

**BEWACYZUMAB W LECZENIU
PIERWSZEGO RZUTU CHORYCH NA
NABŁONKOWEGO RAKA JAJNIKA, RAKA
JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA
OTRZEWNEJ W STADIUM
ZAAWANSOWANIA III LUB IV**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

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, 10 lipca 2013 r.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:



SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	7
Streszczenie.....	9
1. Cel analizy	12
2. Metodyka	12
2.1. Źródła danych.....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	13
2.3. Strategia wyszukiwania	15
2.4. Selekcja odnalezionych badań	17
2.5. Ocena jakości badań	17
2.6. Analiza statystyczna	17
3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego.....	20
4. Badanie eksperymentalne.....	24
4.1. Metodyka włączonego badania.....	24
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych	27
4.3. Charakterystyka chorych włączonych do badania	31
4.4. Stosowane interwencje.....	34
4.5. Punkty końcowe.....	36
5. Ocena skuteczności BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem ██████ na podstawie badań randomizowanych.....	38

5.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)	39
5.2. Zgony.....	40
5.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	41
6. Podsumowanie oceny skuteczności BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem ██████ na podstawie badań randomizowanych	43
7. Ocena bezpieczeństwa BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem ██████ na podstawie badań randomizowanych	47
7.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	49
7.2. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	49
7.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	50
7.4. Zaburzenia układu immunologicznego	51
7.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	51
7.6. Zaburzenia psychiczne	52
7.7. Zaburzenia układu nerwowego	53
7.8. Zaburzenia ucha i błędnika	54
7.9. Zaburzenia serca	54
7.10. Zaburzenia naczyniowe	55
7.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	57
7.12. Zaburzenia żołądka i jelit	58
7.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	59
7.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	59

7.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	60
7.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	61
7.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	62
7.18. Badania diagnostyczne.....	63
7.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	65
8. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem ██████ na podstawie badań randomizowanych	67
9. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa	86
10. Ograniczenia	89
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	89
12. Dyskusja	92
13. Załączniki.....	95
13.1. Przeglądy systematyczne	95
13.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .	100
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	104
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	106
13.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy	108
13.5.1. Przeglądy systematyczne	108
13.5.2. Badanie randomizowane BEW w dawce 7,5 mg	121
13.6. Skale oceny jakości badań	127
13.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	133

14. Spis tabel	136
15. Spis rysunków.....	140
16. Bibliografia	141

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
anty-VEGF	ang. <i>anti vascular endothelial growth factor</i> - antagoniści czynnika wzrostu śródbłonna naczyń
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASCO	ang. <i>The American Society of Clinical Oncology</i> - Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AUC	ang. <i>area under the curve</i> - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu
BEW	bewacyzumab
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
■	■
CI	ang. <i>confidence interval</i> - przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Kryteria Powszechnego Stopniowania Toksyczności
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> - organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa
GCIG	ang. <i>Gynecologic Cancer Intergroup</i> – organizacja mająca na celu promocję i przeprowadzanie wysokiej jakości badań klinicznych w celu poprawy jakości wyników leczenia u kobiet z nowotworami ginekologicznymi
GOG	ang. <i>The Gynecologic Oncology Group</i> - Grupa ds. Onkologii Ginekologicznej
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
■	■
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
i.p.	ang. <i>intraperitoneal injection</i> – wstrzyknięcie dootrzewnowe
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku

Skrót	Rozwinięcie
mg/kg mc.	miligramów na kilogram masy ciała
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system klasyfikacji układów i narządów
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
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
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
mg/m ² pc.	miligramów na metr kwadratowy powierzchni ciała
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PLC	placebo
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SGO	ang. <i>Society of Gynecologic Oncology</i> – stowarzyszenie ds. onkologii ginekologicznej
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

CEL

Celem raportu jest porównawcza analiza efektywności klinicznej bewacyzumabu (BEW) w dawce 7,5 mg/kg mc. (miligramów na kilogram masy ciała) w schemacie z paklitakselem i karboplatyną (CHEM) ze schematem [REDACTED], stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. w stadium zaawansowania III wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa) po suboptymalnej cytoredukcji oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym).

METODYKA

Przegląd systematyczny został wykonany 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 oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie zdefiniowanych kryteriów. Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 15 publikacji. Jedno badanie randomizowane (badanie [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność kliniczna

W analizie wykazano istotną statystycznie przewagę [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

Wyniki nie wskazują na przewagę [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Cztery dodatkowe publikacje włączone do analizy bezpieczeństwa dotyczyły charakterystycznych dla BEW działań niepożądanych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

Na podstawie wyżej opisanych wyników można wnioskować o [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Z wyżej opisanych wniosków wynika, że zasadnym jest [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza efektywności klinicznej bewacyzumabu (BEW) w dawce 7,5 mg/kg mc. (miligramów na kilogram masy ciała) w schemacie z paklitakselem i karboplatiną (CHEM) ze schematem [REDACTED] [REDACTED] stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. w stadium zaawansowania III wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Światowa Organizacja Ginekologii i Położnictwa) po suboptymalnej cytoredukcji oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym).

2. Metodyka

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej jest przegląd systematyczny. Przegląd został wykonany 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 [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [5]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę problemu decyzyjnego* [3], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej, wybrano potencjalne komparatory oraz scharakteryzowano populację docelową.

2.1. Źródła danych

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

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki PubMed),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),

- Cochrane Library (w tym *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) i rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* (NIH) i *Current Controlled Trials Register* (CCTR) oraz doniesień konferencyjnych na stronach *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa bewacyzumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej były włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:**
 - dla dawki BEW 7,5 mg/kg mc.¹: wcześniej nieleczeni (I rzut leczenia) chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka

¹ W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Avastin*[®] [7] dawka ta została uwzględniona w opisie skuteczności klinicznej bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, przedstawiono wyniki badania [redacted]. Ponadto, z informacji od Zamawiającego oraz odnalezionych dokumentów [9, 10] wynika, że BEW w dawce 7,5 mg/kg mc. jest zarejestrowany w Szwajcarii oraz może być również stosowany w Wielkiej Brytanii, gdzie będzie finansowany ze

otrzewnej w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. w stadium zaawansowania III wg FIGO po suboptymalnej cytoredukcji, czyli choroba resztkowa powyżej 1 cm oraz w stadium zaawansowania IV wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym);

- **interwencja:**

- bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel przez 6 cykli a następnie monoterapia przez maksymalnie 15 miesięcy;

- **komparator:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy;

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa;

- **metodyka:**

- badania wtórne: przeglądy systematyczne² spełniające kryterium populacji i interwencji (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*

środków *Cancer Drugs Fund*, w ramach regionalnych „oddziałów” NHS (ang. *National Health Service* – brytyjska *Narodowa Służba Zdrowia*). Aktualnie jest w Polsce finansowany w tej dawce w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika* [12]

² przeglądy spełniające kryteria Cook’a [2]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [11]) i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

- o badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji³), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania innym niż III lub IV, chorzy poddani wcześniejszej chemioterapii (co najmniej 2. rzut leczenia);
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. bewacyzumab w schemacie z chemioterapią bez zastosowania terapii podtrzymującej;
- **komparator:** niezgodny z założonymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [3], inny niż wyżej wymieniony (kryterium tylko dla badań z grupą kontrolną. Dla badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia);
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, abstrakty konferencyjne.

2.3. Strategia wyszukiwania

³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak jajnika, rak jajowodu, rak otrzewnej) oraz interwencji badanej (bewacyzumab). Nie zawężano strategii terminami odnoszącymi się do metodyki poszukiwanych publikacji. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD oraz na stronach EMA, FDA i ESMO wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej, jak również terminów dotyczących populacji docelowej.

Na stronie URPLWMIPB i ASCO przeprowadzono wyszukiwanie jedynie przy użyciu nazwy substancji czynnej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla bewacyzumabu w leczeniu chorych na raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej. Zastosowana strategia była wysoce swoista. Wykonano 3 niezależne wyszukiwania. W ramach wyszukiwania zaawansowanego w *National Institutes of Health* w polu *Intervention* wpisano słowa kluczowe dla zastosowanej interwencji (bewacyzumab, paklitaksel, karboplatyna), natomiast w polu *Condition* odpowiednio jeden z terminów opisujących populację (rak jajnika, rak jajowodu, rak otrzewnej). W bazie *Current Controlled Trials Register* wyszukiwanie przeprowadzono w analogiczny sposób jednak termin dla interwencji (bewacyzumab) połączono operatorem logicznym AND z odpowiednimi terminami określającymi populację.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.

2.4. 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 rozdziale 2.2.

2.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Jej wzór przedstawiono w załączniku 13.6 (Tabela 39).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną zostaną również ocenione według szczegółowej skali stworzonej przez analityków wykonujących raport. Badania jednoramienne zostaną ocenione zarówno w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) Wzory skal przedstawiono w załączniku 13.6. (Tabela 40, Tabela 41, Tabela 44).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [4]. Wzór skali został przedstawiony w załączniku 13.6 (Tabela 42).

2.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania interwencji porównano względem komparatora wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zgonu)

obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolny od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)⁴ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) obliczano bez względu na istotność statystyczną parametru OR. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 1.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
----------	---------------	---------------

⁴ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 2 957 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 11 publikacji;
- stronę internetową FDA wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono łącznie 20 dokumentów lub informacji na temat ocenianej interwencji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 117 publikacji;
- stronę internetową NIH, w której odnaleziono 66 publikacji;
- stronę internetową CCTR. w której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ASCO, w której odnaleziono 97 publikacji;
- stronę internetową ESMO, w której odnaleziono 13 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 24 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji, z czego 14 zostało zidentyfikowanych w ramach strategii wyszukiwania lub analizy referencji odnalezionych publikacji, a 1 została przekazana przez Zamawiającego. Do analizy włączono jedno badanie eksperymentalne, w którym porównywano zastosowanie schematu chemioterapii zawierającego bewacyzumab, karboplatinę i paklitaksel z następowym leczeniem podtrzymującym przy zastosowaniu bewacyzumabu względem [REDACTED]

[REDACTED]

- badanie [redacted] (publikacja [redacted] [16], *Suplement* do publikacji [redacted] [20], *protokół* do badania [redacted] [17], *dane od Zamawiającego* [13]), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. u chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej we wszystkich stadiach zaawansowania choroby wg FIGO.

Zgodnie z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia badań do analizy z badania [redacted] wykorzystano tylko dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby, tj. chorych w III stadium zaawansowania choroby wg FIGO po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm) lub w IV stadium zaawansowania choroby wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym.

Z uwagi na fakt, że w publikacji [redacted] ani *Suplemencie* do tej publikacji nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa w tak zdefiniowanej populacji, w niniejszym opracowaniu wykorzystano *dane od Zamawiającego*. Należy zwrócić uwagę, że populacja uwzględniona w *danych od Zamawiającego* nieznacznie (o 6,1%) różni się od wyżej zdefiniowanej populacji docelowej, ponieważ obejmuje również kobiety chore, u których wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego nie było możliwe.

W wyniku przeszukania bazy CRD oraz EMA nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Na stronach FDA i URPLWiPB odnaleziono natomiast 4 publikacje (*FDA 2011* [14], *URPLWMIPB 2013* [23], *URPLWMIPB 2010* [21] oraz *URPLWMIPB 2010a* [22]), w których przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych ([redacted])

spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 2.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Niniejsza analiza nie została oparta na wynikach odnalezionych przeglądów systematycznych, ponieważ

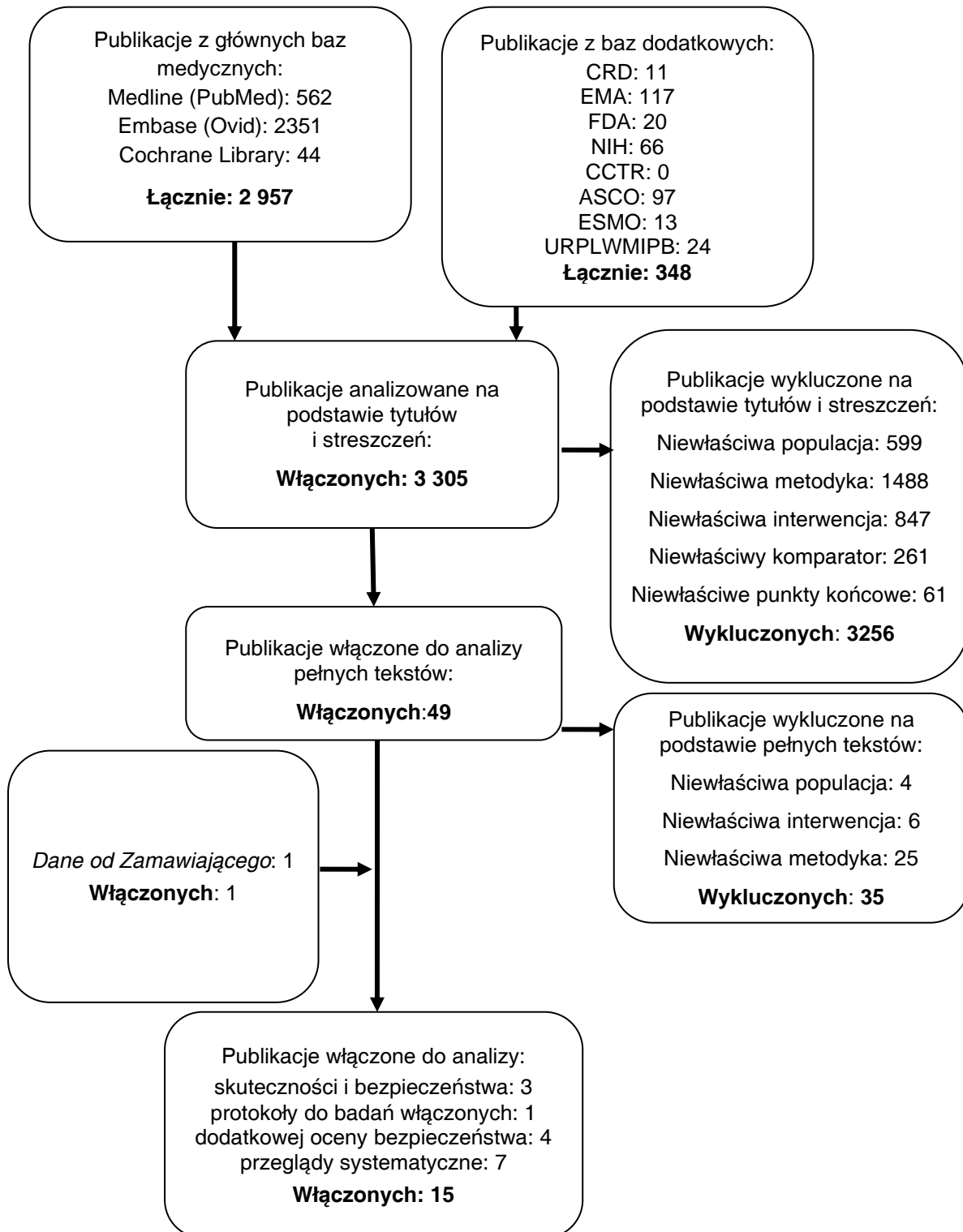
pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cooka odbiegają one metodycznie od Wytocznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przeglądy te zostały wskazane w analizie i dodatkowo opisano je w załączniku (rozdział 13.1, 13.5.1).

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 9 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 4 zakończone (nieopublikowane), 2 badania trwające i rekrutujące chorych oraz 3 badania trwające, w których chorzy nie są już rekrutowani. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 13.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). 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 13.7

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [6]

4. Badanie eksperymentalne

4.1. Metodyka włączonego badania

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

Tabela 2.
Metodyka badania włączonego do analizy

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

* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

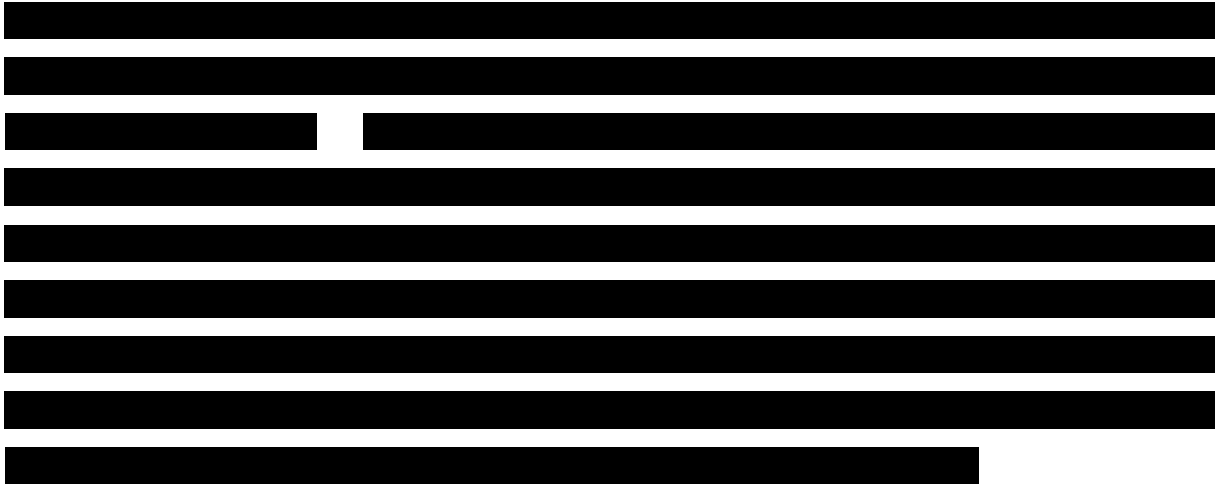
[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółową ocenę jakości badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Szczegółowa ocena jakości badania eksperymentalnego włączonego do analizy

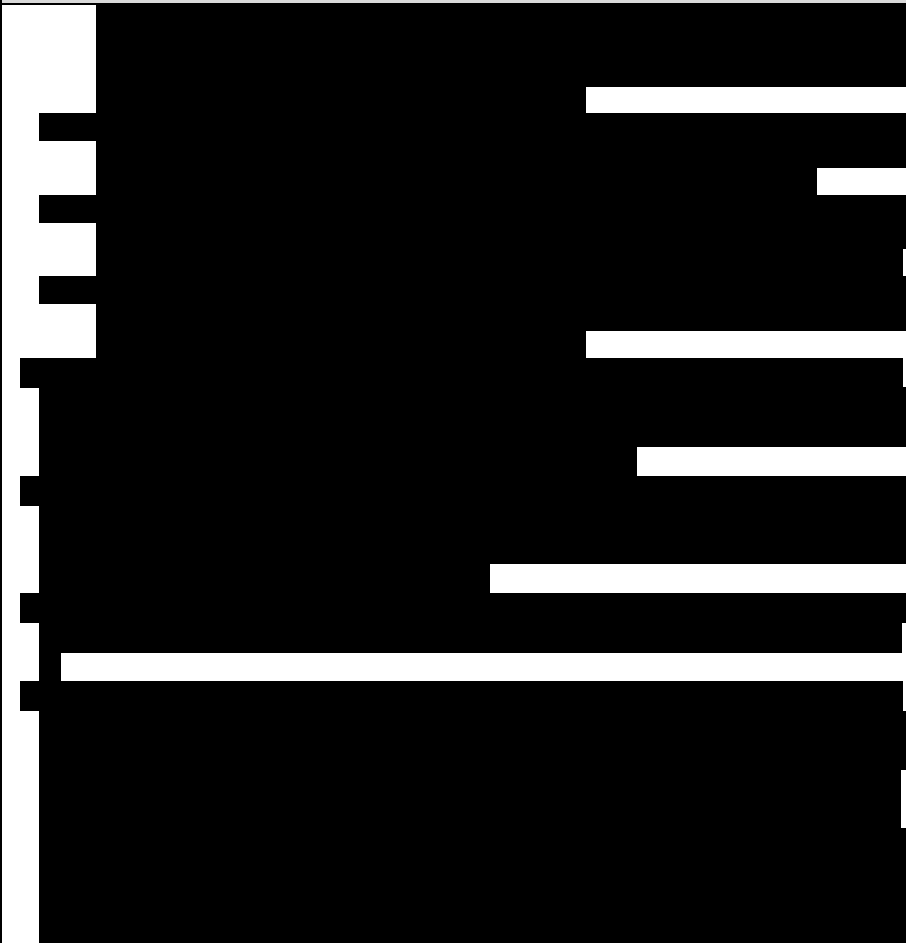
■	■	■	
		■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■



Zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

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

		<p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none">• [Redacted text] <p>[Redacted text]</p>

		 A table with multiple rows and columns, where the majority of the content is obscured by black redaction bars. Only a few horizontal white bars are visible, indicating the presence of text that has been hidden.

4.3. Charakterystyka chorych włączonych do badania

[Redacted content]

Szczegółowe informacje dotyczące chorych uczestniczących w badaniu włączonym do analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka chorych w badaniu włączonym do analizy

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

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
* [REDACTED]			
[REDACTED]			

4.4. Stosowane interwencje

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all text and data.

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych w badaniu włączonym do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Opis interwencji w badaniu włączonym do analizy

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

[REDACTED]

4.5. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

██████████ wykorzystano tylko dane dla podgrupy chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby (tj. chore w stadium zaawansowania FIGO III po suboptymalnej cytoredukcji oraz IV). Nie uwzględniano danych dla populacji ogólnej oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na inne czynniki prognostyczne.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych w badaniu punktów końcowych (Tabela 7) oraz ich definicje (Tabela 8).

W analizie przedstawiono zarówno punkty końcowe dla czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i częstości występowania zgonów. Wyniki dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zostały przedstawione w badaniach 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 faktyczne odsetki chorych, u których zdarzenie miało lub nie miało miejsca, w związku z czym zdecydowano o uwzględnieniu w analizie również takiego punktu końcowego jak częstość występowania zgonów.

W badaniu analizowano czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), częstość występowania zgonów oraz działań niepożądanych.

Tabela 7.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy

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

* [REDACTED]

Tabela 8.

Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy

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

[REDACTED]

5. Ocena skuteczności BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem [REDACTED] na podstawie badań randomizowanych

Skuteczność bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią dwulekową zawierającą paklitaksel i karboplatynę (BEW+CHEM) w porównaniu ze [REDACTED] została oceniona na podstawie badania randomizowanego [REDACTED] (publikacja [REDACTED], *Suplement* do publikacji [REDACTED] oraz *dane od Zamawiającego*).

Zgodnie z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia badań do analizy z badania [REDACTED] wykorzystano tylko dane dotyczące chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby, tj. chorzy w IV stadium zaawansowania choroby wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym lub w III stadium zaawansowania choroby wg FIGO po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm).

Należy zwrócić uwagę, że populacja uwzględniona w *danych od Zamawiającego* nieznacznie (o 6,1%) różni się od wyżej zdefiniowanej populacji docelowej, ponieważ obejmuje również chorych, u których wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego nie było możliwe. Zostały one uwzględnione jako dane dodatkowe w celu wykazania czy uwzględnienie tych chorych ma wpływ na zmianę istotności statystycznej podstawowych parametrów dotyczących przeżycia chorych i progresji choroby. W poniższej analizie skuteczności uwzględniono dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) z *danych od Zamawiającego*.

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego – OS:

- [REDACTED]

- [REDACTED]

5.2. Zgony

Na podstawie danych z publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Częstość występowania zgonów na podstawie badania [REDACTED] (publikacja [REDACTED])

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

[REDACTED]

5.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Analizy danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dokonano na podstawie publikacji [REDACTED] oraz *danych od Zamawiającego*.

W analizie pierwotnej wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie zaktualizowanej na podstawie danych z publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie *danych od Zamawiającego* również [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

6. Podsumowanie oceny skuteczności BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem [REDACTED] na podstawie badań randomizowanych

[REDACTED]

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania BEW+CHEM względem [REDACTED] oceniono według zaleceń GRADE [4].

[REDACTED]

Waga punktów końcowych istotnych klinicznie takich jak czas przeżycia całkowitego oraz częstość występowania zgonów została określona jako krytyczna. Pozostałe punkty końcowe mają wagę wysoką.

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Podsumowanie skuteczności dla porównania BEW+CHEM względem ██████ 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]

7. Ocena bezpieczeństwa BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem ██████ na podstawie badań randomizowanych

Bezpieczeństwo bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią dwulekową zawierającą paklitaksel i karboplatynę (BEW+CHEM) w porównaniu ze ██████ zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego ██████ (*dane od Zamawiającego*).

Zgodnie z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia badań do analizy z badania ██████ wykorzystano tylko dane dotyczące populacji chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby, tj. chorzy w IV stadium zaawansowania choroby wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym lub w III stadium zaawansowania choroby wg FIGO po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba resztkowa powyżej 1 cm).

Ponieważ w publikacji ██████, ani *Suplemencie* do tej publikacji nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa w tak zdefiniowanej populacji, w niniejszym opracowaniu wykorzystano *dane od Zamawiającego*. Należy zwrócić uwagę, że populacja uwzględniona w danych dostarczonych przez *Zamawiającego* nieznacznie (o 6,1%) różni się od wyżej zdefiniowanej populacji docelowej, ponieważ obejmuje również chorych, u których wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego nie było możliwe.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA⁶.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące.

⁶ Klasyfikacja MedDRA:
http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump_to_nav=true&conceptid=10049151

W kolejnych podrozdziałach ocenie poddano następujące grupy zaburzeń:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- zaburzenia układu immunologicznego;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia ucha i błędnika;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;
- 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.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

[Redacted text]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

[Redacted]	[Redacted]	[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]

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

[Redacted text]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

[Redacted]	[Redacted]	[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]

7.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania [REDACTED] (dane od Zamawiającego)

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

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

[REDACTED]

7.4. Zaburzenia układu immunologicznego

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badania [REDACTED] (dane od Zamawiającego)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania [REDACTED] (dane od Zamawiającego)

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

[REDACTED]

7.6. Zaburzenia psychiczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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]

*

7.8. Zaburzenia ucha i błędnika

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

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

7.9. Zaburzenia serca

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania [REDACTED]
 (dane od Zamawiającego)**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]												
[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. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[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. Zaburzenia żołądka i jelit

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania [REDACTED] (dane od Zamawiającego)

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania [REDACTED] (dane od Zamawiającego)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

7.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[Redacted text]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

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

7.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

[Redacted text]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania [REDACTED] (dane od Zamawiającego)

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

7.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text block]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

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

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania [Redacted] (dane od Zamawiającego)

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

8. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa BEW w dawce 7,5 mg w schemacie z CHEM względem [REDACTED] na podstawie badań randomizowanych

[REDACTED]

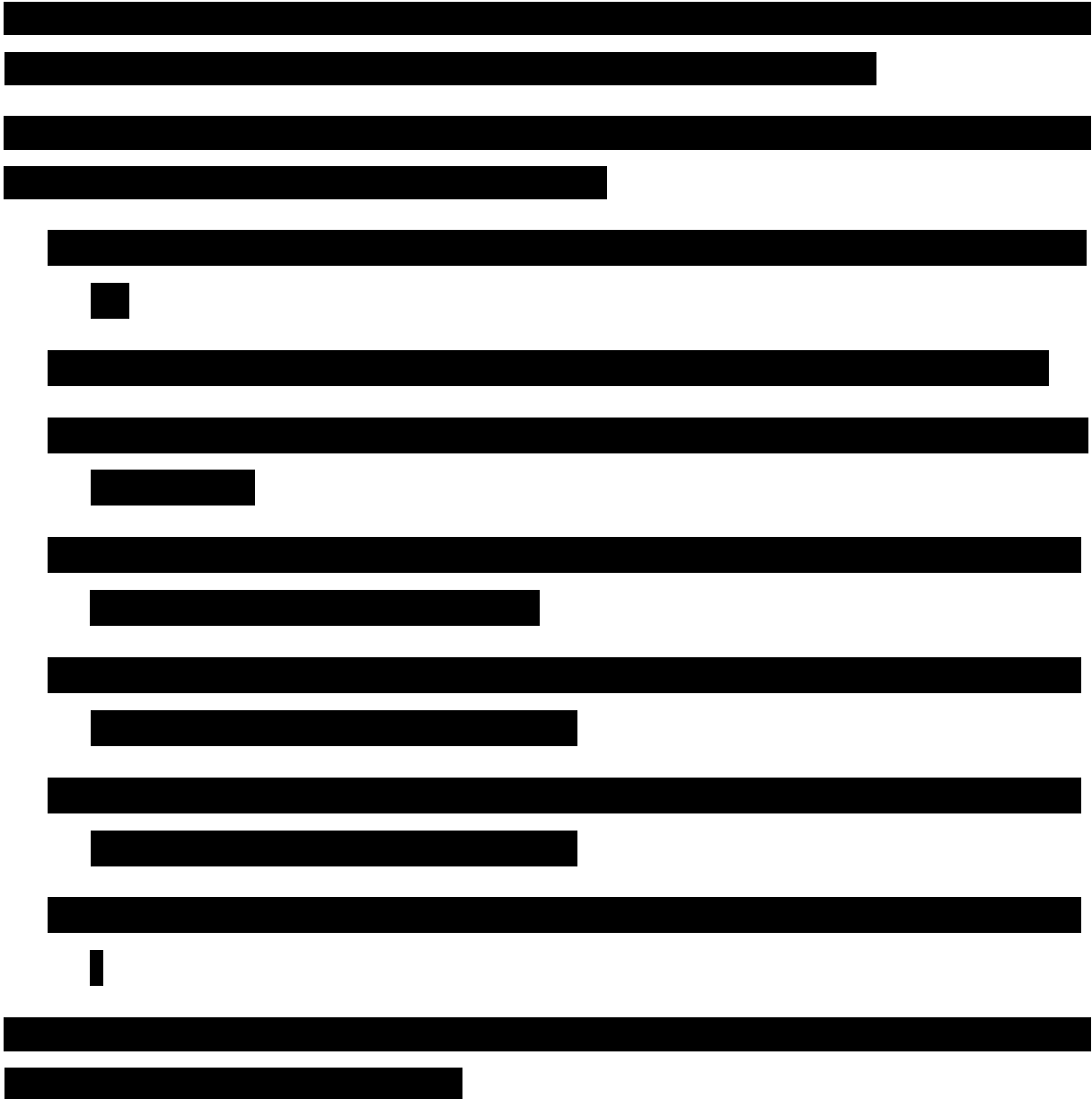
Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania BEW+CHEM względem [REDACTED] oceniono według zaleceń GRADE [4].

[REDACTED]

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych została określona jako krytyczna.



Szczegółowe zestawienie wyników 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

9. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono również 4 publikacje dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu. Pierwsza z nich to wydane przez FDA w 2011 roku ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu (*Black box warning*). Pozostałe 3 publikacje pochodzą ze strony internetowej URPLWMIPB i dotyczą kolejno występowania:

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

W dokumencie *FDA 2011* wskazano, że:

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dokumencie *URPLWMIPB 2010* podano informację, że oszacowany wskaźnik

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Z kolei w dokumencie *URPLWMIPB 2010b* wskazano, że u chorych na nowotwory,

[Redacted text block]

W dokumencie *URPLWMIPB* z 2013 r. przedstawiono natomiast informację, że u

[Redacted text block]

10. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

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

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analiza efektywności klinicznej bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. w schemacie z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel względem [REDACTED] [REDACTED] została przeprowadzona metodą porównania bezpośredniego.

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg mc. u chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby, tj. chorych w IV stadium zaawansowania choroby wg FIGO po zabiegu cytoredukcyjnym lub w III stadium zaawansowania choroby wg FIGO po suboptymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (choroba reszkowa powyżej 1 cm) dokonano na podstawie badania [REDACTED]. Dodatkowo analizę uzupełniono o *dane od Zamawiającego*, które dotyczyły wyżej zdefiniowanej populacji, jednak obejmowały one również wyniki dla chorych, u których nie było możliwe wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego. Należy zaznaczyć, że stanowili oni niewielki odsetek uwzględnionej populacji (6,1%).

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzupełniającą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 4 publikacji, dotyczących specyficznych dla BEW działań niepożądanych. Pierwsza z nich to wydane przez FDA w 2011 roku ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu (*Black box warning*). Pozostałe 3 publikacje pochodzą ze strony internetowej URPLWMIPB i dotyczą kolejno [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyżej opisanych wyników można wnioskować o [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Z wyżej opisanych wniosków wynika, że zasadnym jest [Redacted text block]

12. Dyskusja

[Redacted text block]

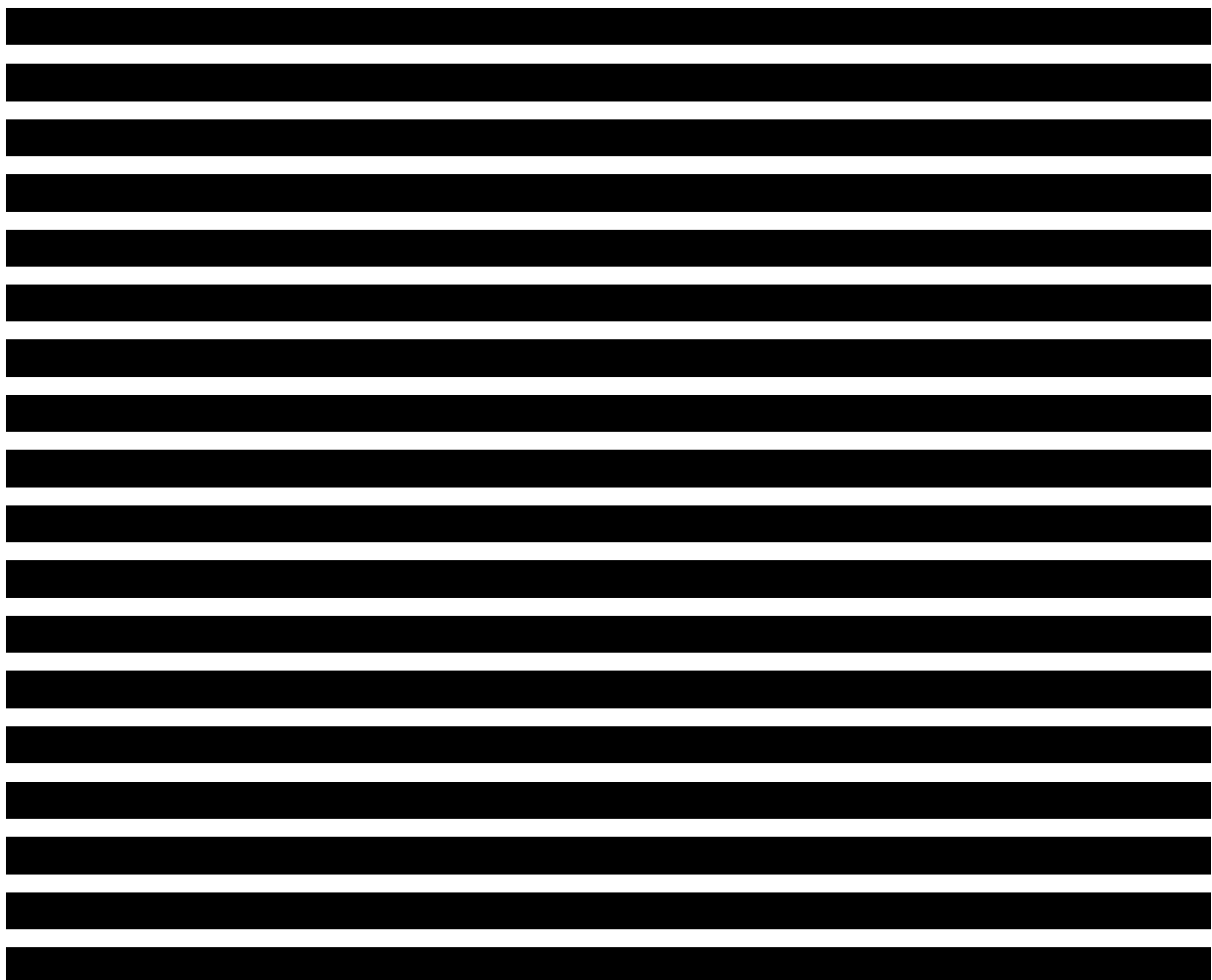
[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Załączniki

13.1. Przeglądy systematyczne

W trakcie systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono kilka opracowań wtórnych, w tym również przeglądów systematycznych, odpowiadających tematycznie niniejszej analizie. Poniżej opisano wyniki 7 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia. Większość odnalezionych przeglądów dotyczy populacji szerszej niż zdefiniowana w kryteriach włączenia, tj. populacji obejmującej wszystkich chorych w stadium zaawansowania III i IV, a nie tylko populacji ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia progresji. Ponadto do przeglądów tych włączano badania dla BEW zarówno w dawce 7,5, jak i 15 mg.



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







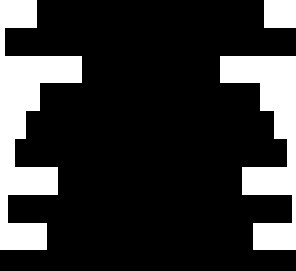







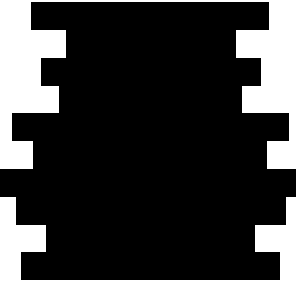


Dokonana kontrola referencji publikacji w nich wykorzystanych nie ujawniła żadnego doniesienia pierwotnego ponad te, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Szczegółowe charakterystyki omówionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 13.5.1.

13.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 33.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bewacyzumabu w schemacie z paklitaksem i karboplatiną w populacji docelowej

-	+	-	-	-	-	+	+
							
							
							

-	+	-	-	-	-	+	+
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2013r.

13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 34.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2013 r.

Tabela 35.

Strategia wyszukiwania w bazie PubMed wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2013 r.

Tabela 36.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

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

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2013 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 37.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1
	[Redacted]	1
	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	1
	[Redacted]	1
	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	1
	[Redacted]	1
	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	1
	[Redacted]	1

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

[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania 01.07.2013 r.

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

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

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

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

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

13.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 38.
Kryteria Cooka

Kryteria Cooka	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 39.
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		

Tabela 40.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 41.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

<p>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</p> <p><u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</p> <p>Dobór próby</p> <p>1) <u>Reprezentatywność kohorty narażonej</u></p> <p>a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *</p> <p>b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *</p> <p>c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)</p> <p>d) nie określono metody doboru kohorty</p> <p>2) <u>Dobór kohorty bez narażenia</u></p> <p>a) z tej samej co narażona kohorta *</p> <p>b) z innego środowiska (z innej populacji)</p>

c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *

b) ustrukturyzowany wywiad *

c) raportowane przez chorego w formie pisemnej

d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *

b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *

b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna od ocen z zaślepieniem *

b) odwołanie do dokumentacji *

c) raportowane przez chorego

d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *

b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *

b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *

c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych

d) nie określono

Tabela 42.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)

Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 43.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	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.

Tabela 44.

Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport

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

■	■	■	■
■	■		
■	■		

*1 pkt. – tak, 0,5 pkt. – nie można jednoznacznie stwierdzić, gdyż np. opis jest niepełny, 0 pkt. – nie

13.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 45.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

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

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

14. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	18
Tabela 2. Metodyka badania włączonego do analizy	25
Tabela 3. Szczegółowa ocena jakości badania eksperymentalnego włączonego do analizy	26
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu włączonym do analizy	29
Tabela 5. Charakterystyka chorych w badaniu włączonym do analizy	31
Tabela 6. Opis interwencji w badaniu włączonym do analizy	35
Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy	37
Tabela 8. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy	37
Tabela 9. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania [REDACTED] (publikacja [REDACTED] i dane od Zamawiającego)	39

Tabela 10. Częstość występowania zgonów na podstawie badania [REDACTED] (publikacja [REDACTED]).....	40
Tabela 11. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania [REDACTED] (publikacja [REDACTED] oraz <i>dane od Zamawiającego</i>).....	42
Tabela 12. Podsumowanie skuteczności dla porównania BEW+CHEM względem [REDACTED] na podstawie badania [REDACTED].....	45
Tabela 13. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	49
Tabela 14. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	49
Tabela 15. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	50
Tabela 16. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	51
Tabela 17. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	52
Tabela 18. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	53
Tabela 19. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	53
Tabela 20. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	54
Tabela 21. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania [REDACTED] (<i>dane od Zamawiającego</i>).....	55

Tabela 22. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego).....	56
Tabela 23. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego)	57
Tabela 24. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego)	58
Tabela 25. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego)	59
Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego).....	60
Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego).....	61
Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego)	62
Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego).....	62
Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego)	64
Tabela 31. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania ██████ (dane od Zamawiającego)	66
Tabela 32. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania BEW+CHEM względem ██████ na podstawie badania ██████.....	69
Tabela 33. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bewacyzumabu w schemacie z paklitakselem i karboplatiną w populacji docelowej.....	100

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	104
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	104
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	105
Tabela 37. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	106
Tabela 38. Kryteria Cooka	127
Tabela 39. Ocena jakości danych wg skali Jadad	127
Tabela 40. Ocena jakości danych wg skali NICE	128
Tabela 41. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	128
Tabela 42. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	129
Tabela 43. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	130
Tabela 44. Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport.....	131
Tabela 45. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	133

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego	23
--	----

16. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009.
2. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med*, 1997 Mar 1;126(5):376-80.
3. ██████████, *Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu chorych na raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania III lub IV– analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2013.
4. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490.
5. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org.
6. *PRISMA Statement* <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 05.03. 2011r.).
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (data dostępu 02.07.2013 r.).
8. Klasyfikacja MedDRA;
http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump_to_nav=true&conceptid=10049151
9. North West NHS, *North West Cancer Drugs Fund Panel's Funding Policy*
<http://www.nwcancerdrugsfund,nhs.uk/documents/CDFFunding-Policy-April-2012-v9-0.pdf> (data dostępu 25.04.2012r.).

10. South of England NHS, *South East Coast Cancer Drugs Fund Application – Bevacizumab for Overian Cancer*. <http://www.southofengland,nhs.uk/what-we-do/cancer-drugs-fund/south-east-coast-sha-cancer-drugs-fund/> (data dostępu 25.04.2012r.).
11. *Rozporządzenie 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*
<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (data dostępu: 24.04.2012r.).
12. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*

Badania włączone do analizy

13. [REDACTED]
14. [REDACTED]
15. [REDACTED]
16. [REDACTED]
17. [REDACTED]

18. [REDACTED]
[REDACTED]

19. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

20. [REDACTED]
[REDACTED]

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

21. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

22. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

23. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

24. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

-
25. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
26. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
27. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
28. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
29. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
30. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
31. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

32. [REDACTED]

33. [REDACTED]

34. [REDACTED]

35. [REDACTED]

36. [REDACTED]

37. [REDACTED]

38. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
39. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
40. [REDACTED]
[REDACTED]
41. [REDACTED]
[REDACTED]
42. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
43. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
44. [REDACTED]
[REDACTED]
45. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
46. [REDACTED]
[REDACTED]
47. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

-
48. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
49. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
50. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
51. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
52. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
53. [REDACTED]
[REDACTED]
54. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
55. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

-
56. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
57. [REDACTED]
[REDACTED]
58. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
59. [REDACTED]
[REDACTED]
60. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
61. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
62. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
63. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]