (pirfenidon, Esbriet®).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych ██████████ ██████████ oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W przypadku ██████████ zastosowano przy wyszukiwaniu deskryptory ██████████ natomiast w bazie ██████████ wyszukiwanie zostało przeprowadzone bez zawężenia deskryptorów ██████████

W ██████████ wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych (przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez niej), które mogłyby stanowić podstawę niniejszej analizy.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania ██████████ przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania wtórne (przeglądy systematyczne¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [21]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z idiopatycznym włóknieniem płuc w postaci łagodnej do umiarkowanej;
- **interwencja:** pirfenidon w dawce zgodnej z opisaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Esbriet®* (2 403 mg/d²) [4];
- **metodyka:** badania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), które opublikowano w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. ciężka postać idiopatycznego włóknienia płuc;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona lub w dawce niższej niż zalecana (dla danej populacji);
- **metodyka:** opracowania pogłądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania [REDACTED]

[REDACTED] odnaleziono 429 publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo przeszukano:

- bazę [REDACTED] w której odnaleziono w sumie 5 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne [REDACTED] spełniające kryteria populacji i interwencji przedstawione w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*).

Powyżej wskazane przeglądy zostały odnalezione w wyniku przeszukania baz [REDACTED]. Dodatkowo, w odpowiedzi na uwagi AOTM [REDACTED] do analizy włączono 1 przegląd systematyczny [REDACTED] który został najprawdopodobniej zidentyfikowany w wyniku przeszukania bazy [REDACTED].

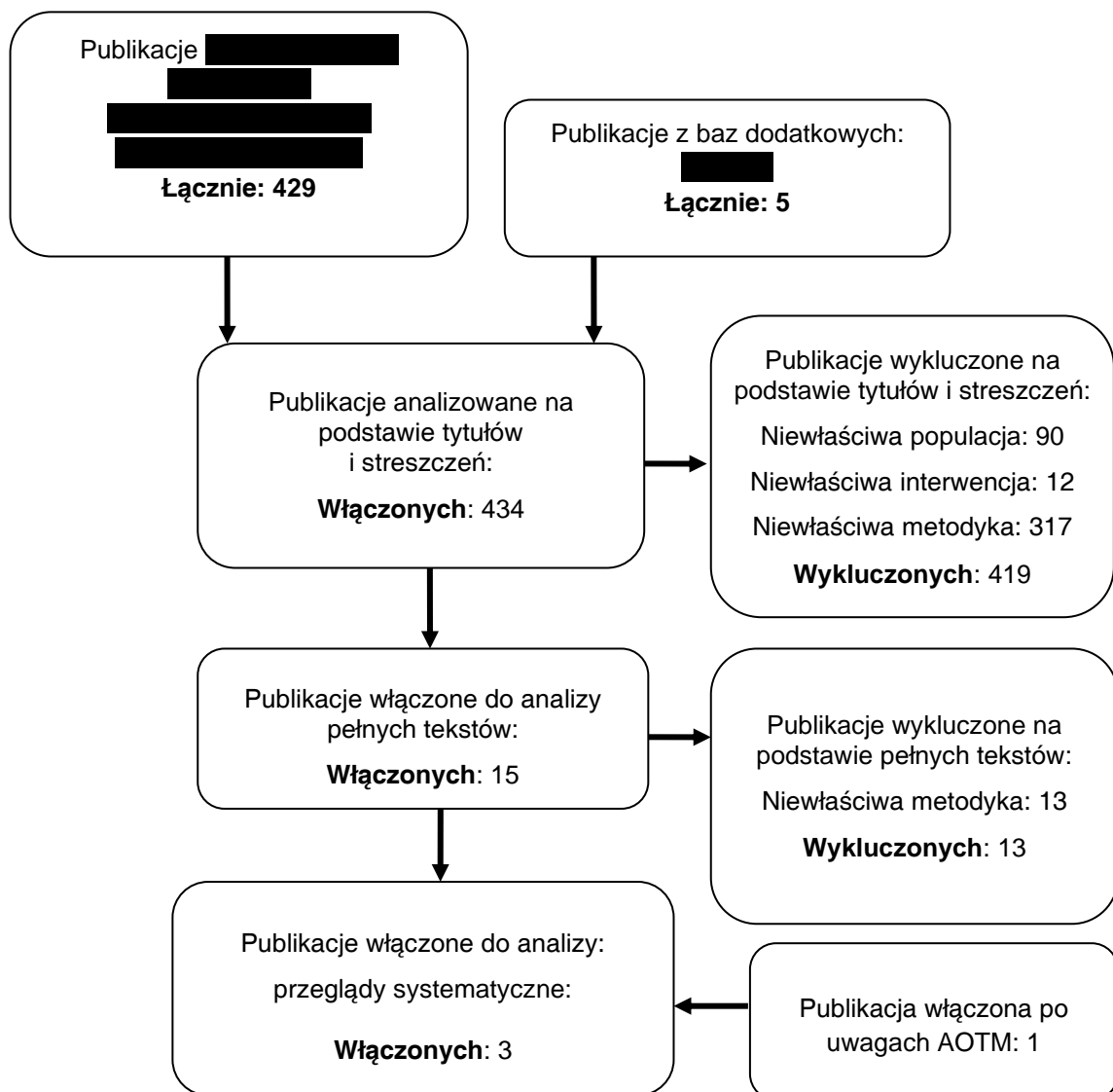
W przeglądach uwzględniono badania z wyszukiwania baz [REDACTED]. [REDACTED] Przeglądy te pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cook'a odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co sprawia, że [REDACTED]. [REDACTED] zdecydowano o wykonaniu II etapu przeglądu, mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych.

Ocenę krytyczną włączonych przeglądów przedstawiono w rozdziale 11.7 oraz dodatkowo do ich wyników odniesiono się w dyskusji (rozdział. 10).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń

współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.10.1.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [19]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie przeglądu w celu odnalezienia porównań bezpośrednich w strategii wyszukiwania zastosowano terminy odnoszące się do populacji docelowej (idiopatyczne włóknienie płuc), a także do interwencji badanej (pirfenidon, Esbriet®).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych [REDACTED] oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowała wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W przypadku [REDACTED] zastosowano przy wyszukiwaniu deskryptory [REDACTED] natomiast w bazie [REDACTED] wyszukiwanie zostało przeprowadzone bez zawężenia deskryptorów [REDACTED]

Na stronach [REDACTED] zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie [REDACTED]

W rejestrach badań klinicznych szukano [REDACTED] [REDACTED], dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami (oraz z innymi komparatorami w przypadku ewentualnych porównań pośrednich).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których mogłaby zostać oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

- **komparator:** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje dotyczące analizy wyników w podgrupach chorych, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej ([REDACTED]
[REDACTED]) 429 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

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

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje.

Włączono następujące badania eksperymentalne porównujące pirfenidon (PIR)

[REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

We wszystkich wyżej wymienionych badaniach pirfenidon był porównywany z

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

[REDACTED] (grupy leków stosowane dodatkowo przedstawiono w charakterystyce badania, załącznik 11.8.1.).

Natomiast w badaniach [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku przeszukania publikacji na stronach [REDACTED] nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące trwające, nieopublikowane badania kliniczne. [REDACTED]

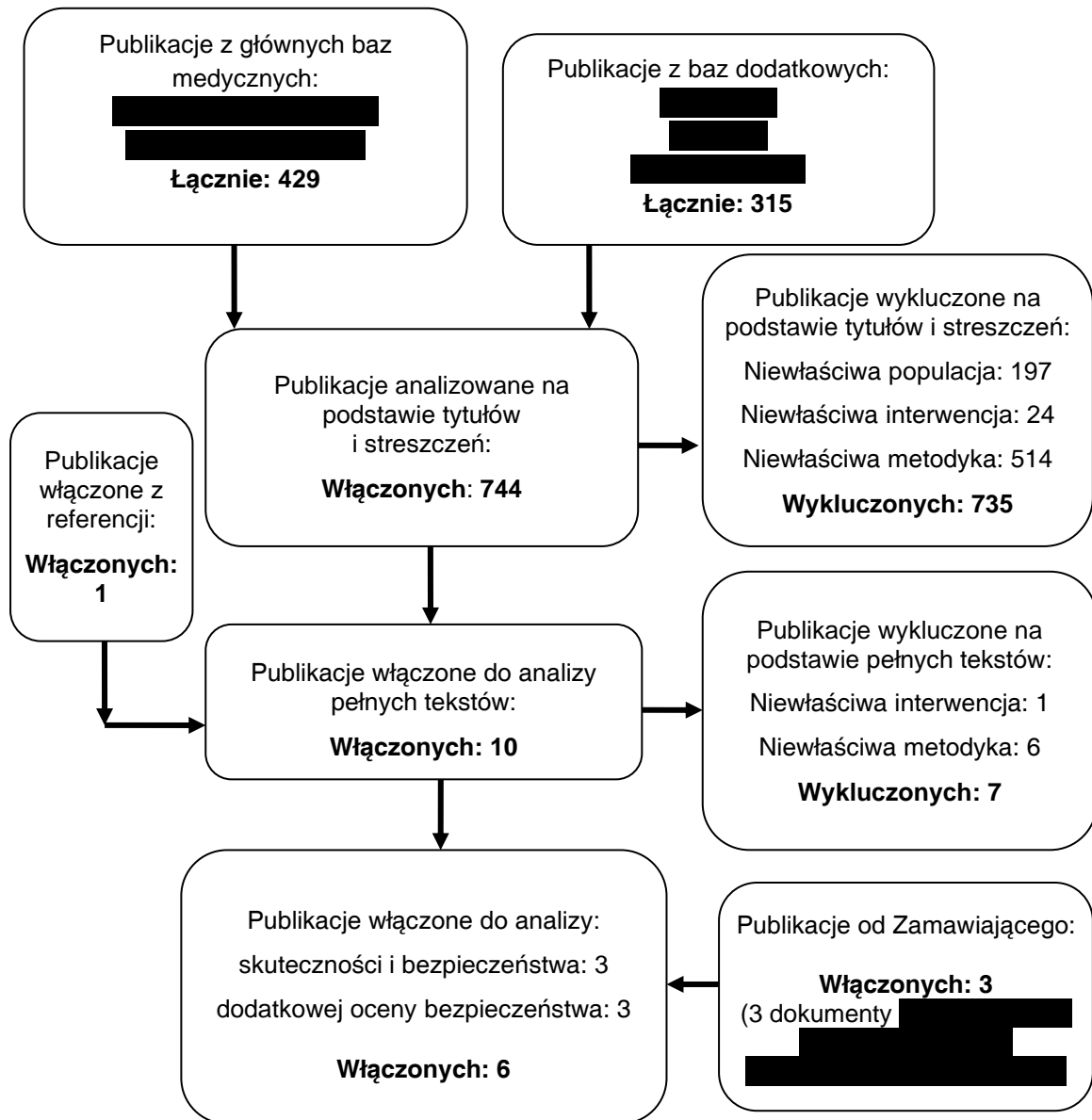
[REDACTED]

[REDACTED] Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru

pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.10.2.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [19]

[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]

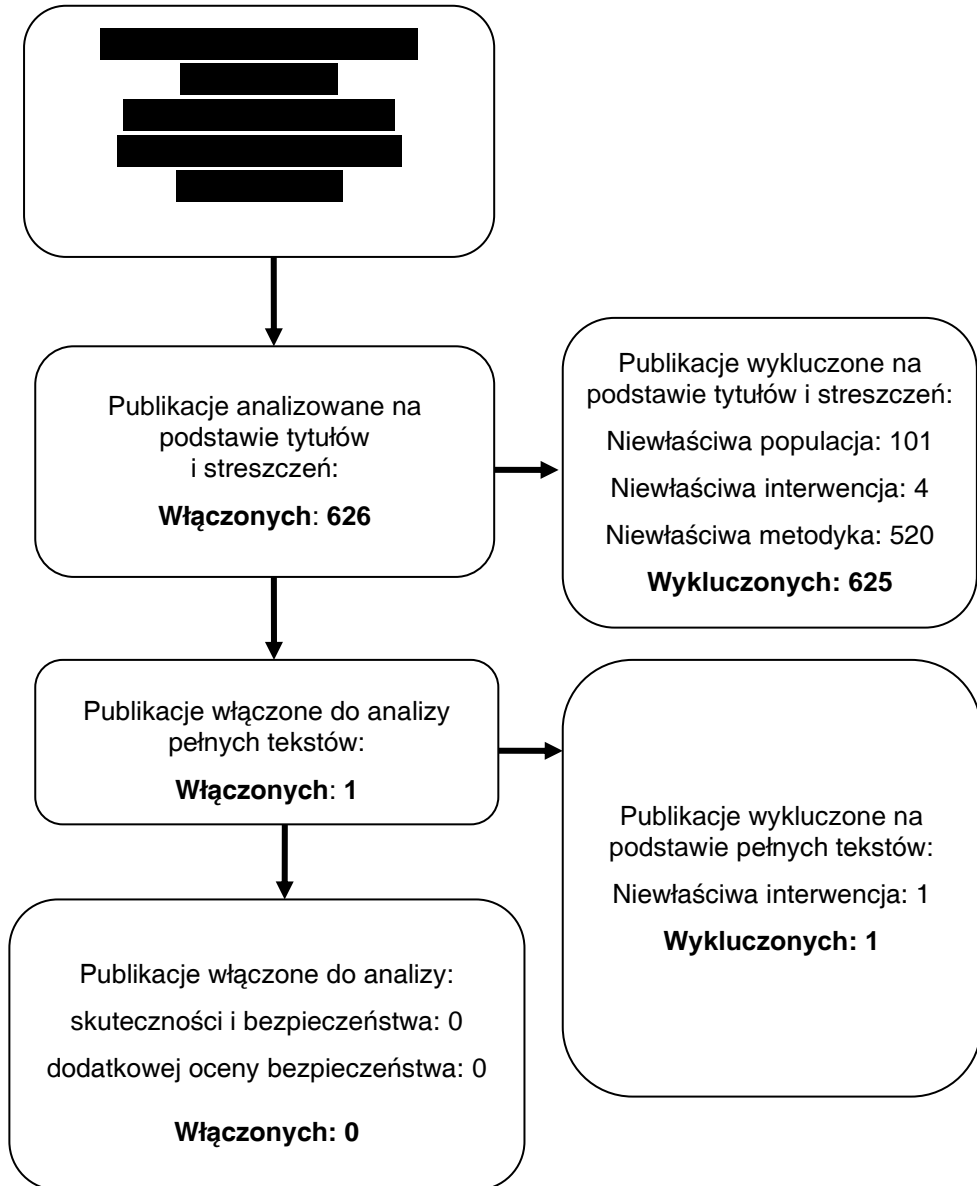
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



7.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cook'a [7]. W załączniku 11.8.3. (Tabela 70) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [12].

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [10] (wzór skali: Tabela 72 w załączniku).

7.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pirfenidonu oraz komparatora porównano [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 text block]

7.7.2. Wyniki i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.8. Badania pierwotne włączone do analizy

7.8.1. Charakterystyka badań

Do analizy włączono 4 badania randomizowane [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.8).

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

7.8.2. Charakterystyka punktów końcowych

W [REDACTED] pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej w czasie 72 tygodni. Ponadto przedmiotem analizy był również czas przeżycia całkowitego ogółem, związany z IPF, analizowany na podstawie zgonów ogółem oraz analizowany na podstawie zgonów związanych z IPF występujących w czasie leczenia w czasie 72 tygodni.

W [REDACTED] oceniano także w czasie 72 tygodni progresję choroby, zmianę w dystansie pokonywanym w 6-minutowym teście marszowym, najgorszy wynik saturacji krwi tętniczej tlenem (SpO₂) podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut, zdolność dyfuzyjną płuc (DL_{CO}) dla tlenku węgla, znaczne polepszenie, polepszenie, brak zmian, pogorszenie, znaczne pogorszenie w zwłóknieniu w obrazie TKWR, czas do pogorszenia objawów IPF i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*).

Jakość życia oceniana była w czasie 72 tygodni w badaniach [REDACTED] jako zmiana wyniku w kwestionariuszu oceniającym nasilenie duszności i jej wpływ na jakość życia (ang. *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*). W badaniu [REDACTED] poza jakością życia oceniano również nasilenie duszności w czasie 39 tygodni, a w badaniu [REDACTED] analizowano czas przeżycia wolny od progresji choroby i wskaźnik braku progresji choroby w czasie 52 tygodni.

Najgorszy wynik saturacji krwi tętniczej tlenem (SpO₂) podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut oraz poprawa, stabilizacja lub pogorszenie w najgorszym wyniku saturacji podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut były przedmiotem badań [REDACTED] odpowiednio dla 39 i 52 tygodni. Wskaźnik desaturacji (powierzchnia log SpO₂) podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut był oceniany jedynie w badaniu [REDACTED] w czasie 39 tygodni. W [REDACTED] oceniano również zdolność dyfuzyjną płuc (DL_{CO}) dla tlenku węgla, poprawę, stabilizację lub pogorszenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla wyrażonej jako odsetek wartości należnej, pojemność życiową płuc (VC, ang. *vital capacity*), poprawę, stabilizację lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio [REDACTED]).

o 10%, wzrost o mniej niż 10% i pogorszenie o 10%), poprawę, stabilizację lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio wzrost o 5%, wzrost o mniej niż 5% i pogorszenie o 5%), całkowitą pojemność płuc (TLC, ang. *total lung capacity*), poprawę, stabilizację lub pogorszenie całkowitej pojemności płuc, spoczynkowe ciśnienie cząsteczkowe tlenu we krwi tętniczej (PaO₂), poprawę, stabilizację lub pogorszenie spoczynkowego ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂). Wszystkie te punkty końcowe oceniane były odpowiednio w czasie 39 i 52 tygodni. Dodatkowo, w ██████████ analizowano także pęcherzykowo-tętniczą różnicę stężenia tlenu, pogorszenie statusu zdrowotnego i zaostrzenie IPF w czasie 52 tygodni (ostatni punkt końcowy oceniany był również przez kolejne 28 dni po zakończeniu badania), a w badaniu ██████████ redukcję zmian typu „matowej szyby” i siateczkowatych zacienień na obrazie TKWR, ocenę rozległości i nasilenia zmian w płucach typu „plastra miodu” i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) w czasie 39 tygodni.

We wszystkich badaniach oceniano częstość występowania zgonów i zdarzeń niepożądanych.

W analizie przedstawiono zarówno punkty końcowe dla czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i częstości występowania progresji choroby oraz zgonów. Wyniki dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zostały przedstawione w badaniu jako parametry estymowane, obrazujące krzywe przeżycia chorych (lub progresji choroby) i dotyczą one ryzyka wystąpienia lub niewystąpienia określonego zdarzenia. Praktyka wskazuje, że nie zawsze odzwierciedlają one faktycznych odsetków chorych, u których zdarzenie miało lub nie miało miejsca, w związku z czym zdecydowano o uwzględnieniu w analizie również takich punktów końcowych jak częstość występowania progresji choroby oraz zgonu.

Wszystkie oceniane punkty końcowe, wraz z ich definicją zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy			
Czas przeżycia całkowitego			
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano w czasie minimum 72 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano
Jakość życia			
Jakość życia	Oceniano zmianę wyniku w kwestionariuszu oceniającym nasilenie duszności i jej wpływ na jakość życia (ang. <i>University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire</i>) w czasie 72 tygodni	Oceniano zmianę jakości życia i nasilenia duszności w czasie 39 tygodni	Nie oceniano
Natężona pojemność życiowa (FVC)			
Zmniejszenie o co najmniej 10% natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej	Oceniano liczbę chorych po 72 tygodniach	Nie oceniano	Nie oceniano
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej	Oceniano w stosunku do wartości początkowej po 72 tygodniach	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej	Oceniano w stosunku do wartości początkowej po 72 tygodniach	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej – wynik oszacowany na podstawie powtarzanych pomiarów	Oceniano w stosunku do wartości początkowej po 72 tygodniach	Nie oceniano	Nie oceniano
Progresja choroby			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Oceniano w czasie 72 tygodni	Nie oceniano	Oceniano w czasie 52 tygodni
Brak progresji choroby	Oceniano liczbę chorych bez progresji lub zgonu po 72 tygodniach	Nie oceniano	Oceniano liczbę chorych bez progresji lub zgonu po 72 tygodniach
Test 6-minutowego marszu (6MWT)			
Dystans pokonywany w czasie 6 minut	Oceniana zmiana po 72 tygodniach względem wartości początkowych	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy			
Uzyskanie w teście 6-minutowego marszu wyniku o minimum 50 m gorszego	Oceniano liczbę chorych po 72 tygodniach	Nie oceniano	Nie oceniano
Najgorszy wynik saturacji krwi tętniczej tlenem (SpO ₂) podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut	Oceniana zmiana procentowa po 72 tygodniach względem wartości początkowych, podczas 6-cio minutowego testu marszowego	Oceniana zmiana procentowa po 39 tygodniach	Oceniana zmiana procentowa po 52 tygodniach
Poprawa, stabilizacja lub pogorszenie w najgorszym wyniku saturacji podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut	Nie oceniano	Oceniano jako liczba chorych w czasie 39 tygodni	Oceniano jako liczba chorych w czasie 52 tygodni
Wskaźnik desaturacji (powierzchnia log SpO ₂) podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut	Nie oceniano	Oceniano wartość po 39 tygodniach	Nie oceniano
Ocena stopnia nasilenia włóknienia płuc			
Zdolność dyfuzyjna płuc (DL _{CO}) dla tlenu węgla	Oceniana zmiana po 72 tygodniach względem wartości początkowych	Oceniana zmiana po 39 tygodniach względem wartości początkowych	Oceniana zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowych
Poprawa, stabilizacja lub pogorszenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażonej jako odsetek wartości należnej	Nie oceniano	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem zdolności dyfuzyjnej w czasie 39 tygodni	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem zdolności dyfuzyjnej w czasie 52 tygodni
Pojemność życiowa płuc (VC)	Nie oceniano	Oceniana zmiana po 39 tygodniach względem wartości początkowej	Oceniana zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowej
Poprawa, stabilizacja lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio wzrost o 10%, wzrost o mniej niż 10% i pogorszenie o 10%)	Nie oceniano	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem pojemności życiowej płuc w czasie 39 tygodni	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem pojemności życiowej płuc w czasie 52 tygodni
Poprawa, stabilizacja lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio wzrost o 5%, wzrost o mniej niż 5% i pogorszenie o 5%)	Nie oceniano	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem pojemności życiowej płuc w czasie 39 tygodni	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem pojemności życiowej płuc w czasie 52 tygodni
Całkowita pojemność płuc (TLC)	Nie oceniano	Oceniano zmianę po 39 tygodniach względem wartości początkowych	Oceniano zmianę po 52 tygodniach względem wartości początkowych

Punkt końcowy			
Poprawa, stabilizacja lub pogorszenie całkowitej pojemności płuc	Nie oceniano	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem całkowitej pojemności płuc w czasie 39 tygodni	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem całkowitej pojemności płuc w czasie 52 tygodni
Spoczynkowe ciśnienie cząsteczkowe tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) [mm Hg]	Nie oceniano	Oceniano zmianę po 39 tygodniach względem wartości początkowych	Oceniano zmianę po 52 tygodniach względem wartości początkowych
Poprawa, stabilizacja lub pogorszenie spoczynkowego ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂)	Nie oceniano	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem spoczynkowego ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej w czasie 39 tygodni	Analizowano liczbę chorych z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem spoczynkowego ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej w czasie 52 tygodni
Pęcherzykowo-tętnicza różnica stężenia tlenu	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w stosunku do wartości początkowych w czasie 52 tygodni
Ocena zmian zwłóknieniowych w płucach			
Znaczne polepszenie, polepszenie, bez zmian, pogorszenie, znaczne pogorszenie w zwłóknieniu w obrazie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości	Oceniano w czasie 72 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano
Redukcja zmian typu „matowej szyby” i siateczkowatych zacienień na obrazie TKWR	Nie oceniano	Oceniano liczbę chorych w czasie 39 tygodni	Nie oceniano
Ocena rozległości i nasilenia zmian w płucach typu „plastra miodu”	Nie oceniano	Oceniano w czasie 39 tygodni	Nie oceniano
Pogorszenie objawów IPF			
Czas do pogorszenia objawów IPF	Oceniano w czasie 72 tygodni (rozumiany jako czas do ostrego nasilenia objawów IPF, zgonu, przeszczepienia płuca, hospitalizacji z powodu problemów z oddychaniem w czasie 72 tygodni)	Nie oceniano	Nie oceniano
Pogorszenie statusu zdrowotnego	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano liczbę chorych w czasie 52 tygodni

Punkt końcowy			
Zaostrzenie IPF			
Zaostrzenie IPF	Nie oceniano	Oceniano jako liczbę chorych z ostrym zaostrzeniem choroby w czasie 39 tygodni	Oceniano jako liczbę chorych z ostrym zaostrzeniem choroby w czasie 52 tygodni + 28 dni po zakończeniu badania
Przestrzeganie przez chorych zaleceń terapeutycznych			
Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. adherence)	Nie oceniano	Oceniano w czasie 39 tygodni	Nie oceniano
Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. compliance)	Oceniano w czasie 72 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano
Zgony			
Zgony	Oceniano w czasie 72 tygodni, również zgony związane z IPF, występujące podczas leczenia, związane z IPF występujące podczas leczenia	Oceniano w czasie 39 tygodni	Oceniano w czasie 52 tygodni
Bezpieczeństwo			
Zdarzenia niepożądane	Oceniano w czasie 72 tygodni	Oceniano w czasie 26 tygodni	Oceniano w czasie 52 tygodni

PaO₂ - prawidłowe ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej;
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 9.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej pirfenidonu

Punkt końcowy	Interpretacja	Preferowany kierunek zmian
FVC	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresja choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
Test 6-cio minutowego marszu [33]	[REDACTED]	[REDACTED]
SpO ₂	[REDACTED]	[REDACTED]
DL _{co}	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne

		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne

[Redacted text block]

7.9. Ocena skuteczności pirfenidonu [REDACTED]

Skuteczność pirfenidonu [REDACTED] została oceniona na podstawie wyników 4 badań randomizowanych:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Oceny dokonano względem następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*);
- zgony.
- jakość życia (QoL, ang. *Quality of Life*);
- natężona pojemność życiowa (FVC, ang. *forced vital capacity*);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- progresja choroby;
- test 6-minutowego marszu (6MWT, ang. *6-min walk test*);
- nasilenie włóknienia płuc:
 - zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DL_{CO});
 - pojemność życiowa płuc (VC);
 - całkowita pojemność płuc (TLC);
 - ciśnienie cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO_2);
 - pęcherzykowo-tętnicza różnica stężenia tlenu ($AaDO_2$).
- zmiany zwłóknieniowe w płucach;
- pogorszenie objawów IPF;
- zaostrzenie IPF;
- przestrzeganie przez chorych zaleceń terapeutycznych;

Analiza została przeprowadzona dla danych przedstawionych w badaniach dla najdłuższych okresów obserwacji (nie analizowano danych dla pośrednich okresów obserwacji⁴).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR, a gdy był on istotny statystycznie również parametr bezwzględny RD oraz odpowiednio NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Szczegółową charakterystykę punktów końcowych przedstawiono natomiast w rozdziale 7.9.2. Obliczone parametry należy interpretować zgodnie z przedstawionymi powyżej przykładami.

7.9.1. Czas przeżycia całkowitego

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego przedstawiono w publikacji [Redacted]. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy pirfenidonem [Redacted].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie [Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		HR [Redacted]	IS
		Mediana (zakres) [tyg.]	N	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]							
[Redacted]							
Czas przeżycia całkowitego							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[redacted]		HR [redacted]	IS
		Mediana (zakres) [tyg.]	N	[redacted]	[redacted]		
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Zgony

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Odpowiednie zestawienia danych oraz wyniki ich analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

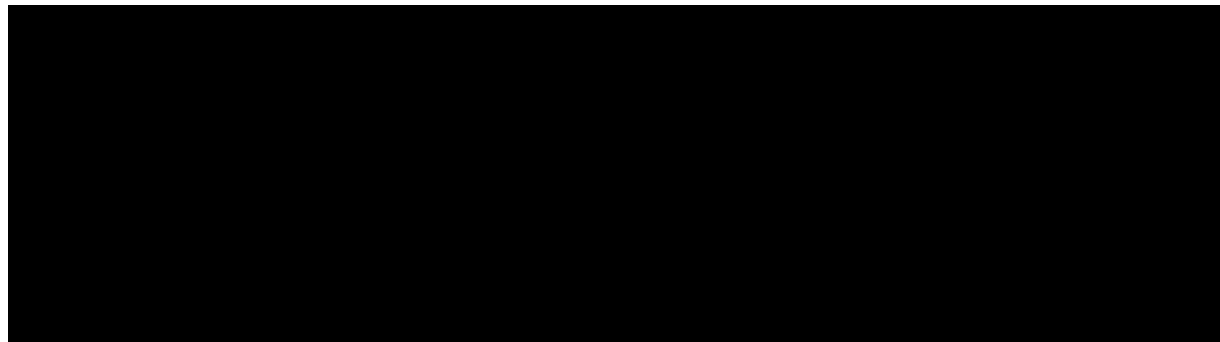
Tabela 12.
Zgony ogółem na podstawie badań [redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[redacted]		OR [redacted]	IS
		n [redacted]	N	[redacted]	[redacted]		
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 14.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu oceniającym nasilenie duszności

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[redacted]		MD (95% CI); p-wartość	SE	IS
		Średnia (SD)	N	[redacted]	[redacted]			
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 5.
Zmiana wyniku w ocenie wykonanej kwestionariuszem oceniającym nasilenie duszności


Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Szczegółowe zestawienie danych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli oraz na odpowiednich rysunkach.

Tabela 16.

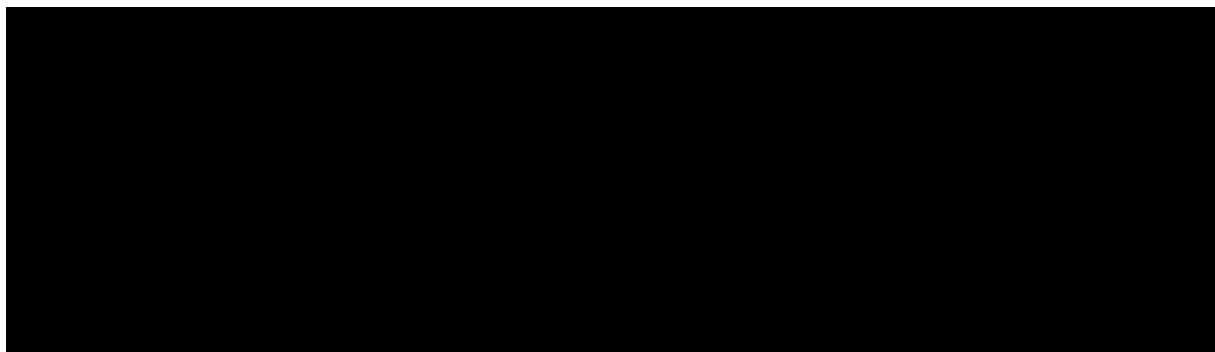
Liczba chorych, u których natężona pojemność życiowa (FVC) wyrażona jako odsetek wartości należnej zmniejszyła się o co najmniej 10% [Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 6.

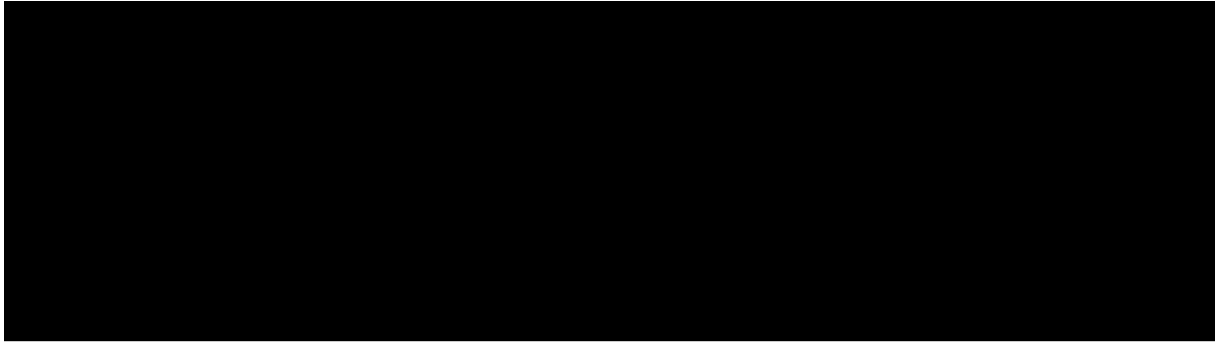
Liczba chorych, u których natężona pojemność życiowa (FVC) wyrażona jako odsetek wartości należnej zmniejszyła się o co najmniej 10% na podstawie badań [Redacted]



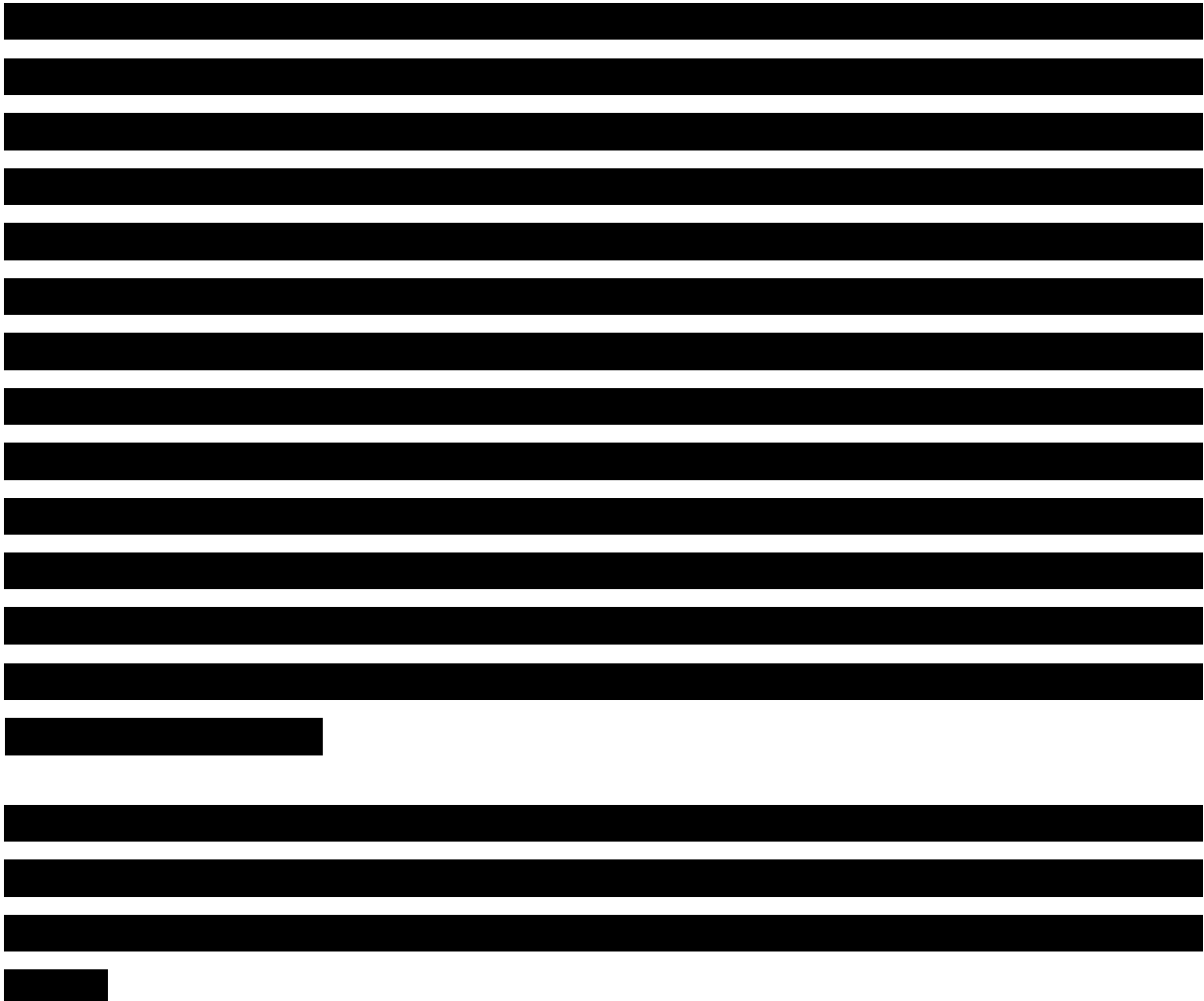
Źródło: opracowanie własne

Rysunek 7.

Liczba chorych, u których natężona pojemność życiowa (FVC) wyrażona jako odsetek wartości należnej zmniejszyła się o co najmniej 10% na podstawie badań [redacted]



Źródło: opracowanie własne



[Redacted text]

Zestawienie danych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli oraz na odpowiednich rysunkach.

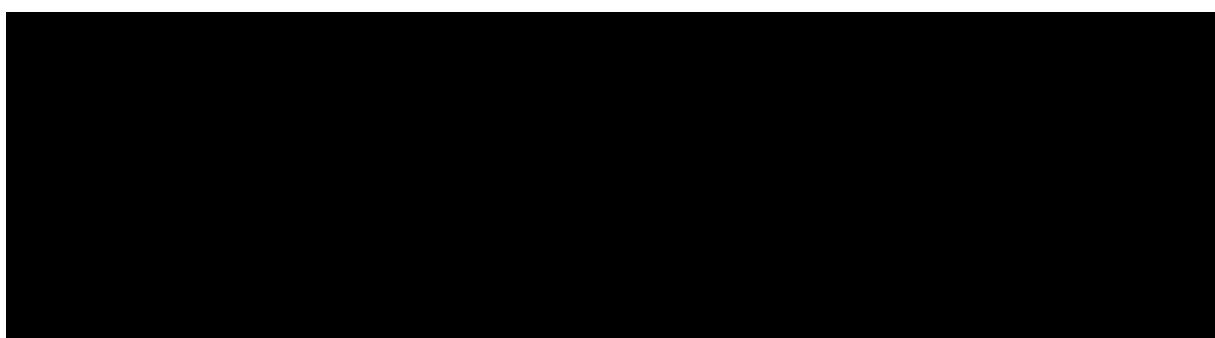
Tabela 17.
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej o co najmniej 10% na podstawie badań [Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		MD (95% CI); p-wartość	SE	IS
		Średnia (SD)	N	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]

Zródło: opracowanie własne

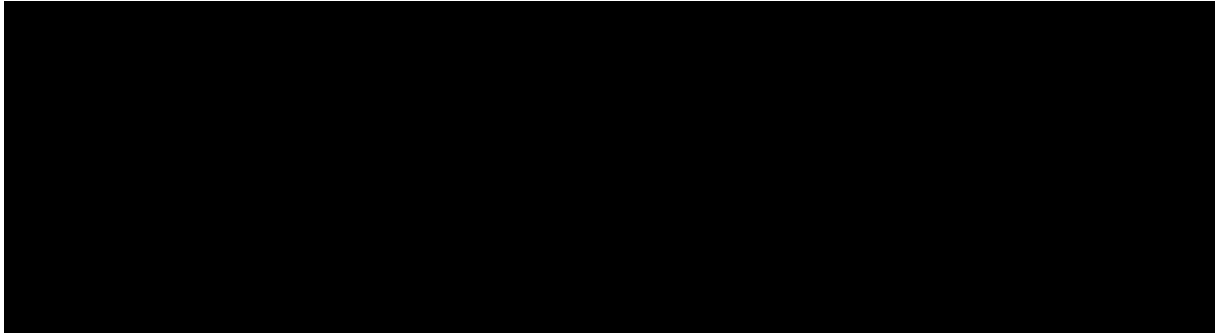
Rysunek 8.
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej o co najmniej 10% na podstawie badań [Redacted]



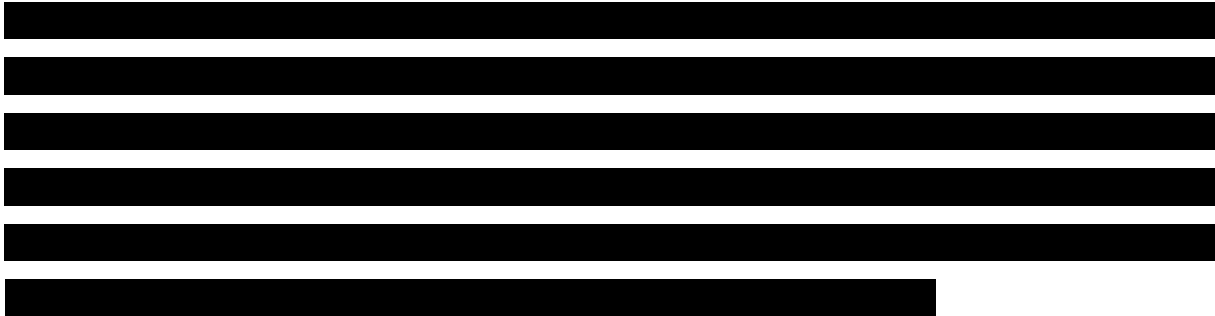
Zródło: opracowanie własne

Rysunek 9.

Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej o co najmniej 10% na podstawie badań



Źródło: opracowanie własne



Dane zestawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 18.

Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej na podstawie badań

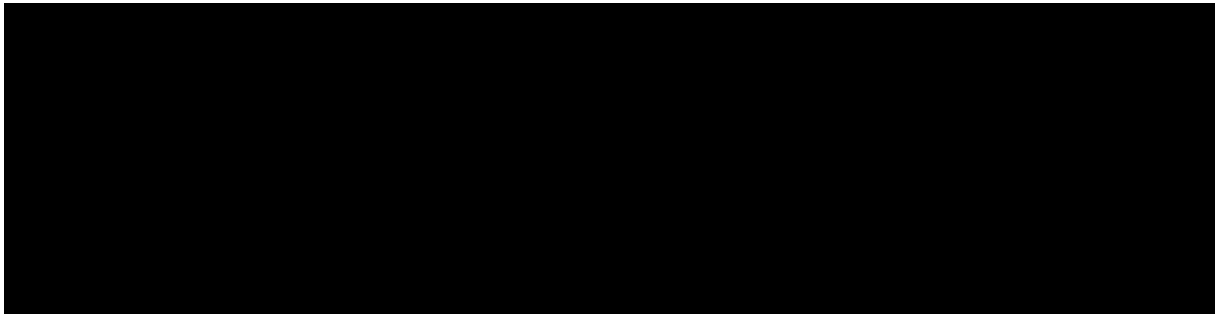
Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		MD (95% CI); p-wartość	IS
		Średnia (SD)	N	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



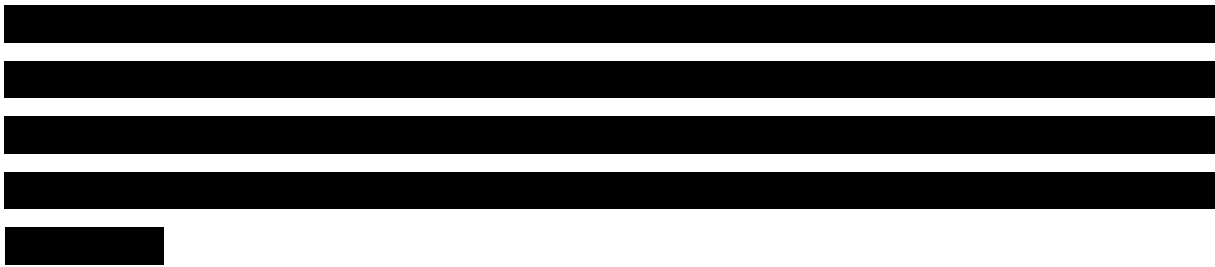
Źródło: opracowanie własne

Rysunek 10.

Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej (parametr MD liczony metodą efektów stałych)



Źródło: opracowanie własne



Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 19.

Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej – [redacted] na podstawie badań [redacted]

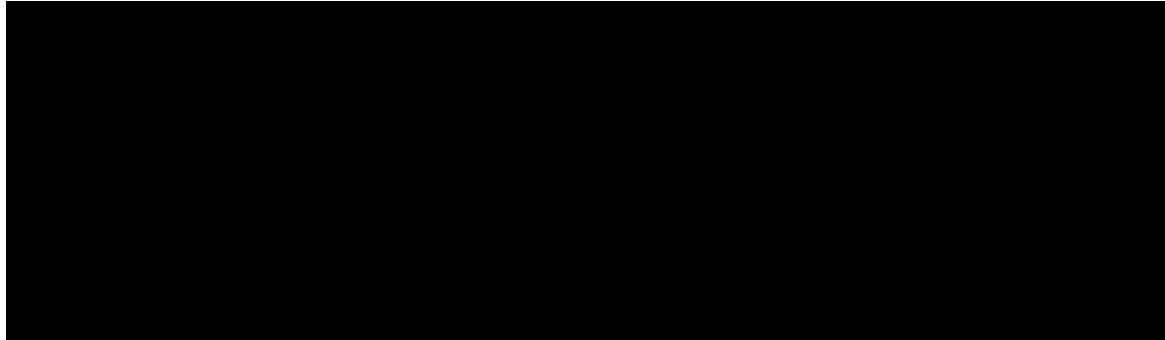
Badanie	Okres obserwacji	PIR		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Średnia (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 11.

Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej [Redacted]



Źródło: opracowanie własne

7.9.5. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

[Redacted]

Zestawienie omówionych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań [Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		HR (95% CI) / p-wartość*	IS
		Mediana (zakres) [tyg.]	N	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted text]

Szczegółowe zestawienie danych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli oraz na odpowiednich rysunkach.

Tabela 21.
Liczba chorych bez progresji choroby w czasie trwania badania na podstawie badań [Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 12.**Liczba chorych bez progresji choroby lub zgonu w czasie trwania badania**


Źródło: opracowanie własne

Rysunek 13.**Liczba chorych bez progresji choroby lub zgonu w czasie trwania badania**


Źródło: opracowanie własne

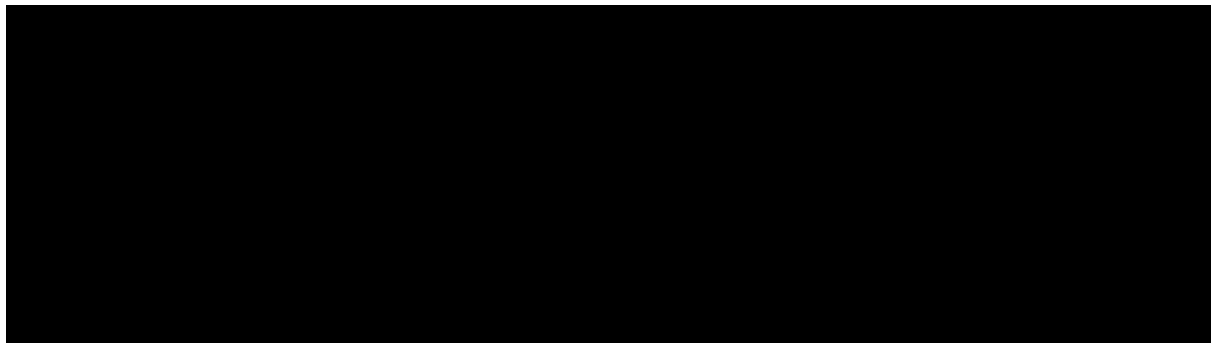
7.9.7. Test 6-minutowego marszu (6MWT)


Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Zmiana dystansu pokonywanego w czasie 6 minut [m] na podstawie badań

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[redacted]		MD (95% CI); p-wartość	SE	IS
		Średnia (SD)	N	[redacted]	[redacted]			
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 14.
Zmiana dystansu pokonywanego w czasie 6 minut [m] na podstawie badań


Źródło: opracowanie własne



[Redacted text]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

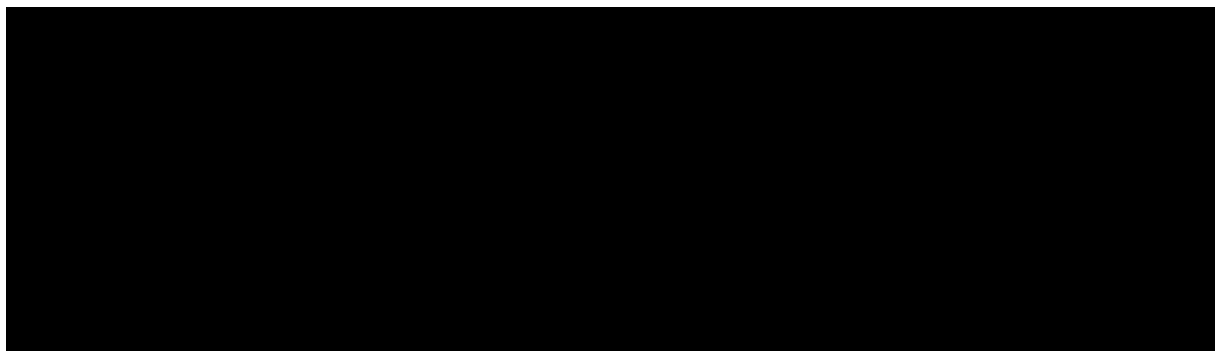
Liczba chorych, którzy w teście 6-minutowego marszu uzyskali wynik o minimum 50 m gorszy na podstawie badań [Redacted]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 15.

Liczba chorych, którzy w teście 6-minutowego marszu uzyskali wynik o minimum 50 m gorszy na podstawie badań [Redacted]



Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

[Redacted text block]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Zmiana procentowa najgorszego wyniku saturacji (SpO₂) podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut na podstawie badań [Redacted]

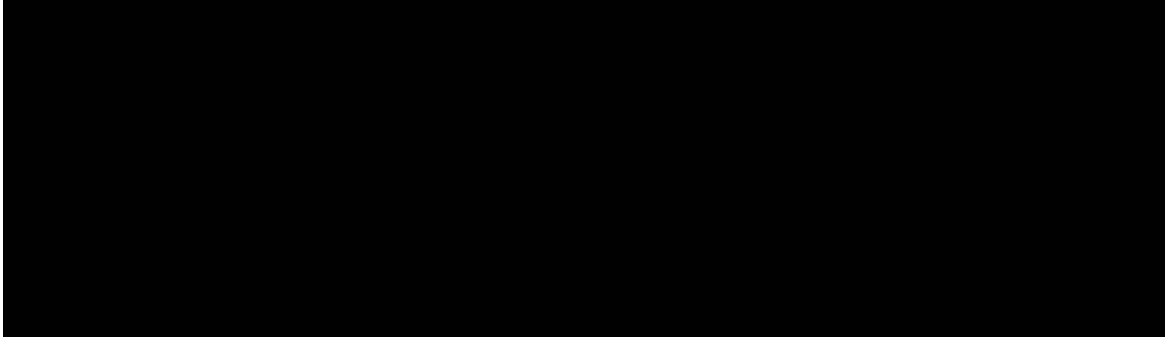
Badanie	Okres obserwacji	PIR		[Redacted]		MD (95% CI); p-wartość	SE	IS
		Średnia (SD)	N	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted row]								
[Redacted row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]								
[Redacted row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 16.

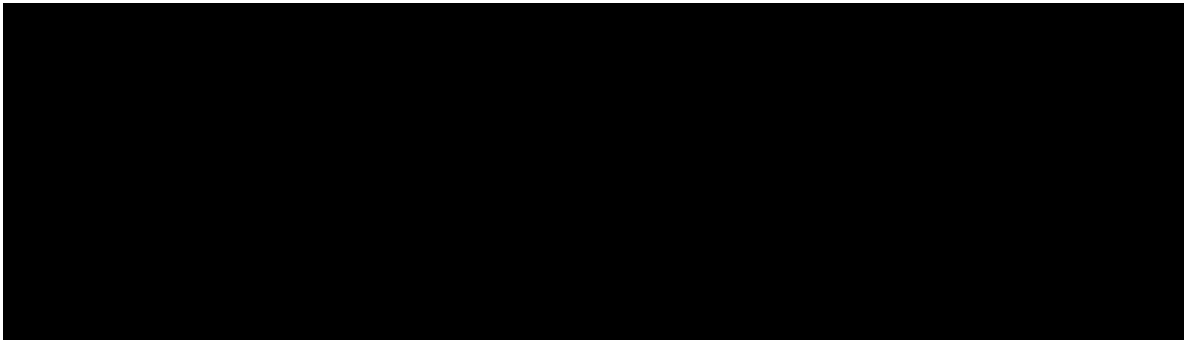
Zmiana procentowa najgorszego wyniku saturacji podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut na podstawie badań [REDACTED]



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 17.

Zmiana procentowa najgorszego wyniku saturacji podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut na podstawie badań [REDACTED]



Źródło: opracowanie własne

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

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Wskaźnik desaturacji (powierzchnia log SpO₂) podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut na podstawie badania [REDACTED]

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[REDACTED]		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

7.9.8. Ocena stopnia nasilenia włóknienia płuc

7.9.8.1. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DL_{CO})

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 27.

Zmiana zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażona jako odsetek wartości należnej na podstawie badań

Badanie	Okres obserwacji	PIR		[REDACTED]		MD (95% CI) / p-wartość	SE	IS
		Średnia (SD)	N	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne

Rysunek 18.

Zmiana zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażona jako odsetek wartości należnej na podstawie badań



Zródło: opracowanie własne



[Redacted text]

Zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażonej jako odsetek wartości należnej na podstawie badania [Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

7.9.8.2. Pojemność życiowa płuc (VC)

[Redacted text]

Szczegółowe zestawienie danych 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]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio wzrost o 5%, wzrost o mniej niż 5% i pogorszenie o 5%) na podstawie badania [redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

7.9.8.3. Całkowita pojemność płuc (TLC)

[Redacted text]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Zmiana całkowitej pojemności płuc (TLC) w stosunku do wartości początkowych na podstawie badań [Redacted]

*dane z badania;

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie całkowitej pojemności płuc na podstawie badania

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

Źródło: opracowanie własne

7.9.8.4. Ciśnienie cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂)

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Zestawienie danych 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

7.9.8.5. Pęcherzykowo-tętnicza różnica stężenia tlenu (AaDO₂)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Zmiana pęcherzykowo-tętniczej różnicy stężenia tlenu (AaDO₂) w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania [REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

7.9.9. Ocena zmian zwłóknieniowych w płucach

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text]

Dane zestawiono w poniższej tabeli oraz przedstawiono na rysunku.

Tabela 39.

Czas do pogorszenia objawów idiopatycznego włóknienia płuc na podstawie badań [Redacted]

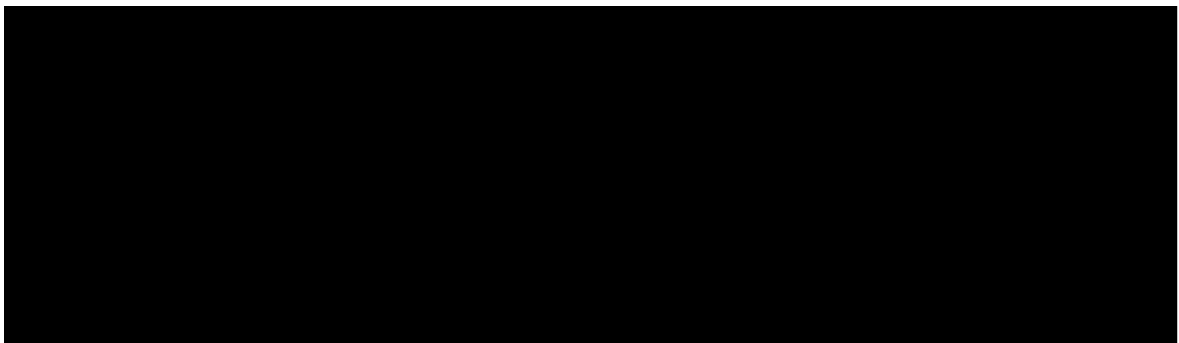
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted text]

Zródło: opracowanie własne

Rysunek 19.

Czas do pogorszenia objawów idiopatycznego włóknienia płuc na podstawie badań [Redacted]



Zródło: opracowanie własne

[Redacted text]

[Redacted text]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Liczba chorych, u których stwierdzono pogorszenie statusu zdrowotnego na podstawie badania [Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

7.9.11. Zaostrzenie IPF

[Redacted text]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Liczba chorych z zaostrzeniem IPF na podstawie badania SP2 i SP3

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

Źródło: opracowanie własne

7.9.12. Przestrzeganie przez chorych zaleceń terapeutycznych

[Redacted text block]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych na podstawie badań [Redacted]

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

Zródło: opracowanie własne

7.10. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność pirfenidonu [Redacted] została oceniona na podstawie 4 badań randomizowanych, [Redacted]

[Redacted text block]

Ocena została wykonana w oparciu o analizę czasu przeżycia całkowitego, częstości występowania zgonów, jakości życia, natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, występowania progresji choroby, wyników testu 6-minutowego marszu, oceny stopnia nasilenia zwłóknienia płuc, oceny zmian zwłóknieniowych w płucach, pogorszenia objawów IPF, zaostrzenia IPF i przestrzegania przez chorych zaleceń terapeutycznych.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania pirfenidonu [redacted] oceniono według zaleceń GRADE [10].

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Podsumowanie skuteczności dla porównania pirfenidonu [REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

7.11. Ocena bezpieczeństwa pirfenidonu [REDACTED]

Bezpieczeństwo pirfenidonu [REDACTED] zostało ocenione na podstawie wyników 4 badań randomizowanych:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Oceny dokonano względem następujących grup zdarzeń niepożądanych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- zaburzenia endokrynologiczne;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- badania diagnostyczne;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W badaniach przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia, które w poniższych rozdziałach zostały zaznaczone jako TEAE (ang. *treatment emergent adverse event*).

Według Cochrane Handbook [11] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została

przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Obliczone parametry należy interpretować zgodnie z przedstawionymi powyżej przykładami.

7.11.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli oraz na rysunku.

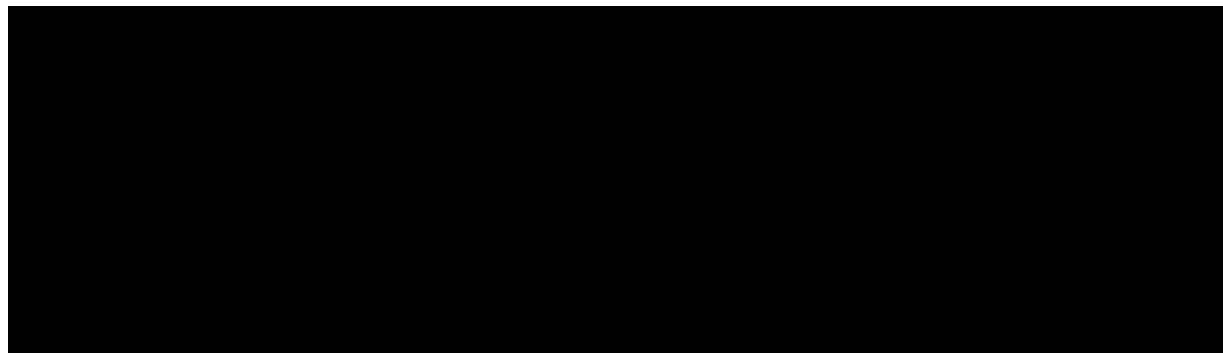
Tabela 44.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań

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

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 20.

Występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem – TEAE, na podstawie badań



Źródło: opracowanie własne

7.11.2. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)



Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli oraz na rysunkach.

Tabela 45.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów) na podstawie badań

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

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

*obliczone metodą efektów losowych;

**obliczenia przeprowadzone dla zmniejszonej liczebności populacji obejmujących tylko mężczyzn;

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 21.

Występowanie raka prostaty – ciężkie TEAE, na podstawie badań [redacted]



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 22.

Występowanie raka prostaty – ciężkie TEAE, na podstawie badań [redacted]



Źródło: opracowanie własne

7.11.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego



[Redacted text block]

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

[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]

Źródło: opracowanie własne

7.11.4. Zaburzenia endokrynologiczne

[Redacted text block]

Tabela 47.
Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych na podstawie badań

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

Źródło: opracowanie własne

7.11.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dane zestawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 48.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badań

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

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne

7.11.6. Zaburzenia psychiczne

[Redacted text]

Tabela 49.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań [Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 24.

Występowanie bezsenności - TEAE, na podstawie badań [Redacted]



Źródło: opracowanie własne

7.11.7. Zaburzenia serca

[Redacted text]

[Redacted text block]

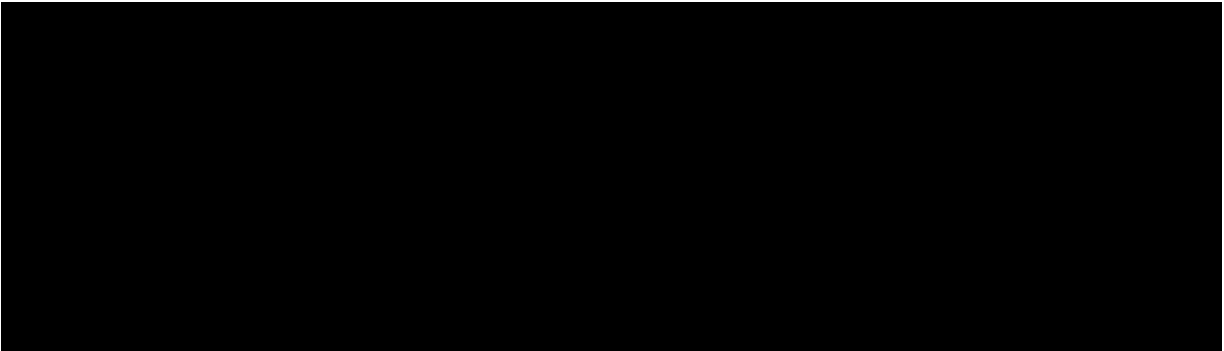
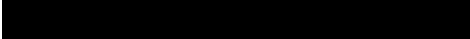
Dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach.

Tabela 50.
Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań [Redacted]

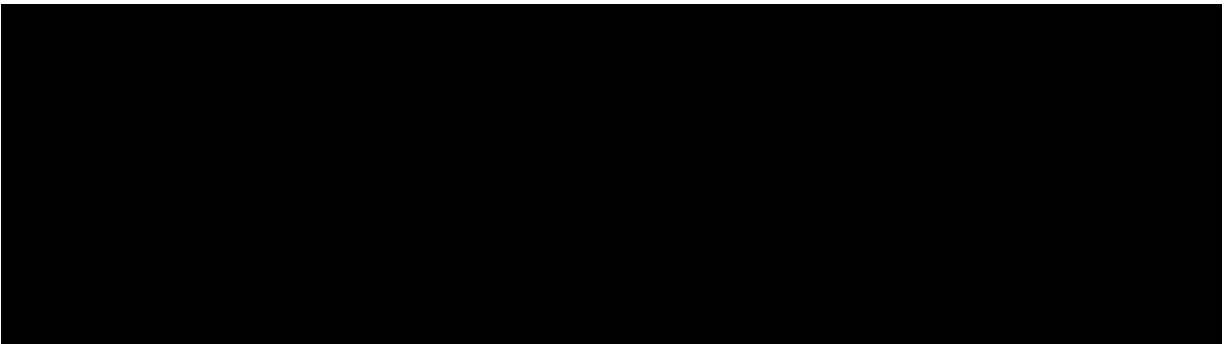

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

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

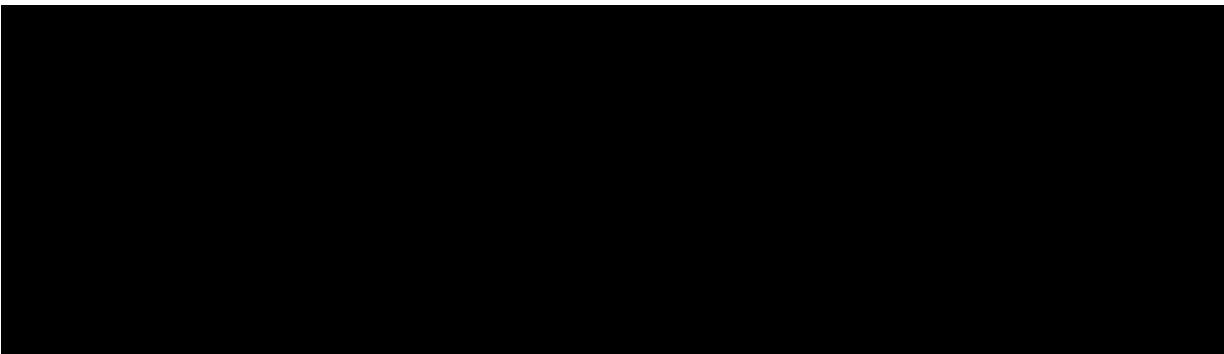
Źródło: opracowanie własne

Rysunek 25.**Występowanie choroby wieńcowej - ciężkie TEAE, na podstawie badań**


Źródło: opracowanie własne

Rysunek 26.**Występowanie choroby wieńcowej – ciężkie TEAE, na podstawie badań**


Źródło: opracowanie własne

Rysunek 27.**Występowanie migotania przedsionków – ciężkie TEAE, na podstawie badań**


Źródło: opracowanie własne

Rysunek 28.
Występowanie zawrotów głowy - TEAE, na podstawie badań


Źródło: opracowanie własne

7.11.8. Zaburzenia naczyniowe


Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.



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

Źródło: opracowanie własne

7.11.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia


[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach.

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.11.10. Zaburzenia żołądka i jelit

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Dane zostały przedstawione w poniższej tabeli oraz na rysunkach.

[REDACTED]

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

Lp	Wzrost	Ciężar ciała	Przed randomizacją		Po randomizacji		Przed randomizacją	Po randomizacji	Przed randomizacją	Po randomizacji
			Wzrost	CI	Wzrost	CI				
1	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
2	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
3	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
4	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
5	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
6	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
7	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
8	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
9	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
10	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
11	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
12	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
13	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
14	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
15	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
16	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
17	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
18	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
19	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
20	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
21	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
22	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
23	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
24	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
25	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
26	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
27	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
28	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
29	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
30	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
31	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
32	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
33	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
34	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
35	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
36	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
37	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
38	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
39	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
40	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
41	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
42	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
43	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
44	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
45	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
46	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
47	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
48	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
49	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
50	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
51	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
52	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
53	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
54	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
55	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
56	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
57	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
58	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
59	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
60	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
61	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
62	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
63	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
64	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
65	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
66	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
67	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
68	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
69	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
70	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
71	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
72	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
73	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
74	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
75	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
76	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
77	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
78	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
79	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
80	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
81	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
82	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
83	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
84	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
85	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
86	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
87	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
88	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
89	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
90	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
91	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
92	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
93	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
94	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
95	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
96	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
97	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
98	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
99	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70
100	170	70	170	70	170	70	170	70	170	70

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

[REDACTED]

7.11.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Dane zostały zamieszczone w poniższej tabeli oraz na rysunkach.

[REDACTED]

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

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

7.11.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

[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]

7.11.13. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.11.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

[Redacted text block]

Dane zaprezentowano w tabeli poniżej oraz na rysunkach.

[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]

7.11.15. Badania diagnostyczne

[Redacted text block]

Dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

[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]

7.11.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

7.12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo pirfenidonu [redacted] zostało ocenione na podstawie 4 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Ocena bezpieczeństwa została wykonana w oparciu o analizę częstości występowania: zaburzeń niepożądanych ogółem, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń endokrynologicznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania pirfenidonu [REDACTED] oceniono według zaleceń GRADE [10], analogicznie do oceny dokonanej dla wyników dotyczących skuteczności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników można zatem wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa pirfenidonu [REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.13. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie dokumentów PSUR

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pirfenidonu, uzyskane z okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Raporty obejmowały następujące okresy sprawozdawcze:

[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]

Szczegółowe dane dotyczące liczby zgłaszanych przypadków wystąpień działań niepożądanych zamieszczono w załączniku (rozdział 11.11.)

7.14. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie

[Redacted text]

Charakterystyka badania

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki

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

8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[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]

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pirfenidonu [REDACTED] w populacji docelowej, tj. dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc w postaci łagodnej do umiarkowanej.

Analizę przeprowadzono na podstawie 4 badań randomizowanych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo analiza bezpieczeństwa pirfenidonu została uzupełniona o dokumenty PSUR oraz [REDACTED] wyniki badania [REDACTED]

[REDACTED]

Ocena skuteczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że pirfenidon jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz relatywnie korzystnym profilem bezpieczeństwa [REDACTED]. Ze względu na specyfikę idiopatycznego włóknienia płuc, które jest chorobą przewlekłą i stale postępującą, zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach odpowiedniego programu lekowego.

10. Dyskusja

[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 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]



11. Załączniki

11.1. Wyniki badania ankietowego



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1. [Redacted text]

[Redacted text]

2. [Redacted text]

3. [Redacted text]

4. [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]

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]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

I		E	
II		E	
III		E	
IV		E	
V		E	
VI		E	

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

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

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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. [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

8. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

6.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	I	I
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I		
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				

7. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

3. [Redacted text block]

4. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

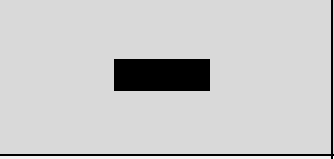

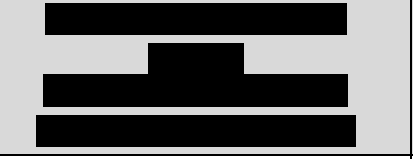



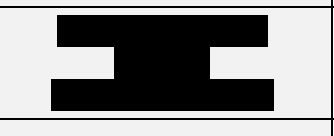
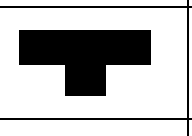
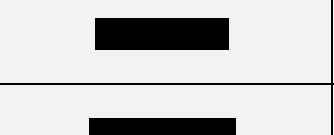


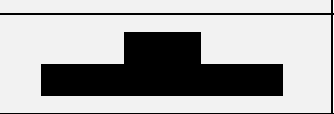
[Redacted text block]

5.





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



8.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

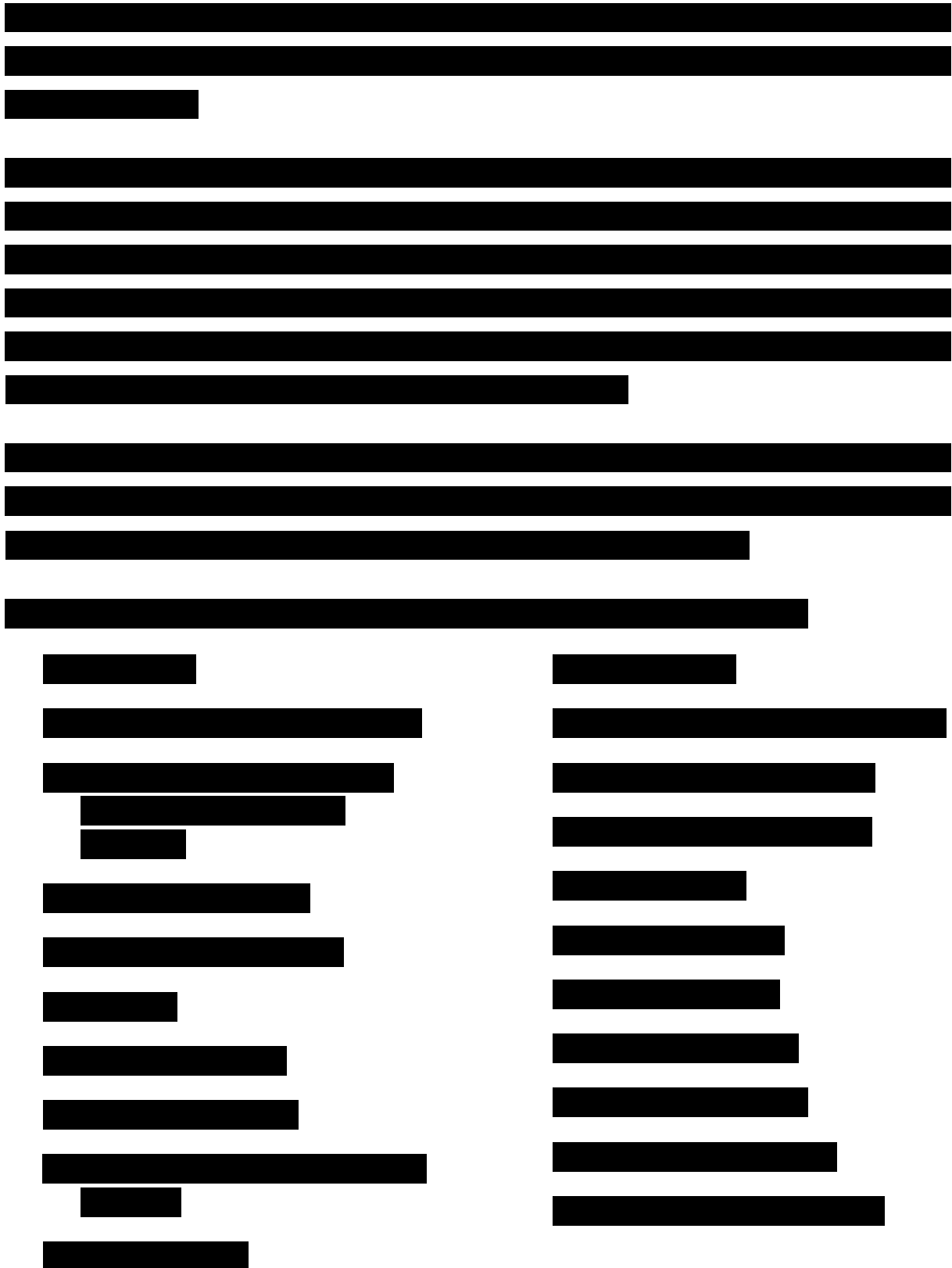
11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

[Redacted text]

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

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

11.3. Charakterystyka skali oceny nasilenia duszności



The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with two columns and multiple rows, likely containing clinical data or definitions for the dyspnea scale.

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

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

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

[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[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, including a bulleted point.]

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

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

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

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

11.8. Skale oceny jakości przeglądów systematycznych i badań pierwotnych

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

Tabela 71.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

11.9.1. Badania wykluczone – etap I

[REDACTED]

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

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

11.9.2. Badania wykluczone – etap II

[REDACTED]

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

11.9.3. Badania wykluczone

[Redacted text]

[Redacted text]

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

11.10. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie dokumentów PSUR

Tabela 77.

Działania niepożądane raportowane w okresie [redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]				[redacted]				[redacted]				[redacted]
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
[redacted]																	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]																	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]																	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]																	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
[redacted]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

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

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia nasilenia idiopatycznego włóknienia płuc na podstawie poszczególnych parametrów oceniających funkcjonowanie płuc ..	22
Tabela 2. Schemat dawkowania terapii trójlekowej	29
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia IPF	32
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Esbriet®	36
.....	46
.....	74
Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	80
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	84
Tabela 9. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej pirfenidonu.....	88
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań	91
Tabela 11. Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie	96
Tabela 12. Zgony ogółem na podstawie badań	97

Tabela 13. Zgony związane z IPF na podstawie [REDACTED]	98
Tabela 14. Zmiana wyniku w kwestionariuszu oceniającym nasilenie duszności [REDACTED] [REDACTED].....	99
Tabela 15. Zmiana jakości życia i nasilenia duszności [REDACTED] [REDACTED].....	100
Tabela 16. Liczba chorych, u których natężona pojemność życiowa (FVC) wyrażona jako odsetek wartości należnej zmniejszyła się o co najmniej 10% [REDACTED] [REDACTED].....	101
Tabela 17. Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej o co najmniej 10% na podstawie badań [REDACTED]	103
Tabela 18. Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej na podstawie badań [REDACTED]	104
Tabela 19. Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej – [REDACTED] [REDACTED] na podstawie badań [REDACTED].....	105
Tabela 20. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań [REDACTED]	106
Tabela 21. Liczba chorych bez progresji choroby w czasie trwania badania na podstawie badań [REDACTED]	108
Tabela 22. Zmiana dystansu pokonywanego w czasie 6 minut [m] na podstawie badań [REDACTED]	110

Tabela 23. Liczba chorych, którzy w teście 6-minutowego marszu uzyskali wynik o minimum 50 m gorszy na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	111
Tabela 24. Zmiana procentowa najgorszego wyniku saturacji (SpO₂) podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	112
Tabela 25. Liczba chorych z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem w najgorszym wyniku saturacji podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut na podstawie badania [REDACTED]	
[REDACTED]	114
Tabela 26. Wskaźnik desaturacji (powierzchnia log SpO₂) podczas pokonywania dystansu w czasie 6 minut na podstawie badania [REDACTED]	
[REDACTED]	115
Tabela 27. Zmiana zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażona jako odsetek wartości należnej na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	116
Tabela 28. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażonej jako odsetek wartości należnej na podstawie badania [REDACTED]	
[REDACTED]	117
Tabela 29. Zmiana pojemności życiowej płuc (VC) [litry] w stosunku do wartości początkowych na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	118
Tabela 30. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio wzrost o 10%, wzrost o mniej niż 10% i pogorszenie o 10%) na podstawie badania [REDACTED]	
[REDACTED]	118
Tabela 31. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie pojemności życiowej płuc (odpowiednio wzrost o 5%, wzrost o mniej niż 5% i pogorszenie o 5%) na podstawie badania [REDACTED]	
[REDACTED]	119

Tabela 32. Zmiana całkowitej pojemności płuc (TLC) w stosunku do wartości początkowych na podstawie badań ██████████	120
Tabela 33. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie całkowitej pojemności płuc na podstawie badania ██████████	121
Tabela 34. Zmiana spoczynkowego ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) [mm Hg] w stosunku do wartości początkowych na podstawie badań ██████████	122
Tabela 35. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę, stabilizację lub pogorszenie spoczynkowego ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) na podstawie badania ██████████	122
Tabela 36. Zmiana pęcherzykowo-tętniczej różnicy stężenia tlenu (AaDO₂) w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania ██████	123
Tabela 37. Zmiany (znaczne polepszenie, polepszenie, bez zmian, pogorszenie, znaczne pogorszenie) w zwłóknieniu w obrazie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości na podstawie badania ██████████	124
Tabela 38. Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję zmian typu „matowej szyby” i siateczkowatych zacienień na obrazie TKWR na podstawie badania ██████	124
Tabela 39. Czas do pogorszenia objawów idiopatycznego włóknienia płuc na podstawie badań ████████████████████	125
Tabela 40. Liczba chorych, u których stwierdzono pogorszenie statusu zdrowotnego na podstawie badania ██████	126
Tabela 41. Liczba chorych z zaostrzeniem IPF na podstawie badania SP2 i SP3	126

Tabela 42. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych na podstawie badań [redacted]	127
Tabela 43. Podsumowanie skuteczności dla porównania pirfenidonu [redacted] [redacted]	131
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań [redacted]	149
Tabela 45. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie badań [redacted] [redacted]	150
[redacted] [redacted]	152
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych na podstawie badań [redacted]	153
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badań [redacted]	153
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań [redacted]	155
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań [redacted]	156
[redacted] [redacted]	159
[redacted] [redacted]	160

[REDACTED]	
[REDACTED]	167
[REDACTED]	
[REDACTED]	172
[REDACTED]	
[REDACTED]	175
[REDACTED]	
[REDACTED]	176
[REDACTED]	
[REDACTED]	177
[REDACTED]	
[REDACTED]	179
[REDACTED]	
[REDACTED]	180
[REDACTED]	
[REDACTED]	184
[REDACTED]	
[REDACTED]	204
[REDACTED]	
[REDACTED]	206
Tabela 63 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pirfenidonu w populacji docelowej	271
[REDACTED]	
[REDACTED]	273

[REDACTED]	
[REDACTED]	276
[REDACTED]	
[REDACTED]	277
[REDACTED]	
[REDACTED]	278
[REDACTED]	
[REDACTED]	280
[REDACTED]	
[REDACTED]	282
[REDACTED]	
[REDACTED]	307
Tabela 71. Ocena jakości danych wg skali Jadad	307
[REDACTED]	308
Tabela 73. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	308
[REDACTED]	310
[REDACTED]	
[REDACTED]	311
[REDACTED]	
[REDACTED]	312
Tabela 77. Działania niepożądane raportowane w okresie [REDACTED]	
[REDACTED]	313
[REDACTED]	
[REDACTED]	317

Rysunek 8. Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej o co najmniej 10% na podstawie badań [REDACTED] 103
Rysunek 9. Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej o co najmniej 10% na podstawie badań [REDACTED] 104
Rysunek 10. Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej (parametr MD liczony metodą efektów stałych)	105
Rysunek 11. Zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC) wyrażonej jako odsetek wartości należnej [REDACTED]	.. 106
Rysunek 12. Liczba chorych bez progresji choroby lub zgonu w czasie trwania badania [REDACTED] 109
Rysunek 13. Liczba chorych bez progresji choroby lub zgonu w czasie trwania badania [REDACTED] 109
Rysunek 14. Zmiana dystansu pokonywanego w czasie 6 minut [m] na podstawie badań [REDACTED] 110
Rysunek 15. Liczba chorych, którzy w teście 6-minutowego marszu uzyskali wynik o minimum 50 m gorszy na podstawie badań [REDACTED] 111
Rysunek 16. Zmiana procentowa najgorszego wyniku saturacji podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut na podstawie badań [REDACTED] 113

Rysunek 17. Zmiana procentowa najgorszego wyniku saturacji podczas dystansu pokonywanego w czasie 6 minut na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	113
Rysunek 18. Zmiana zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażona jako odsetek wartości należnej na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	116
Rysunek 19. Czas do pogorszenia objawów idiopatycznego włóknienia płuc na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	125
Rysunek 20. Występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem – TEAE, na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	150
Rysunek 21. Występowanie raka prostaty – ciężkie TEAE, na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	151
Rysunek 22. Występowanie raka prostaty – ciężkie TEAE, na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	151
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Rysunek 24. Występowanie bezsenności - TEAE, na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	155
Rysunek 25. Występowanie choroby wieńcowej - ciężkie TEAE, na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	158
Rysunek 26. Występowanie choroby wieńcowej – ciężkie TEAE, na podstawie badań [REDACTED]	
[REDACTED]	158

Rysunek 27. Występowanie migotania przedsionków – ciężkie TEAE, na podstawie badań [REDACTED]

[REDACTED] 158

Rysunek 28. Występowanie zawrotów głowy - TEAE, na podstawie badań [REDACTED]

[REDACTED] 159

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 163

[REDACTED]
[REDACTED] 163

[REDACTED]
[REDACTED] 163

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 164

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 164

[REDACTED]
[REDACTED] 164

[REDACTED]
[REDACTED] 165

[REDACTED]
[REDACTED] 165

[Redacted]	165
[Redacted]	169
[Redacted]	170
[Redacted]	170
[Redacted]	170
[Redacted]	171
[Redacted]	171
[Redacted]	171
[Redacted]	172
[Redacted]	174
[Redacted]	174

[Redacted]	
[Redacted] 175
[Redacted]	
[Redacted]	... 176
[Redacted]	
[Redacted] 177
[Redacted]	
[Redacted] 178

14. Bibliografia

1. [Redacted]
2. [Redacted]
3. [Redacted]
4. [Redacted]
5. [Redacted]
6. [Redacted]
7. [Redacted]
8. [Redacted]
9. [Redacted]
10. [Redacted]
11. [Redacted]

12. [redacted]
[redacted]
[redacted]
13. [redacted]
[redacted]
[redacted]
14. [redacted]
[redacted]
15. [redacted]
[redacted]
[redacted]
16. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
17. [redacted]
[redacted]
[redacted]
18. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
19. [redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

20. [Redacted text block]

21. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

22. [Redacted text block]

23. [Redacted text block]

-
24. [redacted]
[redacted]
[redacted]
25. [redacted]
[redacted]
26. [redacted]
[redacted]
[redacted]
27. [redacted]
[redacted]
[redacted]
28. [redacted]
[redacted]
29. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
30. [redacted]
[redacted]
[redacted]
31. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
32. [redacted]
[redacted]
[redacted]
33. [redacted]
[redacted]

34. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
35. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
36. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
37. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
38. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
39. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
40. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
41. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
42. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

43. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
44. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
45. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
46. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
47. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
48. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
49. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]