

**ERLOTYNIB W I LINII  
LECZENIA CHORYCH  
NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO  
RAKA PŁUCA Z POTWIERDZONĄ  
MUTACJĄ EGFR**

**ANALIZA KLINICZNA**

Wersja 1.1

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

Warszawa, 13 sierpnia 2012

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>18</b>
2.1. Źródła danych .....	18
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
2.2.1. Etap I .....	19
2.2.2. Etap II .....	21
2.3. Strategia wyszukiwania .....	23
2.4. Selekcja odnalezionych badań .....	24
2.5. Ocena jakości badań .....	24
2.6. Analiza statystyczna .....	25
<b>3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego.....</b>	<b>27</b>
3.1. Metodyka włączonych badań.....	35
■ [Redacted] .....	37
■ [Redacted] .....	39
■ [Redacted] .....	42
■ [Redacted] .....	43
■ [Redacted] .....	48

---

■ [redacted]	48
■ [redacted]	49
■ [redacted]	50
■ [redacted]	50
■ [redacted]	53
■ [redacted]	55
■ [redacted]	56
■ [redacted]	56
■ [redacted]	57
■ [redacted]	60
■ [redacted]	61
■ [redacted]	64
■ [redacted]	71
■ [redacted]	71
■ [redacted]	72
■ [redacted]	73
■ [redacted]	74
■ [redacted]	75
■ [redacted]	78
■ [redacted]	79
■ [redacted]	80

█ █ .....	81
█ █ .....	82
█ █ .....	84
█ █ .....	86
█ █ .....	86
█ █ .....	87
█ █ .....	89
█ █ .....	92
█ █ .....	93
█ █ .....	94
█ █ .....	97
█ █ .....	98
█ █ .....	98
█ █ .....	99
█ █ .....	100
█ █ .....	101
█ █ .....	121
█ █ .....	122
█ █ .....	125
█ █ .....	125



---

■ [redacted] .....	160
■ [redacted] .....	160
■ [redacted] .....	160
■ [redacted] .....	161
■ [redacted] .....	161
■ [redacted] .....	162
■ [redacted] .....	162
■ [redacted] .....	163
■ [redacted] .....	164
■ [redacted] .....	164
■ [redacted] .....	165
■ [redacted] .....	165
■ [redacted] .....	166
■ [redacted] .....	166
■ [redacted] .....	166
■ [redacted] .....	166
■ [redacted] .....	176
8. Ograniczenia .....	185
9. Podsumowanie i wnioski końcowe .....	186
10. Dyskusja .....	191

---

<b>11. Załączniki.....</b>	<b>195</b>
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	195
11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	201
11.2.1. Strategia wyszukiwania zastosowana w Etapie I (porównanie bezpośrednie).....	201
11.2.2. Strategia wyszukiwania zastosowana w Etapie II (porównanie pośrednie) .....	203
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	205
11.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	207
11.5. Skale oceny jakości badań .....	228
11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	232
11.6.1. Badania wykluczone w Etapie I (porównanie bezpośrednie) .....	232
11.6.2. Badania wykluczone w Etapie II (porównanie pośrednie) .....	235
11.7. Kwestionariusze oceny jakości życia chorego .....	237
11.7.1. Kwestionariusz oceny jakości życia chorego – FACT-L.....	237
11.7.2. Kwestionariusz FACT-TOI .....	239
11.7.3. Kwestionariusz FACT-L <sub>a</sub> (FACT-LCS) .....	240
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>241</b>
<b>13. Spis rysunków.....</b>	<b>251</b>
<b>14. Bibliografia .....</b>	<b>252</b>



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie
CCTR	ang. <i>Current Controlled Trials Register</i> – aktualny rejestr badań klinicznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza Cochrane zawierająca publikacje badań randomizowanych z grupą kontrolną
CHEM	chemioterapia
CI	ang. <i>confidence interval</i> - przedział ufności
CIS	cisplatyna
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DOC	docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERL	erlotynib
FACT-L	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung</i> – Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego - Płuco
FACT-LCS	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer Subscale</i> – Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego - Podskala Oceny Raka Płuca
FACT-TOI	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Trial Outcome Index</i> – Czynnościowa Ocena Leczenia Przeciwnowotworowego - Indeks Wyników Badania
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GEF	gefitynib
GEM	gemcytabina

Skrót	Rozwinięcie
<b>GRADE</b>	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
<b>HTA</b>	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
<b>i.v.</b>	łac. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku
<b>ITT</b>	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>KAR</b>	karboplatyna
<b>MeSH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
<b>n</b>	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
<b>N</b>	liczba chorych w grupie
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
<b>NIH</b>	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
<b>NNH</b>	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
<b>NNT</b>	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać u jednego dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć niekorzystnego punktu końcowego
<b>NOS</b>	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
<b>OR</b>	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<b>ORR</b>	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
<b>p.o.</b>	łac. <i>per os</i> – doustna droga podania leku
<b>PAK</b>	paklitaksel
<b>Peto OR</b>	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
<b>PFS</b>	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
<b>PICOS</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, subject</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja, która przyjęła całe leczenie i była analizowane przez cały okres obserwacji
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia chorych
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SWOG	ang. <i>Southwest Oncology Group</i> - Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu ██████████, stosowanych w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z mutacją w genie EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor* – gen receptora nabłonkowego czynnika wzrostu).

### 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 CENTRAL, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie zdefiniowanych kryteriów. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

### WYNIKI

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## WNIOSKI

Podsumowując, erlotynib stanowi skuteczną interwencję o korzystnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu [REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że zasadnym jest stosowanie erlotynibu w praktyce klinicznej w I linii leczenia chorych na NDRP i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na zasadność wykonywania testów na obecność mutacji w genie EGFR. W niniejszej analizie wykazano, że standardowo stosowana w I linii leczenia NDRP [REDACTED] w przypadku chorych z mutacją genu EGFR nie jest skuteczna w porównaniu z terapią erlotynibem. Zatem, aby zwiększyć efektywność leczenia należy przeprowadzać chorym testy na obecność mutacji genu EGFR, na podstawie których będą oni poddawani właściwej terapii.

Z wyżej opisanych wniosków wynika również, że zasadnym jest uwzględnienie erlotynibu stosowanego w I linii leczenia w programie lekowym „*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*”, do którego byliby kwalifikowani chorzy spełniający odpowiednie kryteria włączenia, którym zostałaby zapewniona lepsza kontrola choroby. Na podstawie otrzymanych wyników wydaje się zasadne uwzględnienie w kryteriach kwalifikacji do programu przede wszystkim obecności mutacji w genie EGFR.

## 1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu ██████████, stosowanych w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z mutacją w genie EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor* – gen receptora nabłonkowego czynnika wzrostu).

## 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. [7]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę Problemu Decyzyjnego* [5], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii, wybrano potencjalny komparator 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 Ovid),
- *Embase* (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Dodatkowo, przeszukano bazę ██████████  
██████████  
██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## **2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej zostały włączone badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań zastosowane w każdym z Etapów ich selekcji.

### **2.2.1. Etap I**

Pierwszy Etap wyszukiwania został przeprowadzony w celu odnalezienia badań, w których bezpośrednio porównywane byłyby erlotynib i [REDACTED] w populacji docelowej, bądź, w przypadku ich braku, badań potencjalnie umożliwiających wykonanie porównania pośredniego (czyli porównujące erlotynib z jakąkolwiek inną interwencją, która będzie stanowić wspólną referencję dla porównania pośredniego).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań zastosowane w procesie ich selekcji.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami oraz dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej nie poddani chemioterapii lub terapii celowanej;
- **interwencja:** erlotynib;
- **komparator:** [REDACTED]
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*), jak również czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „*head-to-head*” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy poddani wcześniej chemioterapii (co najmniej II linia leczenia), chorzy bez

mutacji genu EGFR (z wyjątkiem badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa erlotynibu);

- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodny z założonym w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [5], inny niż wyżej wymieniony, w przypadku braku badań „head-to-head”, kryterium to nie będzie uwzględniane;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** abstrakty konferencyjne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w innych językach niż wyżej wymienione.

## 2.2.2. Etap II

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej – zaawansowany, wcześniej nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca oraz interwencji badanej – erlotynib w Etapie I lub odpowiednio w Etapie II wyszukiwania – [REDACTED].

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 [REDACTED] wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej i komparatora, w celu zapewnienia jego czułości.

Na stronach [REDACTED], także zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla erlotynibu w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu z gefitynibem oraz badań

umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji, w przypadku gdyby badań do porównań bezpośrednich nie odnaleziono.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych również badania obserwacyjne, na podstawie których możliwa będzie ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

## 2.4. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i CENTRAL 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 [8] a badania jednoramienne zarówno w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [14], jak i NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) [11].

W załączniku 11.5 przedstawiono wzory poszczególnych skal (Tabela 113, Tabela 114, Tabela 115).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [6]. Wzór skali przedstawiono w załączniku (Tabela 116).



## 2.6. Analiza statystyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>1</sup> 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. wyznaczenie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

Wyszukiwanie badań przeprowadzono w dwóch etapach. Charakterystyka wyników wyszukiwania w każdym z etapów została przedstawiona poniżej.

#### Etap I

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, CENTRAL) odnaleziono 2 778 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę [REDACTED], w której odnaleziono łącznie 58 publikacji;
- stronę internetową [REDACTED] wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono łącznie 128 dokumentów lub informacji na temat ocenianej interwencji;
- stronę internetową [REDACTED] w której odnaleziono 565 publikacji;
- stronę internetową [REDACTED], w której odnaleziono 35 publikacji;
- stronę internetową [REDACTED], w której odnaleziono 336 publikacji;
- stronę internetową [REDACTED], na której odnaleziono 11 publikacji;
- stronę internetową [REDACTED], na której odnaleziono 32 publikacje.

W pierwszym Etapie wyszukiwanie było nakierowane na odnalezienie badań porównujących bezpośrednio erlotynib [REDACTED] w populacji docelowej lub badań dla erlotynibu umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z gefitynibem.

Ponieważ nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego porównania erlotynibu  
[REDACTED], podjęto decyzję o przeprowadzeniu drugiego etapu wyszukiwania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono innych doniesień dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania bazy [REDACTED] [REDACTED] nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, które nie zostały uwzględnione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Tarceva*<sup>®</sup> [3].

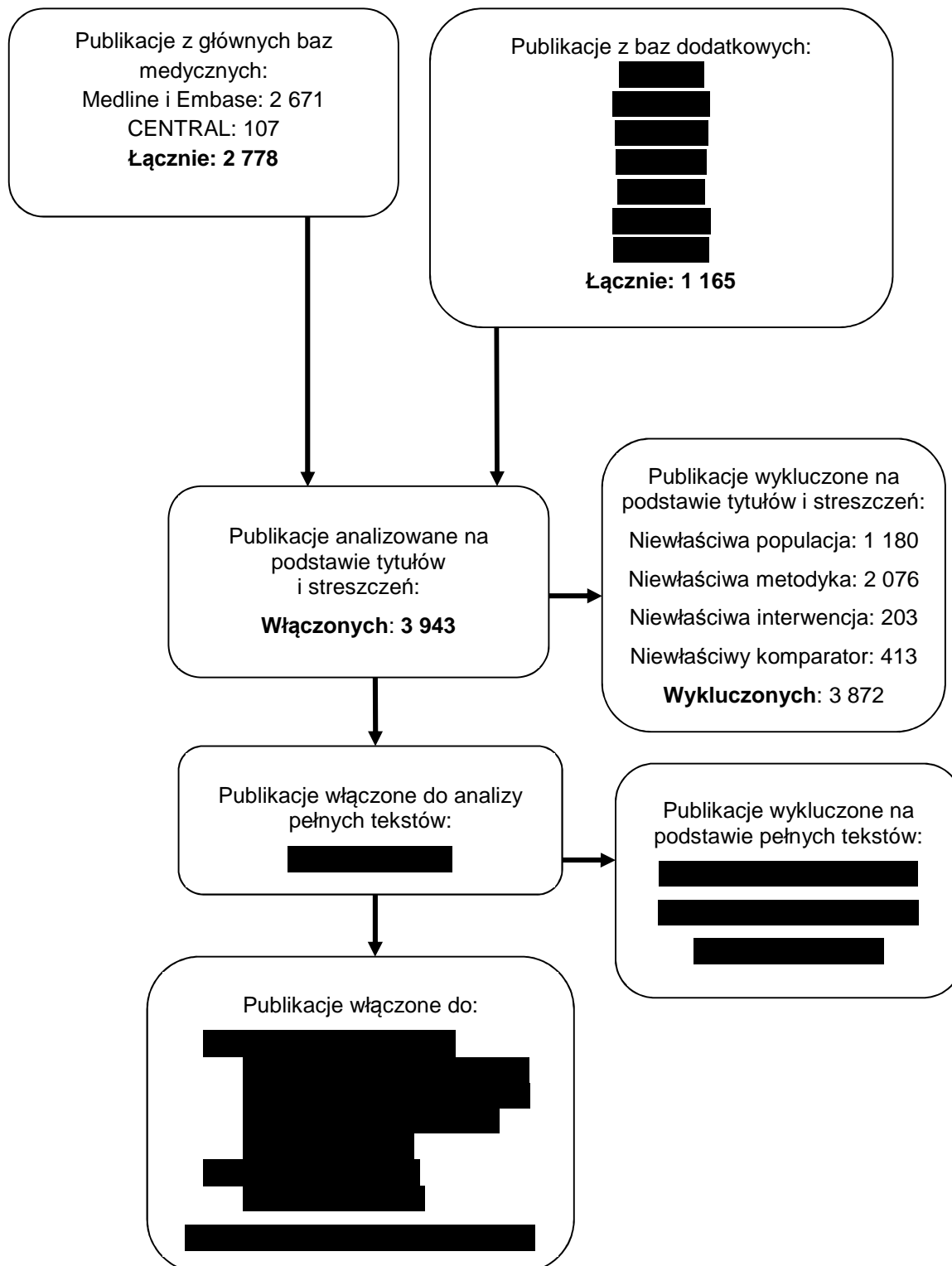
Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 15 publikacji opisujących jednoramienne niezakończone badania kliniczne oraz 7 badań dotyczących porównania co najmniej dwóch ramion. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

Poszczególne Etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych oraz dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami ich 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 11.6.1.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – Etap I (porównanie bezpośrednie)**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [10]

## Etap II

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, CENTRAL) odnaleziono 3 941 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę [REDACTED], w której odnaleziono w sumie 3 publikacje. Pozostałych baz dodatkowych wymienionych w I Etapie nie przeszukiwano, gdyż służyły one do wyszukania danych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa erlotynibu ([REDACTED]) lub analizy badań klinicznych trwających, zakończonych (nieopublikowanych) lub planowanych ([REDACTED]).

W II Etapie wyszukiwanie było nakierowane na odnalezienie badań porównujących bezpośrednio [REDACTED]

[REDACTED]

Do wykonania porównania pośredniego ostatecznie włączono jedno badanie randomizowane dotyczące porównania [REDACTED]

[REDACTED]

W związku z tym, że w pierwszym Etapie wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej erlotynibu, nie szukano również dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej [REDACTED]



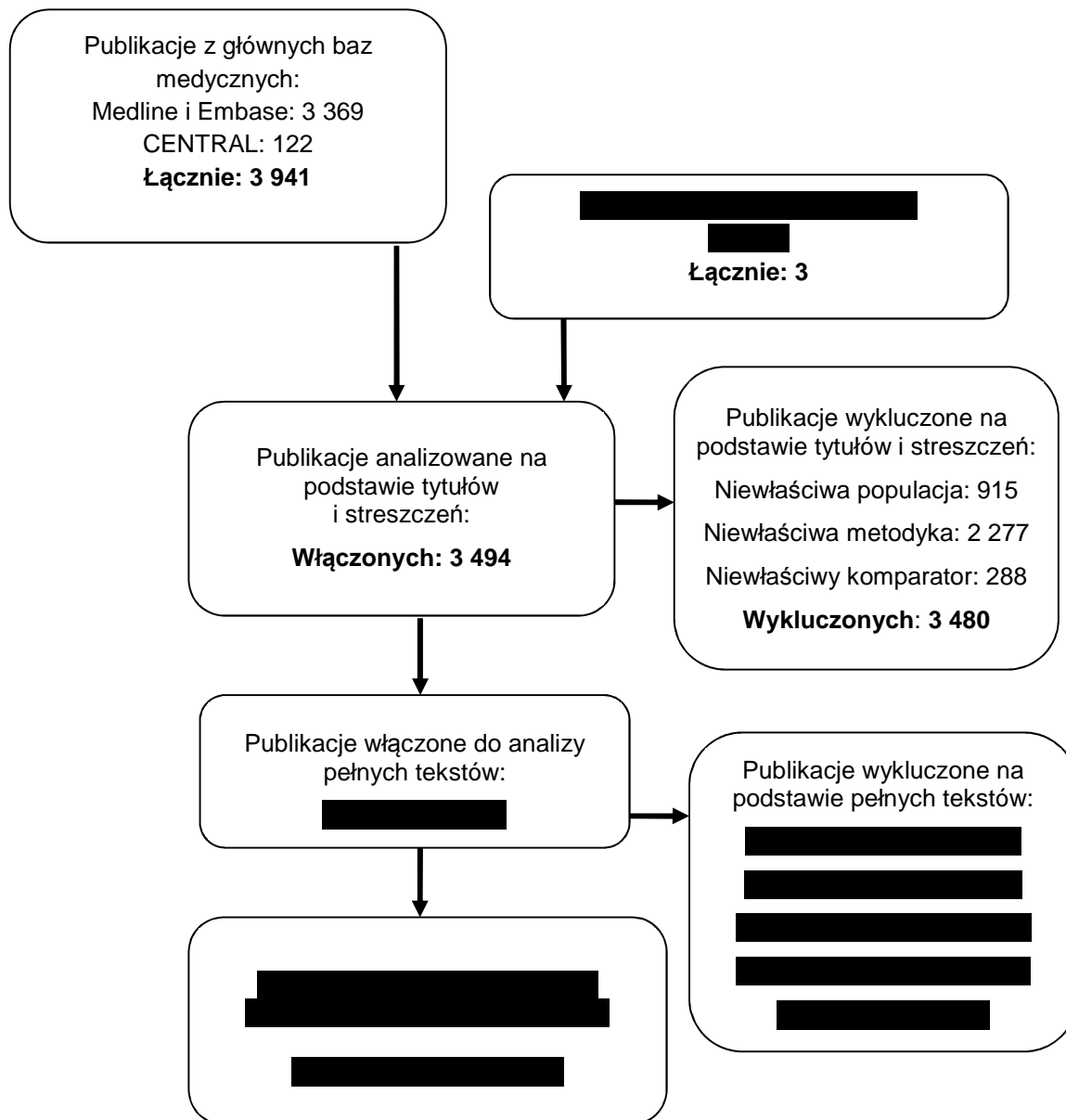
W wyniku przeszukania bazy [REDACTED] nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Poszczególne Etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych oraz dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.2.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – Etap II (porównanie pośrednie)**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [10]

### 3.1. Metodyka włączonych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 6 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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


[Redacted text block]


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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]








[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 6 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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















[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 6 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 6 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 0

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 6

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

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

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

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





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



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



## 8. Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analiza efektywności erlotynibu została przeprowadzona metodą porównania bezpośredniego względem [REDACTED]

[REDACTED]

**Porównanie bezpośrednie ERL** [REDACTED]

[REDACTED]

[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]

**Porównanie bezpośrednie ERL** [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie [REDACTED] ERL [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Analiza uzupełniająca

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowując, erlotynib stanowi skuteczną interwencję o korzystnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu [Redacted], niemniej świadczące o tym wyniki należy traktować z ostrożnością.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że zasadnym jest stosowanie erlotynibu w praktyce klinicznej w I linii leczenia chorych na NDRP, u których stwierdzono aktywującą mutację EGFR i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na zasadność wykonywania testów na obecność mutacji w genie EGFR. W niniejszej analizie wykazano, że standardowo stosowana w I linii leczenia NDRP chemioterapia w przypadku chorych z mutacją genu EGFR nie jest skuteczna w porównaniu z terapią erlotynibem. Zatem, aby zwiększyć efektywność leczenia należy przeprowadzać chorym testy na obecność mutacji genu EGFR, na podstawie których będą oni poddawani właściwej terapii.

Z wyżej opisanych wniosków wynika również, że zasadnym jest uwzględnienie erlotynibu stosowanego w I linii leczenia w programie lekowym „*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*”, do którego byliby kwalifikowani chorzy spełniający odpowiednie kryteria włączenia, którym zostałaby zapewniona lepsza kontrola choroby. Na podstawie otrzymanych wyników wydaje się zasadne uwzględnienie w kryteriach kwalifikacji do programu przede wszystkim obecności mutacji w genie EGFR jako korzystnego czynnika predykcyjnego w leczeniu inhibitorami EGFR oraz stadium zaawansowania choroby. Ponadto, wybór właściwego leczenia powinien być dokonywany ze szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa rozważanych opcji terapeutycznych.

## 10. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że erlotynib stanowi skuteczną interwencję o stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu [REDACTED], niemniej świadczące o tym wyniki powinny być traktowane z ostrożnością ze względu na ograniczenia analizy przedstawione w rozdziale 8. Należy jednak zauważyć, że niniejszą analizę oparto na najlepszych aktualnie dostępnych danych.

Ponadto, na podstawie badania [REDACTED], jedyne randomizowane badanie przeprowadzone wśród chorych rasy kaukaskiej z mutacją genu EGFR, wykazano,

że oceniana interwencja jest również skuteczniejsza niż chemioterapia w populacji zbliżonej do polskiej.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, że punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące czasu przeżycia całkowitego, jakości życia, częstości występowania zgonów oraz działań niepożądanych mają wagę krytyczną, gdyż są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu w populacji docelowej. Pozostałe punkty końcowe takie jak np. czas przeżycia wolny od progresji choroby, odpowiedź na leczenie mają wagę wysoką.

Ocena danych przedstawiona w podsumowaniach i wnioskach wskazuje na [REDACTED] jakość uzyskanych wyników, na którą wpłynęła przede wszystkim względnie [REDACTED] jakość badań pod względem metodyki oraz to, że wnioskowanie dotyczące porównania erlotynibu [REDACTED]

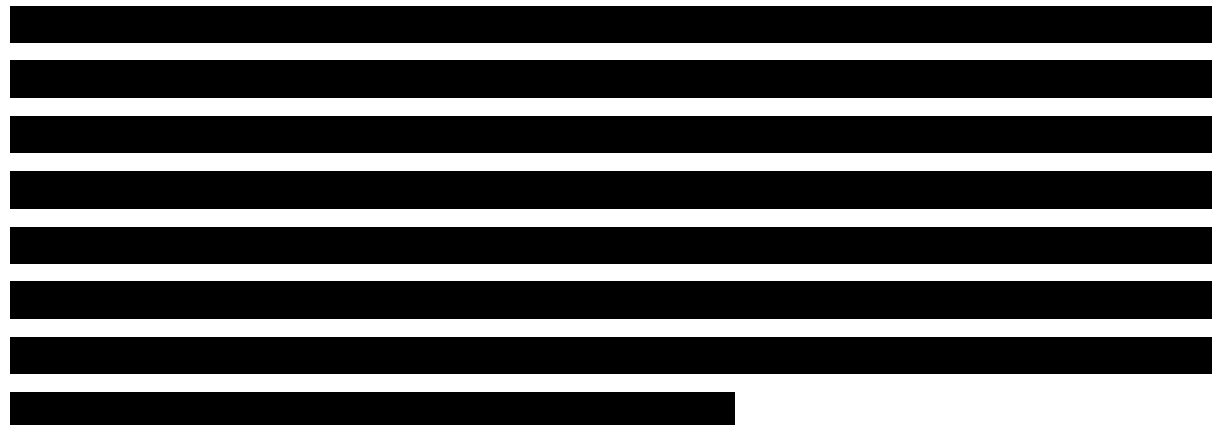
Wyniki głównej części analizy zostały oparte na [REDACTED] badaniach randomizowanych, niezaślepionych, porównujących erlotynib [REDACTED] oraz [REDACTED] badaniu randomizowanym wykorzystanym do przeprowadzenia [REDACTED]. Uzupełniającą analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto natomiast na [REDACTED] randomizowanym dotyczącym porównania erlotynibu z [REDACTED] oraz [REDACTED] badaniach jednoramiennych dotyczących bezpieczeństwa erlotynibu. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest [REDACTED].

Wiarygodność zewnętrzną analizy także oceniono jako [REDACTED]. Mimo, że w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, jak też badania obserwacyjne, to wszystkie włączone do analizy publikacje cechują się ograniczeniami w zakresie metodyki.

Należy jednak podkreślić, że pomimo istnienia wspomnianych ograniczeń wyniki uzyskane w głównej części analizy pokrywają się z wynikami przedstawionymi



w uzupełniającej analizie skuteczności i bezpieczeństwa, co pozwala wnioskować o ich stosunkowo wysokiej wiarygodności.



W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono kilka opracowań wtórnych, w tym przeglądów systematycznych odpowiadające tematycznie niniejszej analizie.

W I Etapie wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne – *Gao 2012a* [38], *Gao 2012b* [39], *Petrelli 2012* [61] i *Gao 2011* [40]. We wszystkich przeglądach oceniano działanie erlotynibu w I linii leczenia, do trzech z nich włączano również badania oceniające leki stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia a także w leczeniu podtrzymującym. Wszystkie badania analizowane w tych przeglądach, oceniające działanie erlotynibu w I linii leczenia były również analizowane w niniejszej analizie.

W wyniku II Etapu przeglądu odnaleziono dwa przeglądy systematyczne – *Wang 2012* [96], *Ku 2011* [90]. Badania włączone do obu przeglądów, spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, były analizowane, a następnie włączone, bądź wykluczone w dalszym Etapie.

Wszystkie powody wykluczenia badań, które nie zostały włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu w I linii leczeniach chorych z NDRP zostały przedstawione w załączniku 11.6.

Z uwagi na to, że pod względem metodyki niniejsze przeglądy znacznie systematyczne różniły się od niniejszej analizy, nie było możliwe porównanie uzyskanych w nich wyników z danymi przedstawionymi w analizie. Dokonana kontrola referencji publikacji w nich wykorzystanych nie ujawniła żadnego doniesienia pierwotnego ponad te, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

## 11. Załączniki

### 11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 106

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla erlotynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka		Data rozpoczęcia	Data zakończenia
[REDACTED]							
A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations	NCT01260181	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Jednoramiennie	[REDACTED]	Marzec 2011	Październik 2014
A Study to Assess the Incidence of EGFR Mutation in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the UK, And of Tarceva (Erlotinib) as First-Line Therapy in EGFR Mutation Positive Patients.	NCT01250119	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Jednoramiennie	[REDACTED]	Maj 2011	Marzec 2013
A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Present EGFR Mutations	NCT01287754	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Jednoramiennie	[REDACTED]	Październik 2011	Styczeń 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka		Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Phase II Study of OSI-774 (Erlotinib, Tarceva) in Elderly Patients With Advanced Stage or Inoperable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	NCT00200395	Wstrzymane	Montefiore Medical Center	Badanie jednoramienne		Czerwiec 2003	b/d
Prospective Evaluation of Small Molecule EGFR-1 Tyrosine Kinase Inhibition as a First-Line Treatment in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a Mutant EGFR Gene	NCT00339586	Nieznany	AZ-VUB	Badanie jednoramienne		Styczeń 2006	b/d
Multicenter Phase II Trial of OSI-774 (Erlotinib, Tarceva) in Patients With Advanced Bronchioalveolar Cell Lung Cancer	NCT00416650	Zakończone niepublikowane	Vanderbilt-Ingram Cancer Center	Badanie jednoramienne		Lipiec 2002	Czerwiec 2010
A Phase II Study of Erlotinib and Predictive Markers as First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer for Patients Unfit for Chemotherapy	NCT00452075	Nieznany	Rigshospitalet, Denmark	Badanie jednoramienne		Marzec 2007	Grudzień 2010
A Phase 2 Study of Tarceva for Untreated, Good Prognosis Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	NCT00585533	Trwające, brak rekrutacji chorych do badania	University of Utah	Badanie jednoramienne		Czerwiec 2004	Wrzesień 2012

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka		Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Erlotinib, a tyrosine kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) as first line treatment, in patients with locally advanced/metastatic non small cell lung cancer (NSCLC). A phase II study	NCT00615758	Zakończone niepublikowane	Hellenic Oncology Research Group	Badanie jednoramienne		Październik 2006	Listopad 2009
A Study to Assess the Efficacy of Erlotinib for Leptomeningeal Carcinomatosis in EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer	NCT00830245	Zakończone	Clinical Research Center for Solid Tumor, Korea	Badanie jednoramienne		Styczeń 2009	Lipiec 2011
A Study of First or Second Line Treatment With Tarceva (Erlotinib) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	NCT01066884	Zakończone niepublikowane	Hoffmann-La Roche	Badanie jednoramienne		Kwiecień 2009	Grudzień 2010
Biomarkers Impact On the Response to Treatment With Erlotinib in First Line Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Positive Mutation - BIOTEC	NCT01153984	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Badanie jednoramienne		Czerwiec 2011	Luty 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka		Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multi-Center Study Investigating the Correlation Between TARCEVA®-Induced Rash and Efficacy Among EGFR-mutated NSCLC Patients Receiving First-line Therapy	NCT01174563	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Badanie jednoramienne		Luty 2011	Styczeń 2014
An Open-label Multi-center Study of Erlotinib (Tarceva®) as First Line Therapy in NSCLC Patients Who Harbour EGFR Mutations	NCT01310036	Trwające, brak rekrutacji chorych do badania	Hoffmann-La Roche	Badanie jednoramienne		Kwiecień 2011	Grudzień 2014
Phase II, Open-label Study of Erlotinib (Tarceva®) Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Who Present Activating Mutations in the Tyrosine Kinase Domain of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) - (TRIGGER)	NCT01378962	Trwające, brak rekrutacji chorych do badania	Hoffmann-La Roche	Badanie jednoramienne		Marzec 2011	Lipiec 2013
[REDACTED]							
Erlotinib vs. Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 2	NCT00085839	Zakończone, niepublikowane	OSI Pharmaceuticals	Randomizowane, otwarte		Luty 2004	Marzec 2007

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka		Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomised, Placebo-Controlled Trial of Erlotinib in Patients With Advanced NSCLC Unsuitable for Chemotherapy	NCT00275132	Trwające, brak rekrutacji chorych do badania	University College London (UCL) Cancer Institute	Badanie randomizowane ERL vs PLC		Kwiecień 2005	Marzec 2012
Randomized Phase II Study of First-Line Treatment With Gemcitabine vs. Erlotinib vs. Gemcitabine and Erlotinib in Elderly Patients With Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer	NCT00283244	Trwające, brak rekrutacji chorych do badania	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center	Badanie RCT; otwarte ERL vs GEM vs ERL+GEM		Marzec 2006	Marzec 2013
INST 0601C: A Randomized Phase II Protocol of Erlotinib Versus Standard Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed, Advanced Non-Small Cell Carcinoma of the Lung	NCT00391586	Zakończone	New Mexico Cancer Care Alliance	Badanie RCT; otwarte ERL vs standardowa chemioterapia oparta na platynie		Lipiec 2006	Maj 2012
A Phase II Randomized Trial of Erlotinib or Vinorelbine in Chemo-naive, Advanced, Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Aged 70 Years or Older in Taiwan	NCT01196078	Zakończone (brak publikacji)	Hoffmann-La Roche	Badanie RCT; otwarte ERL vs WIN		Grudzień 2010	Grudzień 2010

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka		Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multiple Center, Open-label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erlotinib (Tarceva) Versus Gemcitabine/Cisplatin as the First-line Treatment for Stage IIIB/IV NSCLC Patients With Mutations in the Tyrosine Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Their Tumor	NCT01342965	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Badanie RCT; otwarte ERL vs CIS+GEM		Marzec 2011	Grudzień 2013
Phase II Study of Erlotinib Versus Gefitinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer With exon21 Mutation	NCT01024413	Nieznany	Chinese Society of Lung Cancer	Badanie RCT; otwarte ERL vs GEF		Lipiec 2009	Lipiec 2011

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.07.2012r.



## 11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 11.2.1. Strategia wyszukiwania zastosowana w Etapie I (porównanie bezpośrednie)

Tabela 107.

Strategia wyszukiwania w bazach Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase (Ovid)	
		stan na 20.07.2011	stan na 16.07.2012
#1	[REDACTED]	574 860	645 194
#2	[REDACTED]	1 924 264	2 162 600
#3	[REDACTED]	5 580 187	6 313 244
#4	[REDACTED]	140 349	161 501
#5	[REDACTED]	30 654	37 818
#6	[REDACTED]	141 394	162 991
#7	[REDACTED]	3 046 429	3 457 119
#8	[REDACTED]	382 859	441 201
#9	[REDACTED]	3 368 370	3 826 692
#10	[REDACTED]	69 761	80 972
#11	[REDACTED]	11 915	14 838

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase (Ovid)	
		stan na 20.07.2011	stan na 16.07.2012
#12	[REDACTED]	22 950 032	13 626 601
#13	[REDACTED]	3 247	3 157
#14	[REDACTED]	2 656	2 671

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 108.**

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane	
		stan na 20.07.2011	stan na 16.07.2012
#1	[REDACTED]	8 796	9 484
#2	[REDACTED]	41 129	43 541
#3	[REDACTED]	75 968	80 597
#4	[REDACTED]	4 016	4 429
#5	[REDACTED]	2 090	2 262
#6	[REDACTED]	4 167	4 590
#7	[REDACTED]	90 732	99 220
#8	[REDACTED]	15 630	16 045

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane	
		stan na 20.07.2011	stan na 16.07.2012
#9	[REDACTED]	101 055	109 045
#10	[REDACTED]	3 001	3 364
#11	[REDACTED]	113	164
#12	[REDACTED]	60	107

Źródło: opracowanie własne

### 11.2.2. Strategia wyszukiwania zastosowana w Etapie II (porównanie pośrednie)

Tabela 109.

Strategia wyszukiwania w bazach Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase (Ovid)	
		stan na 20.07.2011	stan na 19.07.2012
#1	[REDACTED]	588 326	645 671
#2	[REDACTED]	1 955 389	2 164 045
#3	[REDACTED]	5 692 093	6 317 315
#4	[REDACTED]	144 146	161 699
#5	[REDACTED]	31 755	37 896
#6	[REDACTED]	145 269	163 190
#7	[REDACTED]	3 112 212	3 459 692

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase (Ovid)	
		stan na 20.07.2011	stan na 19.07.2012
	[REDACTED]		
#8	[REDACTED]	390 899	441 589
#9	[REDACTED]	3 440 709	3 829 576
#10	[REDACTED]	71 705	81 078
#11	[REDACTED]	14 822	16 902
#12	[REDACTED]	23 388 739	26 154 032
#13	[REDACTED]	3 776	4 431
#14	[REDACTED]	2 909	3 369

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 29.09.2011r.

### Tabela 110.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane	
		stan na 20.07.2011	stan na 19.07.2012
#1	[REDACTED]	8 817	9 484
#2	[REDACTED]	41 206	43 541
#3	[REDACTED]	76 041	80 597
#4	[REDACTED]	4 029	4 429

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane	
		stan na 20.07.2011	stan na 19.07.2012
#5	[REDACTED]	2 091	2 262
#6	[REDACTED]	4 180	4 590
#7	[REDACTED]	90 860	99 220
#8	[REDACTED]	15 688	16 045
#9	[REDACTED]	101 182	109 045
#10	[REDACTED]	3 015	3 364
#11	[REDACTED]	157	194
#12	[REDACTED]	90	122

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 29.09.2011r.

### 11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 111.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (erlotynib)

Baza	Strategia	Wynik
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	[REDACTED]	48
	[REDACTED]	10
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	[REDACTED]	320
	[REDACTED]	245
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration)	[REDACTED]	69

Baza	Strategia	Wynik
<a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a> oraz blackbox blackboxrx.com	█	59
<b>National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	█ █ █	336
<b>Current Controlled Trials Register</b> <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a>	█	7
	█	4
<b>WHO</b> (World Health Organization) <a href="http://www.who.int">www.who.int</a>	█	30
	█	5
<b>URPL*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	█	26
	█	6

\* na polskiej stronie internetowej zastosowano polskie nazwy substancji czynnej

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 27.07.2012r.

**Tabela 112.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych █**

Baza	Strategia	Wynik
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb</a>	█	3
	█	3

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 27.07.2012 r.

### 11.4. Charakterystyka badań włączonych 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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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













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







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

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



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

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

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

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

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





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


## 11.5. Skale oceny jakości badań

**Tabela 113.**  
**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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 114.**  
**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 w stopniu zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 115.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych****SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: 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.

**Dobór próby**1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- 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 ocena 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 116.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale nie wzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 117.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup> ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup> ;
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);

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup> ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup> ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

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

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

## 11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 11.6.1. Badania wykluczone w Etapie I (porównanie bezpośrednie)

[REDACTED]	Powód wykluczenia	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]



[REDACTED]	Powód wykluczenia	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]

[REDACTED]	Powód wykluczenia	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]

[REDACTED]	Powód wykluczenia	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]

### 11.6.2. Badania wykluczone w Etapie II (porównanie pośrednie)

[REDACTED]	Powód wykluczenia	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa interwencja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwy komparator	[REDACTED]

[REDACTED]	Powód wykluczenia	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa interwencja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa interwencja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa metodyka	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]
[REDACTED]	Niewłaściwa populacja	[REDACTED]

## 11.7. Kwestionariusze oceny jakości życia chorego

### 11.7.1. Kwestionariusz oceny jakości życia chorego – FACT-L

Polecenie dla osoby wypełniającej kwestionariusz:

*Poniżej znajduje się lista twierdzeń, które osoby z chorobą taką samą jak Ty uznały za ważne. Proszę zakreślić numer w każdej linii oznaczający Twoją ocenę w ciągu ostatnich 7 dni.*

**Tabela 118.**  
**Kwestionariusz oceny jakości życia chorego – FACT-L**

Pyt.	<u>SAMOPOCZUCIE FIZYCZNE</u>	Wcale	Trochę	Średnio	Dość mocno	Bardzo mocno						
1.	Brakuje mi energii	0	1	2	3	4						
2.	Mam nudności	0	1	2	3	4						
3.	Z powodu stanu fizycznego mam trudności w spełnianiu potrzeb mojej rodziny	0	1	2	3	4						
4.	Odczuwam ból	0	1	2	3	4						
5.	Odczuwam skutki uboczne terapii	0	1	2	3	4						
6.	Czuję się chory	0	1	2	3	4						
7.	Jestem zmuszony pozostawać w łóżku	0	1	2	3	4						
8.	Patrząc na wcześniejsze odpowiedzi określ jak Twoje samopoczucie fizyczne wpływa na Twoją jakość życia?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Pyt.	<u>SAMOPOCZUCIE W RODZINIE I W SPOŁECZENSTWIE</u>	Wcale	Trochę	Średnio	Dość mocno	Bardzo mocno
9.	Czuję dystans pomiędzy mną a moimi przyjaciółmi	0	1	2	3	4
10.	Otrzymuję emocjonalne wsparcie od rodziny	0	1	2	3	4
11.	Otrzymuję wsparcie od przyjaciół	0	1	2	3	4
12.	Moja rodzina zaakceptowała moją chorobę	0	1	2	3	4
13.	Komunikacji w mojej rodzinie dotycząca mojej choroby jest słaba	0	1	2	3	4
14.	Jestem blisko z moim partnerem	0	1	2	3	4

Niezależnie od Twojej aktualnej aktywności seksualnej proszę odpowiedzieć na poniższe. Jeśli jednak nie chcesz na nie odpowiadać, zaznacz to okienko i przejdź do następnego pytania

15.	Jestem zadowolony z mojego pożycia	0	1	2	3	4						
16.	Patrząc na wcześniejsze odpowiedzi określ jak Twoje samopoczucie w rodzinie i społeczeństwie wpływa na Twoją jakość życia?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Pyt.	<u>Relacja z lekarzem</u>	Wcale	Trochę	Średnio	Dość mocno	Bardzo mocno						
17.	Mam zaufanie do moich lekarzy	0	1	2	3	4						
18.	Mój lekarz służy mi informacją i jest dostępny	0	1	2	3	4						
19.	Patrząc na wcześniejsze odpowiedzi określ jak Twoja relacja z lekarzem wpływa na Twoją jakość życia?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Pyt.	<u>SAMOPCZUCIE PSYCHICZNE</u>	Wcale	Trochę	Średnio	Dość mocno	Bardzo mocno						
20.	Czuję się smutny	0	1	2	3	4						
21.	Jestem zadowolony z tego, jak radzę sobie z chorobą	0	1	2	3	4						
22.	Tracę nadzieję że zwalczę chorobę	0	1	2	3	4						
23.	Czuję się podenerwowany	0	1	2	3	4						
24.	Martwię się że umrę	0	1	2	3	4						
25.	Martwię się że mój stan ulegnie pogorszeniu	0	1	2	3	4						
26.	Patrząc na wcześniejsze odpowiedzi określ jak Twoje samopoczucie psychiczne wpływa na Twoją jakość	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Pyt.	<u>SAMOPCZUCIE FUNKCJONALNE</u>	Wcale	Trochę	Średnio	Dość mocno	Bardzo mocno
27.	Jestem zdolny do pracy (włączając pracę w domu)	0	1	2	3	4
28.	Moja praca (włączając pracę w domu) jest pełna	0	1	2	3	4
29.	Jestem zdolny do cieszenia się życiem	0	1	2	3	4
30.	Zaakceptowałem moją chorobę	0	1	2	3	4
31.	Śpię dobrze	0	1	2	3	4

Pyt.	<b>SAMOPCZUCIE FUNKCJONALNE</b>	Wcale		Trochę		Średnio		Dość mocno		Bardzo mocno		
32.	Cieszę się rzeczami, które robię dla zabawy	0		1		2		3		4		
33.	Jestem zadowolony z jakości mojego życia w tym momencie	0		1		2		3		4		
34.	Patrząc na wcześniejsze odpowiedzi określ jak Twoje samopoczucie funkcjonalne wpływa na Twoją jakość życia?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2]

W przypadku odpowiedzi ocenianych w skali od 0-4 dla stwierdzeń negatywnych wartość oceny odejmowana była od 4, natomiast dla stwierdzeń pozytywnych wartość oceny dodawana była do 0.

Ostateczne wyniki dla każdego pytania były sumowane. Wynikiem dla kwestionariusza FACT-L stanowiła suma wszystkich ostatecznych wyników dla pytań w skali 0-4 (pomnożona przez sumę składników, a następnie podzielona przez liczbę udzielonych odpowiedzi).

### 11.7.2. Kwestionariusz FACT-TOI

Kwestionariusz FACT-TOI składa się z 21 pytań wykorzystanych w kwestionariuszu jakości życia FACT-L (rozdział 11.7.1) dotyczących:

- samopoczucia fizycznego (pierwszych 7 pytań);
- samopoczucia funkcjonalnego (pierwszych 7 pytań);
- pytań z podskali dotyczącej objawów raka płuca (FACT-L, pierwszych 7 pytań, bez uwzględnienia pytań 39. i 43. – FACT-L<sub>a</sub>).

Końcowy wynik stanowi suma wszystkich ostatecznych wyników dla poszczególnych odpowiedzi (w zależności od rodzaju stwierdzenia – pozytywny/negatywny) pomnożona przez 21 i podzielona przez liczbę pytań, na które udzielono odpowiedzi.

### 11.7.3. Kwestionariusz FACT-L<sub>a</sub> (FACT-LCS)

Na kwestionariusz FACT-L<sub>a</sub> (LCS, ang. *Lung Cancer Subscale*) składa się 7 pytań z kwestionariusza FACT-L (rozdział 11.7.1) dotyczących objawów raka płuca (pierwszych 7 pytań bez uwzględnienia pytań 39. i 43.).

Wynik stanowi suma ostatecznych wyników dla poszczególnych odpowiedzi (w zależności od rodzaju stwierdzenia – pozytywny/negatywny), pomnożona przez 7 i podzielona przez liczbę udzielonych odpowiedzi.

**Tabela 119.**

#### Podskala kwestionariusza oceny jakości życia chorego – FACT-L<sub>a</sub> (FACT-LCS)

Pyt.	Podskala dotycząca objawów raka płuca FACT-L <sub>a</sub> , LCS)	Wcale	Trochę	Średnio	Dość mocno	Bardzo mocno
35.	Mam duszności	0	1	2	3	4
36.	Chudnę	0	1	2	3	4
37.	Myślę bez problemu	0	1	2	3	4
38.	Mam kaszel	0	1	2	3	4
40.	Mam dobry apetyt	0	1	2	3	4
41.	Czuję ucisk w piersi	0	1	2	3	4
42.	Oddycham z łatwością	0	1	2	3	4

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2]



## 12. Spis tabel

[Redacted]	
[Redacted]	26
[Redacted]	36
[Redacted]	38
[Redacted]	40
[Redacted]	43
[Redacted]	46
[Redacted]	49
[Redacted]	50
[Redacted]	50
[Redacted]	52
[Redacted]	52
[Redacted]	53
[Redacted]	54

---

[Redacted]	
[Redacted]	57
[Redacted]	
[Redacted]	58
[Redacted]	
[Redacted]	59
[Redacted]	
[Redacted]	60
[Redacted]	
[Redacted]	60
[Redacted]	
[Redacted]	61
[Redacted]	
[Redacted]	62
[Redacted]	
[Redacted]	63
[Redacted]	
[Redacted]	63
[Redacted]	
[Redacted]	67
[Redacted]	
[Redacted]	72
[Redacted]	
[Redacted]	72

---

[REDACTED]	
[REDACTED]	73
[REDACTED]	
[REDACTED]	74
[REDACTED]	
[REDACTED]	74
[REDACTED]	
[REDACTED]	75
[REDACTED]	
[REDACTED]	76
[REDACTED]	
[REDACTED]	77
[REDACTED]	
[REDACTED]	78
[REDACTED]	
[REDACTED]	79
[REDACTED]	
[REDACTED]	80
[REDACTED]	
[REDACTED]	80
[REDACTED]	
[REDACTED]	81
[REDACTED]	
[REDACTED]	82
[REDACTED]	
[REDACTED]	83

---

[Redacted]	
[Redacted]	83
[Redacted]	
[Redacted]	84
[Redacted]	
[Redacted]	85
[Redacted]	
[Redacted]	86
[Redacted]	
[Redacted]	87
[Redacted]	
[Redacted]	88
[Redacted]	
[Redacted]	89
[Redacted]	
[Redacted]	91
[Redacted]	
[Redacted]	92
[Redacted]	
[Redacted]	92
[Redacted]	
[Redacted]	93
[Redacted]	
[Redacted]	94
[Redacted]	
[Redacted]	95

---

[REDACTED]	
[REDACTED]	96
[REDACTED]	
[REDACTED]	96
[REDACTED]	
[REDACTED]	97
[REDACTED]	
[REDACTED]	98
[REDACTED]	
[REDACTED]	98
[REDACTED]	
[REDACTED]	99
[REDACTED]	
[REDACTED]	101
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	104
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	124
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	126
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	127
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	127

---

[Redacted]	128
[Redacted]	130
[Redacted]	132
[Redacted]	133
[Redacted]	134
[Redacted]	135
[Redacted]	136
[Redacted]	137
[Redacted]	138
[Redacted]	139
[Redacted]	140

---

[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	143
[REDACTED]	144
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
[REDACTED]	147
[REDACTED]	147
[REDACTED]	148
[REDACTED]	149

---

[REDACTED]	150
[REDACTED]	152
[REDACTED]	156
[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
[REDACTED]	159
[REDACTED]	159
[REDACTED]	160
[REDACTED]	161
[REDACTED]	161
[REDACTED]	162



---

[Redacted]	
[Redacted]	163
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	164
[Redacted]	
[Redacted]	164
[Redacted]	
[Redacted]	165
[Redacted]	
[Redacted]	166
[Redacted]	
[Redacted]	169
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	177
Tabela 106 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla erlotynibu w populacji docelowej	195
Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazach Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	201
Tabela 108. Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	202
Tabela 109. Strategia wyszukiwania w bazach Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	203

---

Tabela 110. Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	204
Tabela 111. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (erlotynib) .....	205
Tabela 112. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych [REDACTED] .....	206
Tabela 113. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	228
Tabela 114. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	228
Tabela 115. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	229
Tabela 116. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	230
Tabela 117. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	230
Tabela 118. Kwestionariusz oceny jakości życia chorego – FACT-L.....	237
Tabela 119. Podskala kwestionariusza oceny jakości życia chorego – FACT-L <sub>a</sub> (FACT-LCS).....	240

## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – Etap I (porównanie bezpośrednie).....	31
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – Etap II (porównanie pośrednie).....	34



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]