



BENDAMUSTYNA W LECZENIU INDOLENTNYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/05
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

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

Warszawa [Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Koordynacja prac nad raportem• Kontrola jakości
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Tworzenie strategii wyszukiwania, pomoc w uzyskaniu konsensusu między analitykami• Opracowanie wyników• Ograniczenia i dyskusja• Kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Tworzenie strategii wyszukiwania• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań• Ocena krytyczna włączonych do analizy badań• Opis metodyki badań
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań• Opis metodyki badań• Opracowanie wyników• Opracowanie wniosków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
STRESZCZENIE	12
1. Cel analizy	19
2. Metodyka	19
2.1. Źródła danych	20
2.2. Przegląd systematyczny	21
2.2.1. Etap I przeglądu	21
2.2.2. Etap II przeglądu	25
2.3. Ocena jakości badań.....	29
2.4. Analiza statystyczna.....	30
3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego	32
3.1. Etap I przeglądu	32
3.2. Etap II przeglądu	36
3.3. Metodyka włączonych badań	38
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów	44
3.5. Charakterystyka uczestników badań.....	52
3.6. Stosowane interwencje	59
3.8. Punkty końcowe	66
3.9. Ocena homogeniczności badań	76

4. Ocena skuteczności leków 81

[Redacted text block]

5. Ocena bezpieczeństwa leków107

[Redacted text block]

6. Ograniczenia156**7. Wnioski końcowe158****8. Dyskusja160****9. Załączniki163**

9.1. Przegląd systematyczny	163
9.2. Dane z dokumentów PSUR	164
9.3. Skala zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Ann Arbor	360
9.4. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index).....	360
9.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	362
9.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa	363
9.7. Szczegółowe wyniki zastosowania strategii wyszukiwania w I etapie przeglądu 397	
9.8. Szczegółowe wyniki zastosowania strategii wyszukiwania w II etapie przeglądu	398
9.9. Szczegółowe wyniki zastosowania strategii wyszukiwania w bazach dodatkowych	409
9.10. Badania wykluczone na podstawie ich pełnych tekstów	410
9.11. Badania odnalezione w rejestrze badań klinicznych National Institutes of Health.....	417
9.12. Skale oceny jakości badań.....	420
10. Spis tabel.....	423
11. Spis rysunków	427
12. Bibliografia.....	428

Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
A1AT	alfa1-antytrypsyna
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCT	ang. <i>autologous stem cells transplantation</i> – przeszczep autologiczny komórek macierzystych
AST/AspAT	ang. <i>aspartate transaminase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BEAM	karmustyna + etopozyd + cytarabina + melfalan
B-NHL	ang. <i>B-cell non-Hodgkin lymphomas</i> – indolentny nieziarniczny chłoniak B-komórkowy
Bq	Bekerel (jednostka miary radioaktywności, w układzie SI)
C	cyklofosfamid
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
Ch	chlorambucyl
CHOP	cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
Ci	kiur (jednostka miary radioaktywności, poza układem SI)
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności,
CLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> – przewlekła białaczka limfocytowa
COP	cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRu	ang. <i>complete response unconfirmed</i> – całkowita odpowiedź niepotwierdzona
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	ang. <i>duration of response</i> – długość trwania odpowiedzi

Skrót	Objaśnienie
EANM	ang. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od zdarzeń
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
F	fludarabina
FC	fludarabina + cyklofosfamid
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFS	ang. <i>failure-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
FLIPI	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego
FM	fludarabina + mitoksantron
FMD	fludarabina + mitoksantron + deksametazon
GCS-F	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HACA	ang. <i>human antichimeric antibody</i> – ludzkie przeciwciała antychimeryczne
HAMA	ang. <i>human antimurine antibody</i> – ludzkie przeciwciała antymurynowe
HGF	ang. <i>hematopoietic growth factor</i> – hematopoetyczny czynnik wzrostu
HPE	ang. <i>H. pylori eradication</i> – eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
Ibr	ibrytomomab tiuksetan
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Prognostyczny stopień ryzyka
IWRC	ang. <i>International Workshop Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi stworzone w ramach międzynarodowego warsztatu specjalistów

Skrót	Objaśnienie
KC	kladrybina + cyklofosfamid
LPL/WM	ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström makroglobulinemia</i> – chłoniak limfoplazmocytowy (limfoplazmocytoidalny)/makroglobulinemia Waldenströma
m.c.	masy ciała
MACOP-B	metotreksat + doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + bleomycyna + prednizon
MCL	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> - chłoniak z komórek płaszczka
MCP	mitoksantron + chlorambucyl +prednizolon
MD	ang. <i>mean difference</i> – wskaźnik różnicy średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MGF	ang. <i>myeloid growth factor</i> – czynnik wzrostu komórek szpikowych
MR	ang. <i>mixed response</i> – mieszana odpowiedź na leczenie
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZL	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniak B komórkowy strefy brzeżnej
N	liczba osób w grupie badanej lub kontrolnej
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie (efekt zdrowotny)
n/d	nie dotyczy
NED	ang. <i>no evidence of disease</i> – brak objawów choroby
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMZL	ang. <i>nodal marginal zone lymphoma</i> – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall respons rate</i> – wskaźnik odpowiedzi ogółem

Skrót	Objaśnienie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchni ciała
PCBCL	ang. <i>primary cutaneous B-cell lymphoma</i> – pierwotnie skórny chłoniak z limfocytów B
PCDLBCL	ang. <i>primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma</i> – pierwotnie skórny chłoniak rozlany z dużych limfocytów B
PCFCL	ang. <i>primary cutaneous follicular center lymphoma</i> – pierwotny skórny chłoniak grudkowy
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans w metodzie Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLD	ang. <i>post transplant lymphoma disorder</i> – chłoniak potransplantacyjny
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R	rytuksymab
RC	<i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> – skorygowane kryteria odpowiedzi na leczenie chłoniaków złośliwych
R-CHVP	rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + prednizolon
RD	ang. <i>risk difference</i> – bezwzględna redukcja ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SLL	ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> – chłoniak z małych limfocytów
SMZL	ang. <i>splenic marginal zone lymphoma</i> – śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej
TLC	ang. <i>transformed large-cell</i> – przekształcony chłoniak z dużych komórek
TTNT	ang. <i>time to next treatment</i> - czas do następnego leczenia
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do progresji choroby

Skrót	Objaśnienie
TTRel	ang. <i>time to relapse</i> – czas do nawrotu choroby
TTRes	ang. <i>time to response</i> – czas do odpowiedzi na leczenie
UNMC	ang. <i>University of Nebraska Medical Center</i> – Uniwersytet w Nebrasce
URPLWMiPB	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 bendamustyny (Levact®), w monoterapii, z wybranymi w ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego* komparatorami, w leczeniu indolentnych (o powolnym przebiegu) chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*), wcześniej leczonych rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

W *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory zakwalifikowano:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę problemu decyzyjnego*, w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych, wybrano potencjalne komparatory oraz scharakteryzowano populację docelową.

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono następujące badania eksperymentalne jednoramienne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny w monoterapii:

- badanie *Kahl 2010*;
- badanie *Ohmachi 2010*;
- badanie *Friedberg 2008*;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

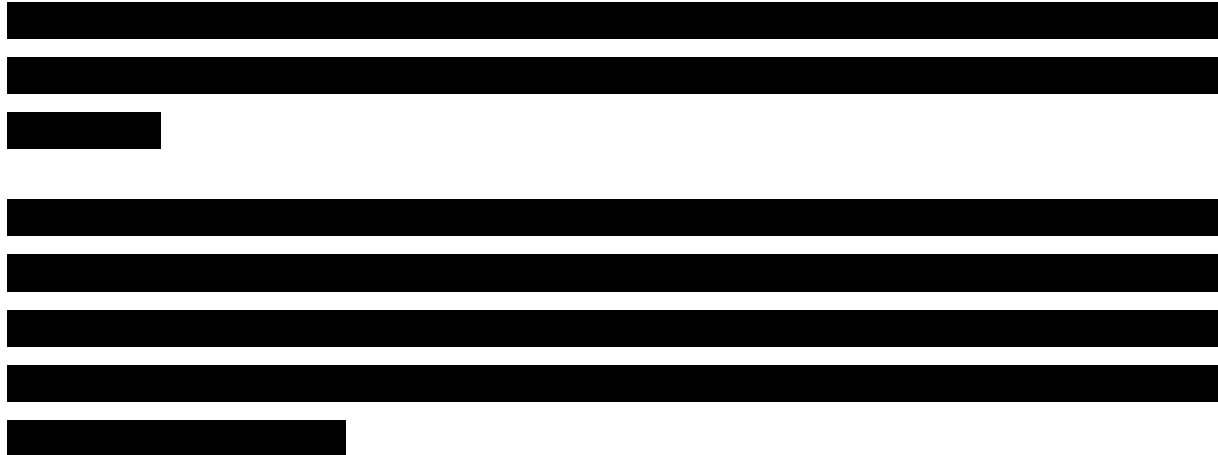
[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

Analiza efektów zastosowania bendamustyny w monoterapii u chorych z indolentnym NHL w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* pozwala na stwierdzenie, iż jest to interwencja o udowodnionej skuteczności. Świadczyć o tym może wysoki ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie bendamustyną, wynoszący odpowiednio 76%, 91% i 83%. Czas wolny od progresji podano jedynie dla chorych z badania *Friedberg 2008* w postaci mediany (zakresu) i wynosił on 8,3 miesiące (6,6; 10,9).

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa bendamustyny w monoterapii u chorych należących do populacji docelowej raportu oparta została na danych dla całej próby chorych w badaniach *Kahl 2010, Ohmachi 2010 oraz Friedberg 2008*, ponieważ autorzy nie przedstawili danych w podziale na typy chłoniaków.

Głównie obserwowane działania niepożądane w wyżej wymienionych badaniach związane były ze zmianą parametrów hematologicznych. Są one zwykle spodziewanym skutkiem chemioterapii przeciwnowotworowej. Dodatkowo uznano, że mogą być one związane z normalnym przebiegiem choroby. Skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania tych działań niepożądanych jest na ogół osiągalne poprzez zastosowanie odpowiednich preparatów np. filgrastym w przypadku neutropenii.

U pacjentów otrzymujących bendamustynę obserwowano również niehematologiczne działania niepożądane: (1., 2. stopień nasilenia) kaszel, ból głowy, zapalenie jamy ustnej, (1., 2., 3. stopień nasilenia) kandydoza, biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, gorączka, ból pleców, zmniejszony apetyt, zaparcia, odwodnienie, hipokaliemia, (3. stopień nasilenia) zapalenie płuc, (1., 2., 3. i 4. stopień nasilenia) infekcje, reakcja na infuzję i (3., 4. stopień nasilenia) gorączka neutropeniczna.

Bezpieczeństwo stosowania bendamustyny oceniono także na podstawie danych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego*. Należy zaznaczyć, że w przypadku

Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact[®] (bendamustyny) podane dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z "badań klinicznych z zastosowaniem chlorowodoru bendamustyny", więc odnoszą się także do innych zarejestrowanych wskazań bendamustyny (przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi). Do działań niepożądanych, wymienionych w powyższym dokumencie, związanych ze stosowaniem bendamustyny i obserwowanych bardzo często należą: zakażenia, leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, niski poziom hemoglobiny, wzrost stężenia kreatyniny, wzrost stężenia mocznika.

[Redacted text block]

[REDACTED]

WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of 13 horizontal black bars]

Z wyżej opisanych wniosków wynika, iż zasadnym jest stosowanie bendamustyny w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma.*

1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny (Levact®), w monoterapii, z wybranymi w ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego* [11] komparatorami, w leczeniu indolentnych (o powolnym przebiegu) chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*), wcześniej leczonych rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

W *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory zakwalifikowano:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [14] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [10]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę problemu decyzyjnego* [11], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych, wybrano potencjalne komparatory oraz scharakteryzowano populację docelową.

2.1. Źródła danych

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

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Pubmed lub Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa bendamustyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja

Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

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

Do analizy bezpieczeństwa bendamustyny wykorzystano także okresowe raporty PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*).

2.2. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny baz informacji medycznej wykonano dwuetapowo. W pierwszym etapie szukano wszystkich doniesień naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa bendamustyny w monoterapii, w leczeniu indolentnych NHL, wcześniej leczonych rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Celem drugiego etapu było odnalezienie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo komparatorów, aby wykonać porównania pośrednie, dla tych komparatorów, dla których nie odnaleziono w pierwszym etapie badań porównujących je bezpośrednio z bendamustyną.

2.2.1. Etap I przeglądu

Jako indolentne zakwalifikowano następujące typy NHL:

- chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*);
- chłoniak limfoplazmocytoidalny/makroglobulinemia Waldenströma (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*/NM, *Waldenström macroglobulinemia*);
- chłoniak B komórkowy strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*):
 - śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*);
 - węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*);
 - pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT, *extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue*).

2.2.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryteria włączenia badań były następujące:

- populacja: chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab (włączano także badania, w których nie podano dokładnego czasu wystąpienia progresji)¹.
- interwencja: bendamustyna w monoterapii (dawka 120 mg/m² powierzchni ciała);
- komparator:
 - dowolny;
 - brak w przypadku badań jednoramiennych;
- punkty końcowe: wszystkie istotne w analizowanym problemie zdrowotnym, m.in. przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*), jakość życia (QoL – ang. *quality of life*), czas wolny do progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*), wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR – ang. *overall response rate*), odpowiedź całkowita (CR – ang. *complete response*), odpowiedź częściowa (PR – ang. *partial response*) długość trwania odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*), stabilizacja choroby (SD – ang. *stable disease*), progresja choroby (PD - *progressive disease*) oraz profil bezpieczeństwa;
- metodyka:

¹Zgodnie z celem analizy, włączano również badania, w których leczenie rytuksymabem bądź schematami zawierającymi rytuksymab zakończyło się niepowodzeniem (m.in. nawrotem choroby).

- badania wtórne: przeglądy systematyczne² spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [14]); publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.
- badania pierwotne:
 - badania eksperymentalne z grupą kontrolną (dwuramienne), porównujące bendamustynę z którymkolwiek komparatorem lub z jakąkolwiek inną technologią (do potencjalnych porównań pośrednich lub ekstrakcji danych z jednej grupy) lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne) (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
 - badania obserwacyjne z grupą kontrolną (dwuramienne), porównujące bendamustynę z którymkolwiek komparatorem lub z jakąkolwiek inną technologią (do ekstrakcji danych z jednej grupy) lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne) (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa);
 - publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia natomiast zdefiniowano jako:

- populacja: inna niż wymieniona powyżej;

² przeglądy spełniające kryteria Cook'a [**Error! Reference source not found.**]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- interwencja: inna niż wymieniona powyżej;
- komparator: nie dotyczy;
- punkty końcowe: nieistotne dla chorego (surogaty);
- metodyka: przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

2.2.1.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (bendamustyna). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie wszystkich badań oceniających bendamustynę, zarówno dwuramiennych (porównujących tę interwencję z którymkolwiek komparatorem lub z jakąkolwiek inną technologią), jak i jednoramiennych. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings (MeSH)* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD oraz na stronach EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPLWMIPB wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazw handlowych interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla bendamustyny w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarnicznych, dlatego zastosowano zapytania odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii, w tym zarówno badań porównujących ją

bezpośrednio z komparatorami, jak i badań umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich, a także badań jednoramiennych.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.7. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 9.9.

2.2.1.3. Selekcja znalezionych badań

Odnalezione w wyniku przeszukiwania głównych baz medycznych Medline, Embase i Cochrane Library publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków (EK, AW). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowano wraz z trzecim analitykiem (MK) na drodze konsensusu. Selekcja została oparta na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia badań, opisanych wyżej.

2.2.2. Etap II przeglądu

W etapie pierwszym przeglądu systematycznego odnaleziono badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny w monoterapii. Dlatego też drugi etap miał na celu odnalezienie badań jednoramiennych (lub dwuramiennych, z których możliwe było wykorzystanie danych dla jednej grupy) dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa komparatorów, w leczeniu indolentnych NHL, wcześniej leczonych rytuksymabem lub schematami z rytuksymabem.

W Analizie Problemu Decyzyjnego [11] jako komparatory zakwalifikowano:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryteria włączenia badań były następujące:

- populacja: chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- komparator:
 - dowolny;
 - brak w przypadku badań jednoramiennych;
- punkty końcowe: wszystkie istotne w analizowanym problemie zdrowotnym, m.in. przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*), jakość życia (QoL – ang. *quality of life*), czas wolny do progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*), wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR – ang. *overall response rate*), odpowiedź całkowita (CR – ang. *complete response*), odpowiedź częściowa (PR – ang. *partial response*) długość trwania odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*), stabilizacja choroby (SD – ang. *stable disease*), progresja choroby (PD - *progressive disease*) oraz profil bezpieczeństwa;
- metodyka:
 - badania wtórne: przeglądy systematyczne³ z lub bez metaanaliz, dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa którejkolwiek interwencji w populacji docelowej; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.
 - badania pierwotne:
 - badania eksperymentalne z grupą kontrolną (dwuramienne), porównujące którąkolwiek interwencję z jakąkolwiek inną technologią (do potencjalnych porównań pośrednich lub

³ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [**Error! Reference source not found.**]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

ekstrakcji danych z jednej grupy) lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne) (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);

- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (dwuramienne), porównujące którąkolwiek interwencję z jakąkolwiek inną technologią (do ekstrakcji danych z jednej grupy) lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne) (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa);
- publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia natomiast zdefiniowano jako:

- populacja: inna niż wymieniona powyżej;
- interwencja: inna niż wymieniona powyżej;
- komparator: nie dotyczy
- punkty końcowe: nieistotne dla pacjenta (surogaty);
- metodyka: przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe.

2.2.2.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab) oraz komparatorów. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co

umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. 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.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów, zarówno badań jednoramiennych, jak i dwuramiennych, z których możliwe było wykorzystanie danych np. z jednej grupy chorych.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.8.

2.2.2.3. Selekcja znalezionych badań

Odnalezione w wyniku przeszukiwania głównych baz medycznych Medline, Embase i Cochrane Library publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Zostały one poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków (EK, AW). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowano wraz z trzecim analitykiem (MK) na drodze konsensusu. Selekcja została oparta na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych wyżej.

2.3. Ocena jakości badań

Badania jednoramienne oceniano w skalach NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [17] i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [16]. W załączniku 9.12 przedstawiono wzory skali (Tabela 50, Tabela 51).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [9] (Tabela 52, w załączniku 9.12).

2.4. Analiza statystyczna

[Redacted content]

[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]

3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

3.1. Etap I przeglądu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 1852 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 7 publikacji;
- stronę internetową FDA wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono łącznie 53 dokumenty lub informacje na temat ocenianej interwencji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 141 publikacji;
- stronę internetową WHO, w której odnaleziono 4 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 1 publikację.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

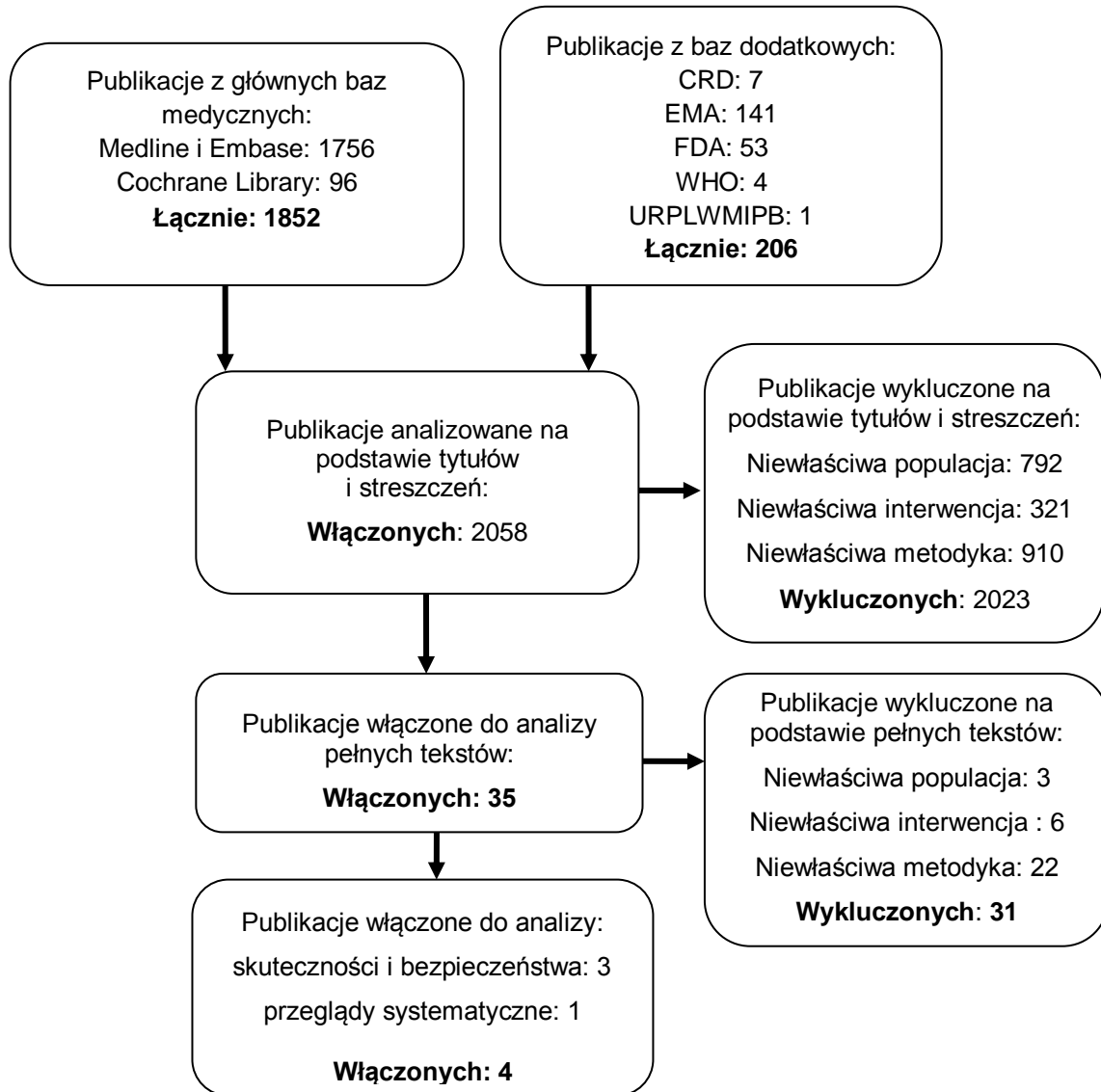
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.10.

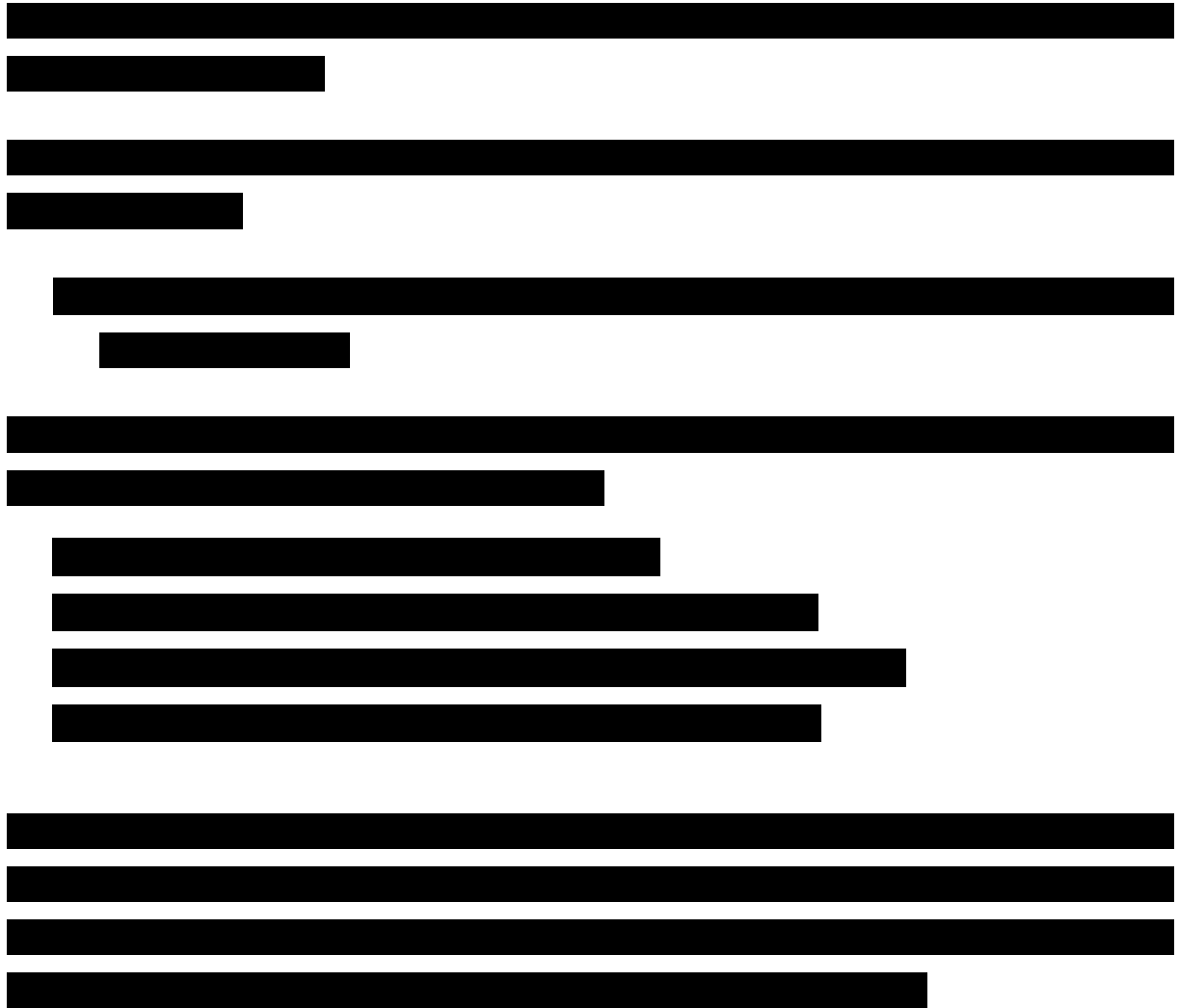
Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap I



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [13]

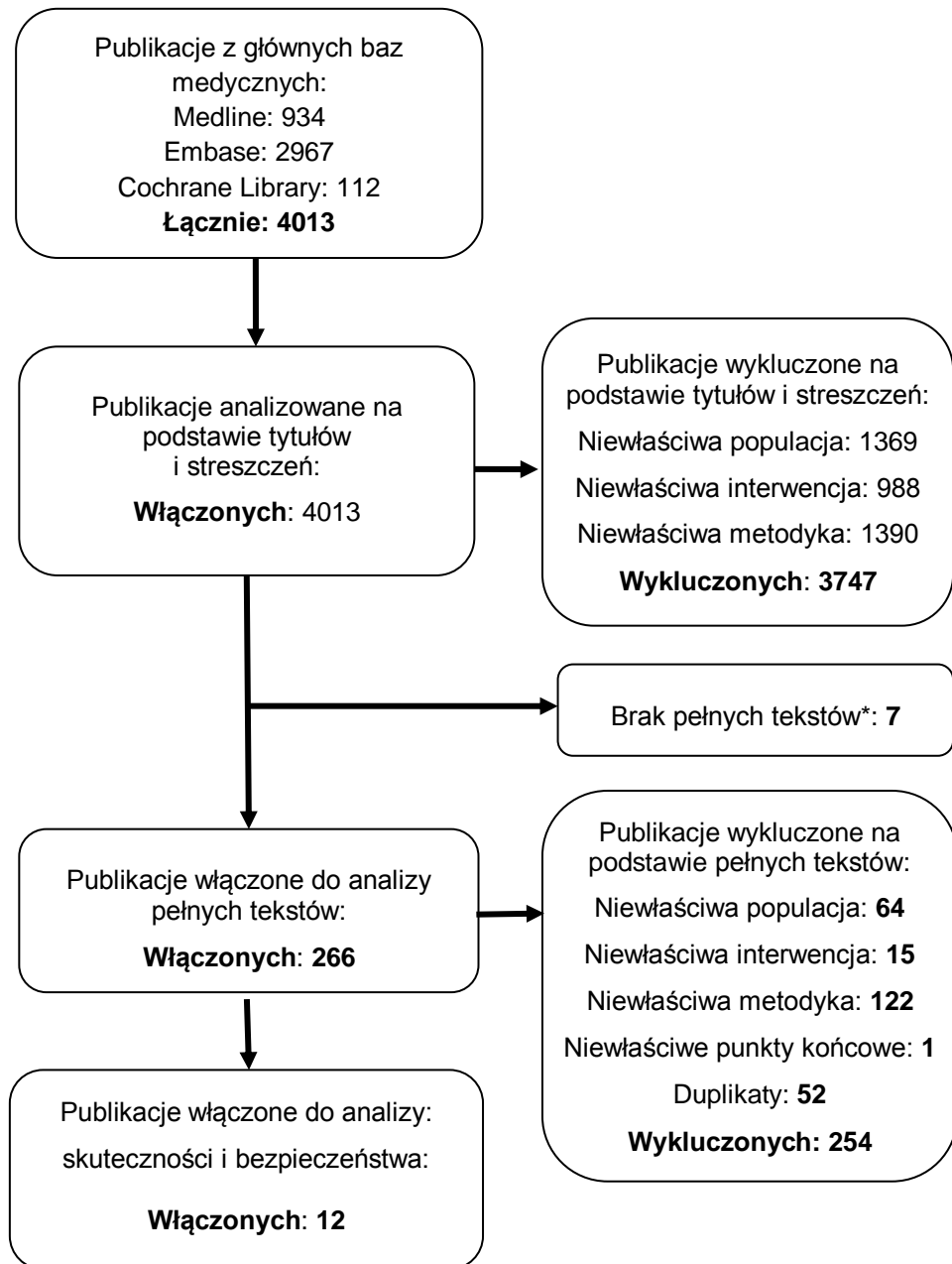
3.2. Etap II przeglądu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 4013 publikacji w formie tytułów i abstraktów.



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.10

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



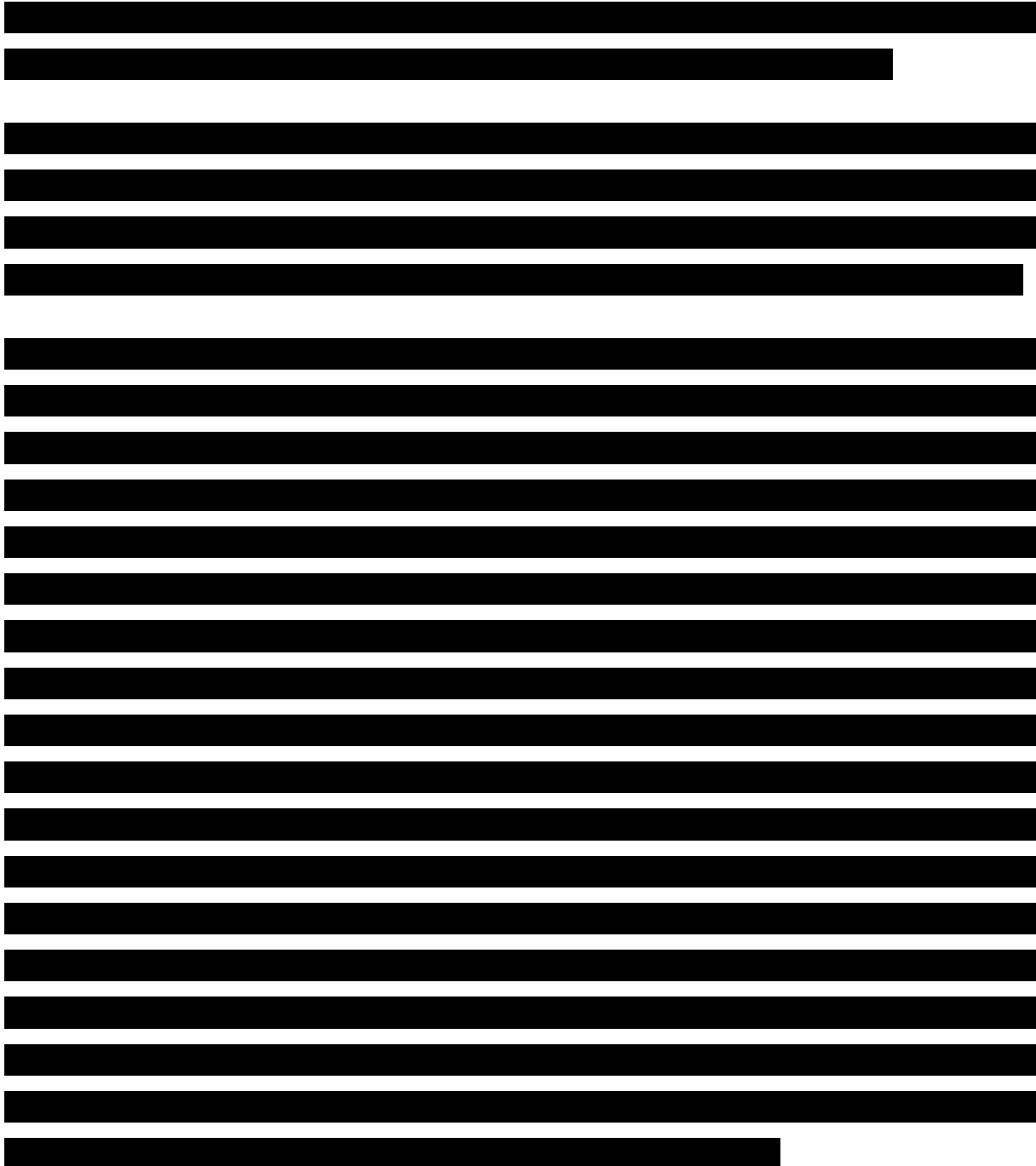
Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [13]

Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia. W większości badań konieczna była ekstrakcja danych tylko dla części chorych, którzy odpowiadają zdefiniowanej w raporcie populacji.

3.3. Metodyka włączonych badań

[Redacted content]

[Redacted text block]



W poniższej tabeli (Tabela 2) została podsumowana metodyka wszystkich opisanych badań.

Tabela 2.
Metodyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Interwencja badana	Punktacja NICE	Punktacja w skali NOS	Podejście do testowania hipotezy	Klasyfikacja AOTM	Sponsor
<i>Kahl 2010</i>	Jednoramienne	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia – mediana 11,8 miesiąca	Bendamustyna <i>i.v.</i>	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	n/d	ocena nie jest możliwa	Cephalon, Inc.
<i>Ohmachi 2010</i>	Jednoramienne	Mediana 12,6 miesiąca (zakres: 1,3-17,9)	Bendamustyna <i>i.v.</i>	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	ocena nie jest możliwa	Symbio Pharmaceuticals
<i>Friedberg 2008</i>	Jednoramienne	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia - mediana 26 miesięcy	Bendamustyna <i>i.v.</i>	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	ocena nie jest możliwa	Cephalon Inc.
██████	██████████	██████████	██████	█	██████████ ██████████ ██████████	█	█	█
██████	██████████	██████████	██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████	█	█
██████	██████████	██████████	██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	█	█	█

Badanie	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Interwencja badana	Punktacja NICE	Punktacja w skali NOS	Podejście do testowania hipotezy	Klasyfikacja AOTM	Sponsor
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Interwencja badana	Punktacja NICE	Punktacja w skali NOS	Podejście do testowania hipotezy	Klasyfikacja AOTM	Sponsor
█	█	█	█	█	█	█	█	█

█

3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kahl 2010	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • stan sprawności WHO ≤ 2; • zdiagnozowany indolentny NHL; • oporność na R, zdefiniowana jako brak obiektywnej odpowiedzi lub udokumentowana progresja w ciągu 6 m-cy od: <ul style="list-style-type: none"> ○ otrzymania pierwszej dawki pierwszego kursu R ($\geq 4 \times 375 \text{ mg/m}^2/\text{tydzień}$); ○ zakończenia terapii R lub progresji przed kolejną dawką R; ○ zakończenia pełnego kursu R w połączeniu z chemioterapią; • zmiany mierzone dwuwymiarowo, gdzie wielkość co najmniej jednej ze zmian nowotworowych $\geq 2 \text{ cm}$ w przynajmniej 1 wymiarze; • 1 – 3 wcześniejsze chemioterapie, autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie był powodem wykluczenia; • kompletna historia choroby, badania lekarskie, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, ocena szpiku kostnego, elektrokardiogram, badanie poziomu dehydrogenazy mleczanowej; • całkowita liczba neutrofilów $\geq 1000 \text{ komórek/mm}^3$; • liczba trombocytów $\geq 100\,000 \text{ komórek/mm}^3$ (lub $\geq 75\,000$ w trombocytopenii); • klirens kreatyniny $> 30 \text{ mL/min}$; • prawidłowe funkcjonowanie wątroby ($< 2,5 \times$ przekroczona górna granica normy dla aminotransferazy asparaginowej i alaninowej oraz $< 1,5 \times$ dla całkowitej bilirubiny). 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia, immunoterapia, radioimmunoterapia lub terapia bendamustyną w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; • niepowodzenie terapii z powodu efektów ubocznych związanych z poprzednim leczeniem; • leczenie MGF (<i>myeloid growth factor</i>) w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania, jednak dozwolone było przewlekłe leczenie erytropoetyną; • stosowanie kortykosteroidów w dawce terapeutycznej w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; • transformacja choroby; • wcześniejsza chemioterapia w połączeniu z allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych; • jednocześnie aktywne inne nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, raka szyjki macicy i raka prostaty leczonego terapią hormonalną) • chłoniak centralnego układu nerwowego lub chłoniak opon mózgowo - rdzeniowych; • poważne zakażenia; • fizyczny lub psychiczny stan chorego, mogący kolidować z osiągnięciem celu badania; • ciąża lub laktacja; • przewidywane przeżycie < 3 miesiące.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ohmachi 2010	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 20-75 lat, • zdiagnozowany indolentny nieziarniczny chłoniak B-komórkowy (B-NHL) lub MCL; • brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie/nawrót choroby po ukończeniu leczenia (dowolna liczba terapii), • mierzalna zmiana patologiczna większa niż 1,5 cm w jednym wymiarze, • 1. lub 2. stopień wg skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> - organizacja zrzeszająca onkologów europejskich; w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności), • oczekiwana długość życia min. 3 miesiące; • odpowiednie wyniki badań: <ul style="list-style-type: none"> ○ krwi: neutrofile – min. 1500/μL, płytki krwi min. 100 tys./μL, ○ nerek: kreatynina w surowicy: wynik maks. 1,5 x górny granica normy w każdej placówce badawczej, ○ wątroby: AspAT i ALT: wynik maks. 2 x górna granica normy, bilirubina całkowita: wynik maks. 1,5 x górna granica normy, ○ układu oddechowego i krążenia: ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętnicznej min. 65 mmHg, brak zmian w elektrokardiogramie wymagających leczenia, • brak efektu przeniesienia z poprzedniego leczenia, wymagany okres całkowitej eliminacji leku (wash-out period) (min. 3 miesiące w przypadku leczenia przeciwciałami). 	<ul style="list-style-type: none"> • widoczne zakażenie (w tym wirusowe), • inne poważne schorzenia, • naciek chłoniakowy w układzie nerwowym, • czynny nowotwór złośliwy, inny niż chłoniak.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Friedberg 2008	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • stan sprawności WHO ≤ 2; • zdiagnozowany indolentny NHL (FL, SLL, WM, MZL), lub indolentny NHL transformowany do bardziej agresywnej formy; • rytuksymab we wcześniejszych terapiach, oraz oporność względem niego, definiowana jako brak odpowiedzi lub progresji w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii; • brak tolerancji względem rytuksymabu; • maksymalnie 3 wcześniejsze unikatowe (nowe kombinacje leków) chemioterapie, włączając autologiczny przeszczep komórek macierzystych; • całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000 komórek/mm³; • liczba trombocytów $\geq 100\ 000$ komórek/mm³; • prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia/immunoterapia w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; • niepowodzenie terapii z powodu efektów ubocznych; • eksperymentalne leczenie w ciągu ostatnich 28 dni; • leczenie HGF (<i>hematopoietic growth factor</i>) w ciągu ostatnich 14 dni, jednak dozwolone było przewlekłe leczenie erytropoetyną; • stosowanie kortykosteroidów w dawce terapeutycznej; • transplantacja allogeniczna; • jednocześnie aktywne inne nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, raka szyjki macicy i pęcherza moczowego); • chłoniak centralnego układu nerwowego; • poważne zakażenia; • fizyczny lub psychiczny stan chorego, mogący kolidować z osiągnięciem celu badania; • ciąża lub laktacja; • przewidywane przeżycie < 3 miesiące.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

3.5. Charakterystyka uczestników badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

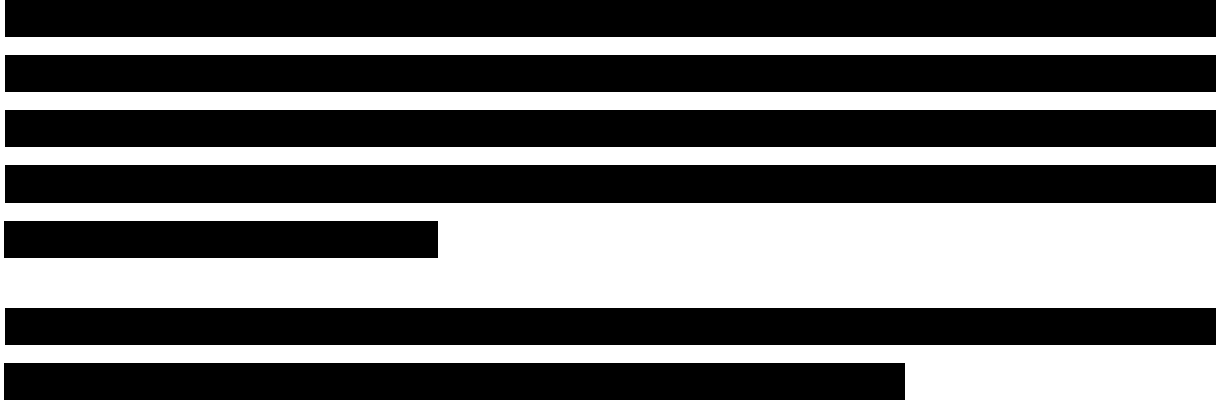
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie szczegółowych informacji na temat cech demograficznych włączonych do poszczególnych badań populacji.

Tabela 4.
Charakterystyka uczestników badań włączonych do analizy cz. I

Badanie	<i>Kahl 2010*</i>	<i>Ohmachi 2010</i>	<i>Friedberg 2008*</i>					
Liczba chorych w badaniu	100	58	76	■	■	■	■	■
Liczba chorych odpowiadających populacji docelowej	79	55	65	■	■	■	■	■
Liczba mężczyzn (%)	65 (65,0)	33 (56,9)	41 (53,9)	■	■	■	■	■
Wiek, mediana (zakres)	60 (31–84)	58,5 (33–75)	63 (38–84)	■	■	■	■	■
Liczba chorych leczonych uprzednio rytuksymabem (%)	100 (100,0)	55 (94,8)	76 (100,0)	■	■	■	■	■
Poprzednie terapie: (zakres)	Mediana: 2 (1-6)	Mediana: 2 (1-9)	Średnia: 2 (1-5)	■	■	■	■	■

Badanie		Kahl 2010*	Ohmachi 2010	Friedberg 2008*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ NHL, n (%)		<ul style="list-style-type: none"> • FL 62 (62,0) • SL L 21 (21,0) • W M 1 (1,0) • MZ L 16 (16) 	<ul style="list-style-type: none"> • FL 52 (89,7) • SL L 3 (5,2) • W M 1 (1,7) • SM ZL 0 (0,0) • MALT 1 (1,7) • NM ZL 1 (1,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • FL 45 (59,2) • SLL 11 (14,5) • WM 1 (1,3) • MZL 2 (2,6) • transf or-mowane NHL 15 (19,7) 	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień zaawansowania choroby wg skali Ann Arbor n (%) (dane	I	A	b/d	0 (0,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		B							[REDACTED]
	II	A		9 (11,8)					[REDACTED]
		B							[REDACTED]
	III	A		23 (30,3)					[REDACTED]
		B							[REDACTED]

Badanie			Kahl 2010*	Ohmachi 2010	Friedberg 2008*	■	■	■	■	■
dla całej próby)	IV	A	43 (43,0)		44 (57,9)					■
		B								■
Progno- styczne stopnie ryzyka FLIPI (jeśli nie wskaza- no inaczej dane dla całej próby)	niski	0-1	18/62- FL (29,0)	30 (51,7)	12/46 (26,1)	■	■	■	■	■
		średni	2	26/62- FL (42,0)	13 (22,4)				14/46 (30,4)	
	wysoki	3-5	18/62- FL (29,0)	15 (25,9)	15/46 (32,6)			■	■	
		nieznany		0 (0,0)	b/d			5/46 (10,9)	■	

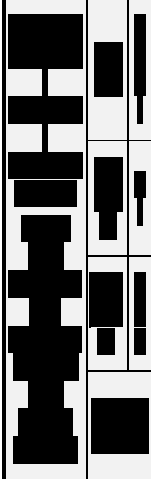
*w badaniu podano dane dotyczące wszystkich chorych, brak danych jednostkowych dla chorych odpowiadających populacji docelowej
 średnia (zakres); *dane dotyczą oceny przy pomocy indeksu IPI (ang. *International Prognostic Index*); ® brak oceny dla 8 chorych



Tabela 5.
Charakterystyka uczestników badań włączonych do analizy cz. II

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

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

*w badaniu podano dane dotyczące wszystkich chorych, brak danych jednostkowych dla chorych odpowiadających populacji docelowej; **średnia (zakres);
 *** dane dotyczą oceny przy pomocy indeksu IPI (ang. *International Prognostic Index*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań [redacted]

3.6. Stosowane interwencje

[Redacted text block]

[Redacted text block]

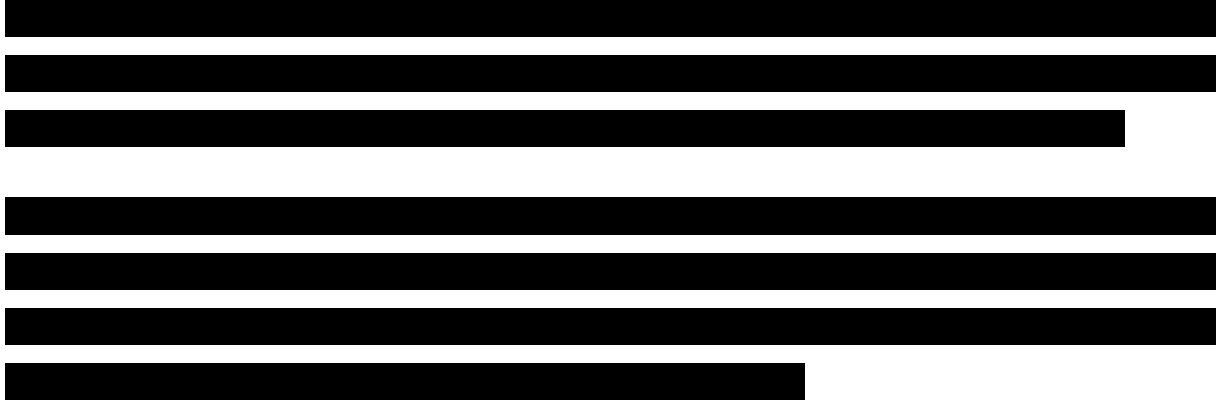
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Zestawienie interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Interwencje stosowane we włączonych badaniach.

Badanie	Substancja czynna (dawka)	Droga i czas podania	Premedykacja i leczenie wspomagające	Uwagi
<i>Kahl 2010</i>	Bendamustyna (120 mg/m ²)	Dożylnie, 60-120 minut dnia 1. i 2., co 3 tygodnie, planowano 6-8 cykli.	b/d	ożliwa była redukcja dawki do 90 (20 chorych) lub 60 mg/m ² (4 chorych) z powodu toksyczności hematologicznych i niehematologicznych, redukcje te utrzymywane były do końca badania; kolejne cykle rozpoczynane były tylko przy toksyczność ≤ 1, całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000 komórek/mm ³ , liczbie płytek ≥ 75 000 komórek/mm ³ ; kolejne dawki mogły być odraczane do 4 tygodni dopóki powyższe kryteria nie były spełnione – powyżej 4 tyg chorzy byli wykluczani z protokołu.
<i>Ohmachi 2010</i>	Bendamustyna (120 mg/m ²)	Dożylnie, 60 minut 1. i 2. dnia 21- dniowego cyklu, planowano 6 cykli	Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych oraz antybiotyków zapobiegających powstawaniu zakażeń oportunistycznych. W ciągu cykli 2.-6. dozwolone było stosowanie G-CSF oraz w ciągu cyklu 1, przy rozpoznaniu neutropenii min. 3. stopnia. Chorym z dużą masą nowotworu zalecano profilaktyczne stosowanie np. allopuryinol, aby zapobiec rozpadowi guza.	Dawkę zmniejszano do 90 mg/m ² u chorych: <ul style="list-style-type: none"> • z neutropenią 4. stopnia utrzymującą się dłużej niż 1 tydzień (mimo zastosowania leczenia czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów GCS-F), • z gorączką neutropeniczną (min. 3 stopień neutropenii, przy gorączce min. 38,5 st. C) utrzymującą się co najmniej 3 dni • z liczbą płytek krwi mniejszą niż 10 tys./μL • ze skłonnością do krwotoków wymagającą transfuzji płytek krwi • u których wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (wg uznania badacza) W przypadku kolejnego wystąpienia działań niepożądanych dawkę zmniejszano do 60 mg/m ² . Jeśli działania nie ustąpiły, przerywano leczenie.
<i>Friedberg 2008</i>	Bendamustyna (120 mg/m ²)	Dożylnie, 30-60 minut dnia 1. i 2., co 3 tygodnie, planowano 6 cykli.	b/d	Leczenie nie mogło być kontynuowane w przypadku progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności; możliwa była redukcja dawki do 90 (15 chorych) lub 60 mg/m ² (4 chorych) z powodu toksyczności hematologicznych i niehematologicznych; kolejne cykle rozpoczynane były tylko przy toksyczność ≤ 1 (NCI-CTCAE), całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000 komórek/mm ³ , liczbie płytek ≥ 75 000 komórek/mm ³ .

Badanie	Substancja czynna (dawka)	Droga i czas podania	Premedykacja i leczenie wspomagające	Uwagi
<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>	<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>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Badanie	Substancja czynna (dawka)	Droga i czas podania	Premedykacja i leczenie wspomagające	Uwagi
T	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]

Badanie	Substancja czynna (dawka)	Droga i czas podania	Premedykacja i leczenie wspomagające	Uwagi
-	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-

[REDACTED]

3.8. Punkty końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



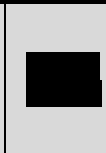
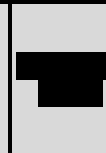
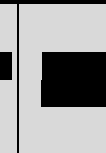
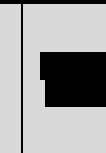
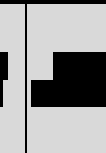
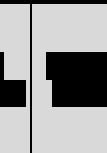
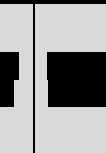
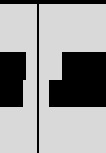
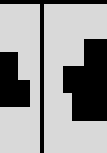
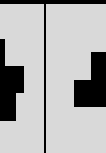












































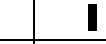
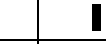

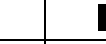









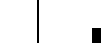










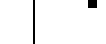
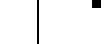











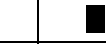

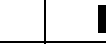








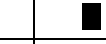
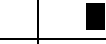

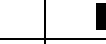






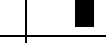


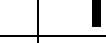








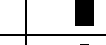

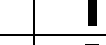
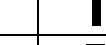

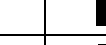






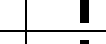

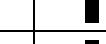
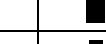

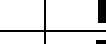





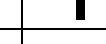
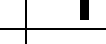

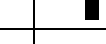
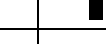

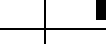









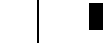








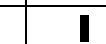

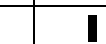
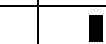

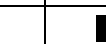






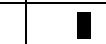


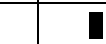

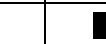












[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 7.
Efekty zdrowotne oceniane we włączonych badaniach

Badanie	Kahl 2010 [®]	Ohmachi 2010 [®]	Friedberg 2008 [®]												
OS	-	-	-												
3-letni OS	-	-	-												
PFS	-	-	X												
Roczny PFS	-	X [#]	-												
Przeżycie wolne od choroby	-	-	-												
CR	X ^{##}	X ^{##}	X ^{##}												
PR	X	X	X												
SD	X	X	X												
PD	X	X	X												
DOR	-	-	X												
EFS	-	-	-												
Co najmniej roczny EFS	-	-	-												
3-letni EFS	-	-	-												
FFS	-	-	-												
TTRes	-	-	-												
TTNT	-	-	-												

Badanie	Kahl 2010 [@]	Ohmachi 2010 ^{@@}	Friedberg 2008 [@]												
Profil bezpieczeństwa	X	X	X	■	■	■	■	I	■	■	■	■	■	■	■

X – występowanie danego punktu końcowego

„-” – niewystępowanie danego punktu końcowego

PFS – czas wolny do progresji, TTP – czas do progresji choroby, ORR – wskaźnik odpowiedzi ogółem, CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, MR – mieszana odpowiedź, DOR – czas trwania odpowiedzi, NED – brak objawów choroby, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, TTRes – czas do odpowiedzi na leczenie, TTRel – czas do nawrotu choroby

[@] odpowiedzi na leczenie oceniano według kryteriów IWRC (*International Workshop Response Criteria*); ^{@@} odpowiedzi na leczenie oceniano według kryteriów IWRC lub według skorygowanych RC; ^{@@@} odpowiedzi na leczenie oceniano mierząc wielkość zmian nowotworowych na skórze, w przypadku CR wymagane było potwierdzenie immuno-histologiczne i genetyczne; [§] odpowiedzi na leczenie oceniano sprawdzając obecność zmian metodami obrazowymi oraz oceną zajęcia szpiku kostnego; ^{§§} odpowiedzi na leczenie oceniane metodami obrazowymi takimi jak tomografia komputerowa (CT, ang. *computer tomography*) i pozytonowa tomografia komputerowa (PET, ang. *positron emission tomography*); ^{§§§} TTRel potraktowany jako PFS z uwagi na analogiczną definicję; [#] estymowany; ^{##} dodatkowo określaną kategorią było CRu, niepotwierdzona odpowiedź całkowita lub CR/CRu (w przypadku wystąpienia obu rodzajów wyniku w badaniu liczby w poszczególnych kategoriach były sumowane);

Zgodnie z kryteriami IWRC odpowiedź całkowitą rozpoznaje się przy łącznym spełnianiu następujących kryteriów:

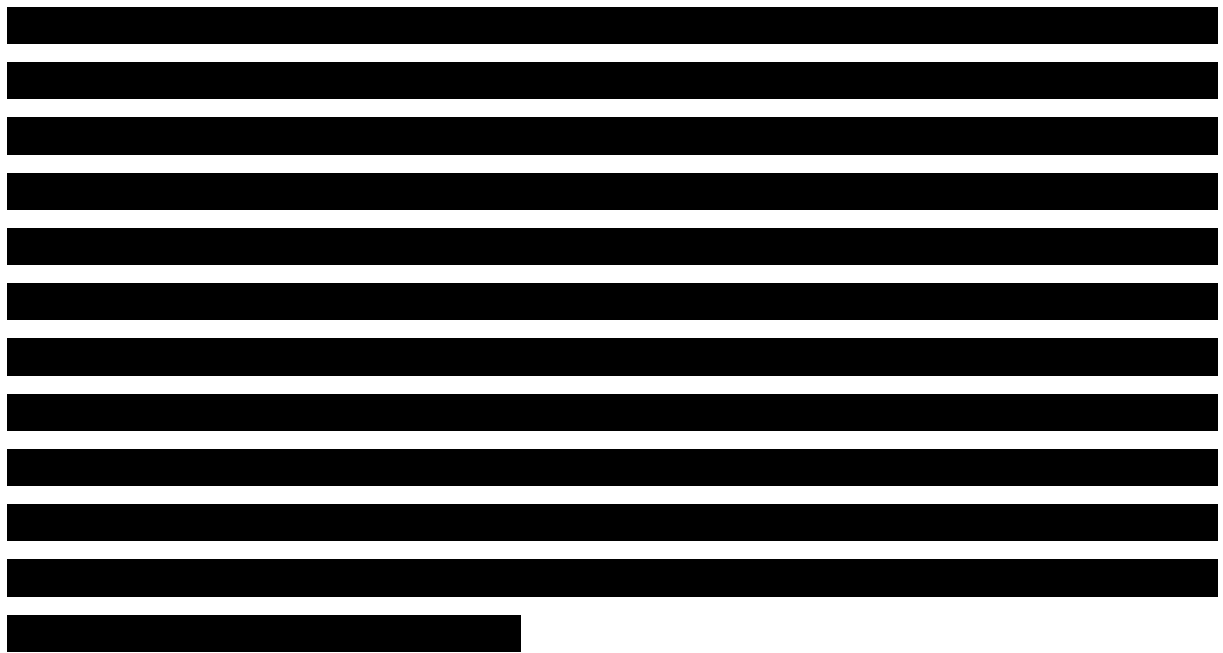
- całkowity zanik wszystkich wykrywalnych klinicznie i radiograficznie oznak choroby, zanik wszystkich objawów związanych z chorobą, jeśli były one obecne przed terapią oraz normalizacja nieprawidłowości parametrów biochemicznych (np. stężenia dehydrogenazy mleczanowej);
- wszystkie węzły chłonne oraz masy węzłowe o wielkości w normie (tj. $\leq 1,5$ cm średnicy w najszerszym miejscu dla węzłów, które przed terapią miały średnicę $> 1,5$ cm lub ≤ 1 cm dla węzłów, które przed terapią miały średnicę 1,1 – 1,5 cm lub zmniejszenie wymiarów o co najmniej 75% sumy średnic w najszerszych miejscach)
- śledziona o zmniejszonym wymiarze, niewyczuwalna palpacyjnie
- brak zajęcia szpiku kostnego wykazany w powtórzonej aspiracji i biopsji szpiku.

Pozostałe kategorie odpowiedzi uwzględniają, omówione w poniższej tabeli, zmiany obserwowane w klinicznym stanie chorego.

Tabela 8.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według IWRC

Kategoria odpowiedzi	Badanie przedmiotowe	Węzły chłonne	Masa węzłowa	Szpik kostny
CR	W normie	W normie	W normie	W normie
CRu	W normie	W normie	W normie	Nieokreślony
	W normie	W normie	Zmniejszenie zmian o > 75%	W normie lub nieokreślony
PR	W normie	W normie	W normie	Pozytywny
	W normie	Zmniejszenie zmian o $\geq 50\%$	Zmniejszenie zmian o $\geq 50\%$	Nieistotne
	Zmniejszenie zmian w wątrobie / śledzionie	Zmniejszenie zmian o $\geq 50\%$	Zmniejszenie zmian o $\geq 50\%$	Nieistotne
Nawrót / progresja	Powiększenie zmian w wątrobie / śledzionie; nowe zmiany	Nowe lub powiększone zmiany	Nowe lub powiększone zmiany	Wznowienie

Źródło: opracowanie własne na podstawie Cheson 1999 [6]



Szczegółowy opis przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według skorygowanych kryteriów RC

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

+				

Źródło: opracowanie własne na podstawie Cheson 2007 [7]

W poniższej tabeli zestawiono definicje punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie.

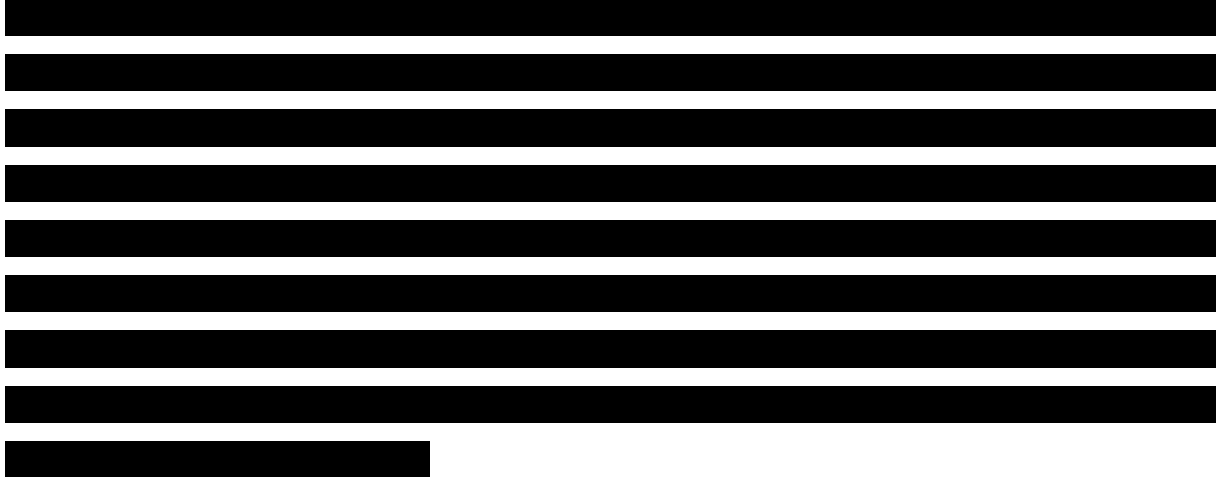
Tabela 10.
Definicje efektów zdrowotnych ocenianych we włączonych badaniach.

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

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

[REDACTED]

3.9. Ocena homogeniczności badań



Poniżej zamieszczono tabele, podsumowujące wyżej wymienione aspekty włączonych do analizy badań.

Tabela 11.
Charakterystyka chorych z badań włączonych do analizy pod kątem oceny ich homogeniczności cz. I.

Badanie			Kahl 2010*	Ohmachi 2010	Friedberg 2008*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ NHL, n (%)			<ul style="list-style-type: none"> • FL 62 (62,0), • SLL 21 (21,0), • WM 1 (1,0), • MZL 16 (16) 	<ul style="list-style-type: none"> • FL 52 (89,7), • SLL 3 (5,2), • WM 1 (1,7), • SMZL 0 (0,0); • MALT 1 (1,7) • NMZL 1 (1,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • FL45 (59,2), • SLL 11 (14,5), • WM 1 (1,3), • MZL 2 (2,6), • transformowane NHL 15 (19,7) 	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień zaawansowania choroby wg skali Ann Arbor	I	A	8 (8,0)	b/d	0 (0,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		B								[REDACTED]
	II	A	16 (16,0)		9 (11,8)					[REDACTED]
		B								[REDACTED]
	III	A	33 (33,0)		23 (30,3)					[REDACTED]

Badanie			Kahl 2010*	Ohmachi 2010	Friedberg 2008*					
n (%) (dane dla całej próby)	IV	B	43 (43,0)		44 (57,9)					
		A								
		B								
Stopień zaawansowania choroby wg skali Ann Arbor n (%) (dane dla całej próby)	niski	0-1	18/62-FL (29,0)	30 (51,7)	12/46 (26,1)					
	średni	2	26/62-FL (42,0)	13 (22,4)	14/46 (30,4)					
	wysoki	3-5	18/62-FL (29,0)	15 (25,9)	15/46 (32,6)					
	nieznany	nieznany	nieznany	b/d	5/46 (10,9)					

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań

2006

Tabela 12.

Charakterystyka chorych z badań włączonych do analizy pod kątem oceny ich homogeniczności cz. II.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

*w badaniu podano dane dotyczące wszystkich chorych, brak danych dla chorych odpowiadających populacji docelowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Ocena skuteczności leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1. Bendamustyna w monoterapii

W badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* oraz *Friedberg 2008* liczebność grupy chorych z FL lub innym indolentnym NHL leczonych bendamustyną w monoterapii była podobna (odpowiednio 62 i 79, 52 i 55 oraz 45 i 48 chorych), a oceniane punkty końcowe dla pomiaru skuteczności badanej interwencji zbieżne: całkowita odpowiedź (CR), odpowiedź całkowita niepotwierdzona (CRu), częściowa odpowiedź (PR),

odsetek chorych ze stabilną chorobą (SD) oraz z progresją choroby (PD). Obliczano także parametr ORR, na który składa się suma odsetków chorych z CR, CRu i PR.

Okres obserwacji w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* określa mediana równa odpowiednio 11,8, 12,6 i 26 miesięcy. Ocenę odpowiedzi na leczenie we wszystkich badaniach przeprowadzano po 3. cyklu leczenia (w badaniu *Ohmachi 2010* także po ostatnim cyklu), za pomocą kryteriów IWRC (w badaniu *Ohmachi 2010* dodatkowo skorygowanych RC).

W badaniu *Ohmachi 2010* podano informację, że w grupie chorych z chłoniakiem grudkowym, PFS nie został osiągnięty. Natomiast estymowany w tym badaniu odsetek chorych, którzy osiągnęli roczny PFS wśród grupy z indolentnym NHL to 70,7% osób. Dane odnośnie PFS w tej grupie chorych przedstawiono również w badaniu *Friedberg 2008*, w którym parametr ten wyniósł 8,3 miesiąca (mediana). Poza tym w badaniu *Friedberg 2008* przedstawiono dodatkowo dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi (DOR) w grupie chorych z indolentnym NHL (mediana 9 miesięcy).

W badaniu *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* oraz *Friedberg 2008* wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) wyniósł odpowiednio 74,2%, 90,4% oraz 82,2% chorych z FL. Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 19,3%, 69,2% (w tym odpowiednio 4,8% i 32,7% uzyskało CRu – odpowiedź całkowitą niepotwierdzoną) oraz 37,8%, odpowiedź częściową (PR) u 54,8%, 21,2% oraz 44,4%, natomiast stabilną chorobę (SD) odnotowano u 14,5%, 9,6% oraz 4,4% chorych z FL. Progresję choroby (PD) oceniano w badaniu *Kahl 2010* i *Friedberg 2008*, zaobserwowano ją u odpowiednio 9,7% i 11,1% chorych z chłoniakiem grudkowym. Natomiast w grupie chorych z indolentnym NHL ORR wyniósł odpowiednio 75,9%, 90,9% i 83,3%, CR wystąpiła u 20,3%, 67,3% (w tym 3,8% i 30,9% uzyskało CRu) i 39,6%, PR u 55,7%, 23,6 i 43,8%, podczas gdy SD odnotowano u 15,2%, 9,1% i 4,2% chorych, PD zaś u 7,6% i 10,4%.

Zgodnie zaś ze skorygowanymi kryteriami RC zastosowanymi w badaniu *Ohmachi 2010*: CR osiągnęło odpowiednio 53,4%, PR występowała u 37,9%, a SD u 6,9% chorych.

Dodatkowo w badaniu *Friedberg 2008* przedstawiono dla grupy chorych z indolentnym NHL medianę czasu wolnego do progresji choroby (PFS) wynoszącą 8,3 miesiące (95% CI: 6,6; 10,9) oraz medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR) wynoszącą 9 miesięcy (95% CI: 5,8; 16,7).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13.
Zestawienie wyników dotyczących skuteczności bendamustyny w monoterapii (Kahl 2010, Ohmachi 2010, Friedberg 2008) w leczeniu chorych z chłoniakiem grudkowym (FL), uprzednio leczonych rytuksymabem

Badanie	Interwencja	Liczba chorych	Okres obserwacji po terapii [m-ce: mediana, (zakres)]*	Punkty końcowe							
				PFS [m-ce] mediana (95% CI)	roczny PFS [% (liczba chorych)]	ORR [% (liczba chorych)]	CR/CRu [% (liczba chorych)]	PR [% (liczba chorych)]	SD [% (liczba chorych)]	PD [% (liczba chorych)]	DOR [m-ce] mediana (95% CI)
<i>Kahl 2010</i>	Bendamustyna	62	11,8 (b/d)	b/d	b/d	74,2 (46)	14,5 (9)/ 4,8 (3)	54,8 (34)	14,5 (9)	9,7 (6)	b/d
<i>Ohmachi 2010</i>	Bendamustyna	52	12,6 (1,3-17,9)	Nie osiągnięto	b/d	90,4 (47)	36,5 (19)/ 32,7 (17)	21,2 (11)	9,6 (5)	b/d	b/d
<i>Friedberg 2008</i>	Bendamustyna	45	26 (b/d)	b/d	b/d	82,2 (37)	37,8 (17)	44,4 (20)	4,4 (2)	11,1 (5)	b/d

* w publikacji okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Kahl 2010, Ohmachi 2010 i Friedberg 2008*

Tabela 14.

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności bendamustyny w monoterapii (Kahl 2010, Ohmachi 2010, Friedberg 2008) w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym B-komórkowym (w tym FL), uprzednio leczonych rytuksymabem

Badanie	Interwencja	Liczba chorych	Okres obserwacji po terapii [m-ce: mediana, (zakres)]*	Punkty końcowe										
				PFS [m-ce] mediana (95% CI)	roczny PFS [% (liczba chorych)] **	ORR [% (liczba chorych)]	CR/CRu [% (liczba chorych)]		PR [% (liczba chorych)]		SD [% (liczba chorych)]	PD [% (liczba chorych)]	DOR [m-ce] mediana (95% CI)	
Kahl 2010	Bendamustyna	79	11,8	b/d	b/d	75,9 (60)	16,5 (13)/3,8 (3)		55,7 (44)		15,2 (12)	7,6 (6)	b/d	
Ohmachi 2010	Bendamustyna	55	12,6 (1,3-17,9)	nie osiągnięto	70,7 (41)	90,9 (50)	IWRC	skorygowane RC	IWRC	skorygowane RC	IWRC	skorygowane RC	1,8 (1)***	b/d
							36,4 (20)/30,9 (17)	53,4 (31)	23,6 (13)	37,9 (22)	9,1 (5)	6,9 (4)		
Friedberg 2008	Bendamustyna	48	26	8,3 (6,6; 10,9)	b/d	83,3 (40)	39,6 (19)		43,8 (21)		4,2 (2)	10,4 (5)	9 (5,8; 16,7)	

* w publikacji okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania

**estymowany

***po okresie obserwacji 12,6 miesięcy (1,3-17,9), u 19 chorych odnotowano progresję choroby

b/d – brak danych

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Kahl 2010, Ohmachi 2010 i Friedberg 2008

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Ocena jakości danych z badań włączonych do analizy skuteczności



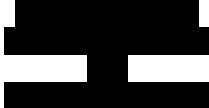










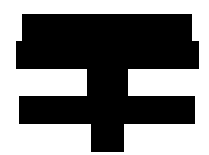
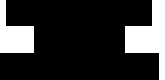






























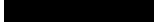










Jakość danych z badań wykorzystanych do oceny skuteczności interwencji badanej i komparatorów oceniono wg zaleceń GRADE [9]. Analizy tej dokonano w podziale na poszczególne punkty końcowe.

Ze względu na rodzaj dostępnych, a tym samym włączonych do analizy badań jakość większości wyników oceniono jako niską. Ocenę obniżano jedynie z uwagi na jakość badania określoną w skali NICE, równą i niższą niż 4/8 występującą łącznie z niepewnością co do możliwości odniesienia danych. Drugi warunek obowiązywał głównie w przypadku badań obejmujących szerszą populację, w których grupa spełniająca kryteria dotyczące populacji docelowej liczyła mniej niż 10 osób.

Szczegółowe zestawienie wykonano w podziale na poszczególne efekty zdrowotne.

Tabela 20.
Ocena danych względem poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności bendamustyny i komparatorów w leczeniu chorych z indolentnymi NHL, zgodnie z wytycznymi GRADE



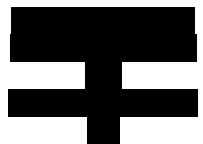










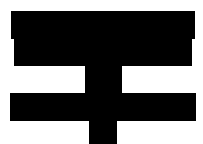






























Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [% (liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk-tacja w skali NICE	punk-tacja w skali NICE								
■										
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PFS [m-ce]										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badania jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	Nie osiągnięto ^{\$}	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność:	Nie dotyczy - badania	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	Mediana 8,3	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk- tacja w skali NICE	punk- tacja w skali NICE								
		n/d Punkt końcowy: ***	jednoramienne					(6,6; 10,9)		
										
										
										
										
										
										




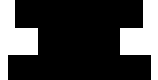










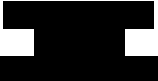







Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NICE								
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	76,0 (60)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy:***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	90,9 (50)	Niska	Krytyczna
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	83,0 (40)	Niska	Krytyczna
██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	█	██████████
██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████
██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	█	██████████

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk- tacja w skali NICE	punk-tacja w skali NICE								
■ ■		■ ■	■							
■ ■	■	■ ■	■	■	■	■	■	■	■	■
■ ■	■	■ ■	■	■	■	■	■	■	■	■
■ ■	■	■ ■	■	■	■	■	■	■	■	■
■ ■	■	■ ■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



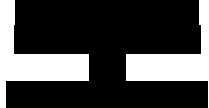
















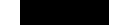

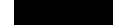
Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NICE								
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CR/CRu										
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	17,0/4,0 (13/3)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	36,4/30,9 (20/17) [@] _{@@}	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk- tacja w skali NICE	punk- tacja w skali NICE								
		Punkt końcowy: ***						53,4 (31) ^{&}		
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	40,0 (19)	Niska	Krytyczna
										
										
										
										

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odnie- sienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk- tacja w skali NICE	punk- tacja w skali NICE								
██████████		██████████	██████████							
██████████ ██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NICE								
										
										
PR										
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	56,0 (44)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	23,6 (13) ^{@@@} 37,9 (22) ^{&}	Niska	Krytyczna
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	44,0 (21)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk-tacja w skali NICE	punk-tacja w skali NICE								
SD										
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	15,0 (12)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	9,1 (5) ^{@@@}	Niska	Krytyczna
								6,9 (4) ^{&}		

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NICE								
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	4,0 (2)	Niska	Krytyczna
										
										
PD										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	8,0 (6)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy:***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	1,8 1&&&	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk-tacja w skali NICE	punk-tacja w skali NICE								
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	11,0 (5)	Niska	Krytyczna
██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	██████████	██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████										
██████████	█	██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████										
██████████	█	██████████	██████████	█	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████

Jakość danych						Podsumowanie				
Badanie rodzaj	Jakość badania		Jakość badania	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik [mediana (zakres)] lub [średnia (SD)] lub [%(liczba chorych)]	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punk- tacja w skali NICE	punk-tacja w skali NICE								
DOR [m-ce]										
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy - badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	Mediana 9 (5,8; 16,7)	Niska	Krytyczna

5. Ocena bezpieczeństwa leków

Do przedstawienia bezpieczeństwa zastosowania terapii bendamustyną oraz terapii będących komparatorami dla bendamustyny posłużyły dane z badań klinicznych, w których częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych została określona dla całej próby chorych z chłoniakiem nieziarnicznym B-komórkowym (NHL), bez rozróżnienia na chłoniaki indolentne i nieindolentne – niemożliwe było wyekstrahowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa dla populacji docelowej.

Ze względu na fakt, iż przedstawione badania były jednoramienne, populacje niejednolite, a rodzaje ocenianych działań niepożądanych w poszczególnych badaniach często rozbieżne, nie dokonano porównania bezpieczeństwa ocenianych interwencji pomiędzy poszczególnymi badaniami.

5.1. Bendamustyna w monoterapii

W badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008*, opisujących leczenie bendamustyną w monoterapii odpowiednio grupy 100, 69 i 76 chorych obserwowano te same działania niepożądane, w tym: anemię, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, zmęczenie, nudności, wymioty, gorączkę, ból głowy, zmniejszony apetyt i zaparcia.

W poszczególnych badaniach (*Kahl 2010*, *Ohmachi 2010*, *Friedberg 2008*) anemię stwierdzono u odpowiednio 94%, 67% i 94% chorych, w tym anemię 1. i 2. stopnia odpowiednio u 84%, 61% i 82% chorych, a 3. stopnia u 7%, 3% i 12% chorych. Najwyższy, 4. stopień tego działania niepożądanego zaobserwowano w przypadku 3% chorych w badaniu *Kahl 2010* i 3% chorych w badaniu *Ohmachi 2010*.

Neutropenia występowała odpowiednio u 83%, 90% i 85%. Przy czym działanie to w 1. i 2. stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 22%, 17% i 32% chorych. 3. stopień nasilenia zaobserwowano u adekwatnie 38%, 25% i 30% badanych, podczas gdy odsetek osób reprezentujących najwyższy, 4. stopień stwierdzono odpowiednio u 23%, 48% i 24% chorych włączonych do badania.

Neutropenia występowała odpowiednio u 83%, 90% i 85%. Przy czym działanie to w 1. i 2. stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 22%, 17% i 32% i chorych. 3. stopień nasilenia zaobserwowano u adekwatnie 38%, 25% i 30% badanych, podczas gdy odsetek osób reprezentujących najwyższy, 4. stopień stwierdzono odpowiednio u 23%, 48% i 24% chorych włączonych do badania.

Częstość występowania trombocytopenii w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* określono na odpowiednio 88%, 75% i 85% chorych, w tym trombocytopenię 1. i 2. stopnia odnotowano u 63%, 60% i 60% badanych. Analizowane działanie niepożądane wystąpiło w 3. stopniu nasilenia w przypadku 19%, 10% i 16% chorych, natomiast 4. stopień odnotowano u adekwatnie 6%, 6% i 9% badanej próby.

Biegunkę zaobserwowano w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* u adekwatnie 42%, 23% i 30% chorych. Działanie to w 1. i 2. stopniu nasilenia stwierdzono u odpowiednio 37%, 23% i 29% badanych. Biegunka o nasileniu stopnia 3. dotknęła odpowiednio 5%, 0% i 1% osób. Biegunka o nasileniu stopnia 4. nie wystąpiła u żadnego z poddanych terapii chorych.

Zmęczenie zaobserwowano w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* u odpowiednio 64%, 62% i 49% chorych. Częstość występowania zmęczenia o nasileniu stopni 1. i 2. zanotowano u adekwatnie 50%, 62% i 42% chorych. W badaniu *Ohmachi 2010* nie stwierdzono zmęczenia o wyższych stopniach nasilenia, natomiast w badaniach *Kahl 2010* i *Friedberg 2008* zmęczenie o nasileniu stopnia 3. zanotowano u odpowiednio 12% i 7% chorych w badaniu. Nasilenie 4. stopnia zanotowano jedynie w przypadku 2% osób objętych badaniem *Kahl 2010*.

Nudności w 1. i 2. stopniu nasilenia zaobserwowano u 73%, 85,5% i 68% chorych adekwatnie w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008*. W badaniu *Ohmachi 2010* nudności o wyższych stopniach nasilenia nie wystąpiły. Stopień 3. nasilenia nudności zanotowano u odpowiednio 4% i 4% osób w badaniach *Kahl 2010* i *Friedberg 2008*. Ogółem nudności jako działanie niepożądane po podaniu bendamustyny zanotowano u odpowiednio 77%, 86% i 72% osób.

Częstość występowania wymiotów w badaniach *Kahl 2010*, *Ochmahi 2010* i *Friedberg 2008* zanotowano u odpowiednio 40%, 42% i 41% chorych, w tym 38%, 38% i 37% osób cierpiało z powodu wymiotów o nasileniu 1. i 2., a 2%, 4% i 4% z powodu działania o nasileniu na poziomie 3.

W badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* zaobserwowano gorączkę (bez udokumentowanej neutropenii) u odpowiednio 36%, 30% i 25% chorych. Gorączkę o nasileniu stopnia 1. i 2. stwierdzono u odpowiednio 35%, 30% i 22% osób, a nasilenie 3. stopnia u 1% i 3% spośród chorych włączonych do badania *Kahl 2010* i *Friedberg 2008*, jako że w badaniu *Ohmachi 2010* działanie niepożądane występowało tylko w stopniu nasilenia 1. i 2.

Ból głowy o nasileniu 1. i 2. w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* wystąpił u odpowiednio 21%, 23% i 20% osób.

Występowanie zmniejszonego apetytu (anoreksji, spadku masy ciała) zanotowano w analizowanych badaniach u odpowiednio 24%, 35% i 34% chorych. Zmniejszenie apetytu o nasileniu 1. i 2. stopnia doświadczyło 21%, 33% i 25% chorych odpowiednio w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008*. W pierwszym i drugim badaniu stwierdzono 3. stopień nasilenia tego działania niepożądanego u odpowiednio 3% i 1% chorych.

Zaparcie jako działanie niepożądane podczas stosowania bendamustyny stwierdzono w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* i odnotowano je odpowiednio w 31%, 46% i 26 % opisanych przypadków. Nasilenie tego działania określono na 1. i 2. stopień w przypadku odpowiednio 31%, 46% oraz 25% osób. Tylko w jednym przypadku stwierdzono 3. stopień nasilenia (*Friedberg 2008*).

Zapalenie płuc obserwowano w badaniach *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008*. Natomiast gorączkę neutropeniczną i reakcję na infuzję stwierdzono u chorych z badań *Kahl 2010* i *Ohmachi 2010*.

Zapalenie płuc w 3. stopniu nasilenia zanotowano odpowiednio u 1% i 5% chorych z wymienionych powyżej badań. Gorączkę neutropeniczną stopnia 3.

zaobserwowano z kolei odpowiednio u 5% i 1% osób, i u 1% chorych najsilniejszy – 4. stopień nasilenia działania niepożądanego wśród grupy objętej badaniem *Kahl 2010*. Nasilenie stopnia 1. i 2. reakcji na infuzję dotyczyło odpowiednio 12% i 26% osób objętych badaniem *Kahl 2010* i *Ohmachi 2010*, a nasilenie stopnia 3. i 4. reprezentowali pojedynczy chorzy z pierwszego badania.

Podczas gdy kaszel, ból pleców, odwodnienie, hipokaliemię i kandydozę obserwowano w badaniu *Friedberg 2008*, brak danych co do występowania tych działań niepożądanych w badaniu *Kahl 2010* i *Ohmachi 2010*. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku zapalenia jamy ustnej, której przypadki zanotowano jedynie wśród chorych w badaniu *Kahl 2010*.

Kaszel u 29 % przypadków, z czego u 22% chorych w 1. stopniu nasilenia, u 7% w nasileniu stopnia 2. Ból pleców wystąpił u 16% badanych osób (w tym ból o nasileniu 1. i 2. stopnia dotyczył grupy 7% chorych, a u 3% osób zaobserwowano nasilenie stopnia 3. Odwodnienie odnotowano u 12% chorych (w tym nasilenie 1. stopnia u 4%, 2. stopnia u 5%, 3. stopnia u 3% osób). Hipokaliemia wystąpiła u 1% chorych w stopniu nasilenia 2., a u 4% osób w 3. stopniu nasilenia. Na kandydozę cierpiało 8% osób (w tym 4% o nasileniu 1. stopnia, 1% nasileniu 2. stopnia i 3% nasileniu 3. stopnia). Zapalenie jamy ustnej 1. i 2. stopnia było działaniem niepożądanym zanotowanym w przypadku 21% chorych.

Wszystkie pozostałe informacje na temat zgłaszanych działań niepożądanych pochodzą z badania *Ohmachi 2010*.

Szczegółowe zestawienie wszystkich wyników znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania bendamustyny w monoterapii, dla wszystkich chorych z badań Kahl 2010, Ohmachi 2010, Friedberg 2008

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)														
		Anemia					Neutropenia					Trombocytopenia				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010 N=100</i>		84 (84)	0 (0)	7 (7)	3 (3)	94 (94)	22 (22)	0 (0)	38 (38)	23 (23)	83 (83)	63 (63)	0 (0)	19 (19)	6 (6)	88 (88)
<i>Ohmachi 2010 N=69</i>		36 (25)	25 (17)	3 (2)	3 (2)	67 (46)	3 (2)	15 (10)	25 (17)	48 (33)	90 (62)	45 (31)	15 (10)	10 (7)	6 (4)	75 (52)
<i>Friedberg 2008 N=76</i>		36 (27)	46 (35)	12 (9)	0 (0)	94 (71)	9 (7)	22 (17)	30 (23)	24 (18)	85 (65)	36 (27)	24 (18)	16 (12)	9 (7)	85 (64)
		Zapalenie płuc					Kandydoza					Kaszel				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010 N=100</i>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ohmachi 2010 N=69</i>		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Friedberg 2008 N=76</i>		0 (0)	0 (0)	5 (4)	0 (0)	5 (4)	4 (3)	1 (1)	3 (2)	0 (0)	8 (6)	22 (17)	7 (5)	0 (0)	0 (0)	29 (22)
		Biegunka					Zmęczenie (spadek formy)					Infekcje				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010 N=100</i>		37 (37)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	42 (42)	50 (50)	0 (0)	12 (12)	2 (2)	64 (64)	48 (48)	0 (0)	15 (15)	6 (6)	69 (69)
<i>Ohmachi 2010 N=69</i>		16 (11)	7 (5)	0 (0)	0 (0)	23 (16)	51 (35)	12 (8)	0 (0)	0 (0)	62 (43)	-	-	-	-	-
<i>Friedberg 2008 N=76</i>		18 (14)	11 (8)	1 (1)	0 (0)	30 (23)	22 (17)	20 (15)	7 (5)	0 (0)	49 (37)	-	-	-	-	-
		Nudności					Wymioty					Gorączka (bez udokumentowanej neutropenii)				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010 N=100</i>		73 (73)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	77 (77)	38 (38)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	40 (40)	35 (35)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	36 (36)

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)														
<i>Ohmachi 2010</i> N=69		54 (37)	32 (22)	0 (0)	0 (0)	86 (59)	20 (14)	17 (12)	4 (3)	0 (0)	42 (29)	22 (15)	9 (6)	0 (0)	0 (0)	30 (21)
<i>Friedberg 2008</i> N=76		39 (30)	29 (22)	4 (3)	0 (0)	72 (55)	21 (16)	16 (12)	4 (3)	0 (0)	41 (31)	17 (13)	5 (4)	3 (2)	0 (0)	25 (19)
		Gorączka neutropeniczna					Ból głowy					Ból pleców				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010</i> N=100		0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	6 (6)	21 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (21)	-	-	-	-	-
<i>Ohmachi 2010</i> N=69		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	20 (14)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	23 (16)	-	-	-	-	-
<i>Friedberg 2008</i> N=76		-	-	-	-	-	17 (13)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	20 (15)	7 (5)	7 (5)	3 (2)	0 (0)	16 (12)
		Zapalenie jamy ustnej					Zmniejszony apetyt (spadek masy)					Zaparcia				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010</i> N=100		21 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (21)	21 (21)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	24 (24)	31 (31)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (31)
<i>Ohmachi 2010</i> N=69		-	-	-	-	-	25 (17)	9 (6)	1 (1)	0 (0)	35 (24)	38 (26)	9 (6)	0 (0)	0 (0)	46 (32)
<i>Friedberg 2008</i> N=76		-	-	-	-	-	24 (18)	11 (8)	0 (0)	0 (0)	34 (26)	20 (15)	5 (4)	1 (1)	0 (0)	26 (20)
		Odwodnienie					Hipokaliemia					Reakcja na infuzję				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010</i> N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12 (12)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	14 (14)
<i>Ohmachi 2010</i> N=69		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (15)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	26 (18)
<i>Friedberg 2008</i> N=76		4 (3)	5 (4)	3 (2)	0 (0)	12 (9)	0 (0)	1 (1)	4 (3)	0 (0)	5 (4)	-	-	-	-	-
		Leukopenia					Inne reakcje skórne (zaczerwienienie)					Jadłowstręt				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
<i>Kahl 2010</i> N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ohmachi 2010</i> N=69		7 (5)	25 (17)	54 (37)	11 (8)	97 (67)	17 (12)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	19 (13)	39 (27)	19 (13)	3 (2)	0 (0)	61 (42)
<i>Friedberg 2008</i> N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)														
		Osutka					Zapalenie żyły					Ból naczyniowy				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		15 (10)	30 (21)	1 (1)	0 (0)	46 (32)	17 (12)	10 (7)	3 (2)	0 (0)	30 (21)	29 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (20)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Uczucie dyskomfortu w żołądku					Zaburzenia smaku					Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		12 (8)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	16 (11)	20 (14)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	25 (17)	15 (10)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	17 (12)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Zapalenie jamy ustnej wywołane <i>Candida</i>					Opryszczka					Infekcja górnych dróg oddechowych				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	4 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	6 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Infekcja wirusem <i>Varicella/Herpes zoster</i>					Wirusowe zapalenie gardła					Inne infekcje				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

„-” – w publikacji brak danych na temat występowania danego działania niepożądanego

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Kahl 2010, Ohmachi 2010 i Friedberg 2008

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[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]

Zestawienie wyników znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania

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

		[REDACTED]															
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]					[REDACTED]					[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	[REDACTED]	I	II	III	IV	V
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		I	II	III	IV	V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

	I	I	I	II	III
	I	I	I	I	I
	I	II	I	I	II
	I	II	II	III	II

„-” – w publikacji brak danych na temat występowania danego działania niepożądanego

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań

5.2. Ocena jakości danych z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa

Jakość danych z badań wykorzystanych do oceny bezpieczeństwa interwencji badanej i komparatorów oceniono wg zaleceń GRADE [9].

Ze względu na rodzaj dostępnych, a tym samym włączonych do analizy badań jakość większości wyników oceniono jako niską. Ocenę obniżano jedynie z uwagi na jakość badania określoną w skali NICE, równą i niższą niż 4/8 występującą łącznie z niepewnością co do możliwości odniesienia danych. Drugi warunek obowiązywał głównie w przypadku badań obejmujących szerszą populację, w których grupa spełniająca kryteria dotyczące populacji docelowej liczyła mniej niż 10 osób.

Zestawienie wykonano w podziale na poszczególne punkty końcowe.

Tabela 25.

Ocena wyników względem poszczególnych działań niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bendamustyny [redacted] w leczeniu indolentnych NHL zgodnie z wytycznymi GRADE

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
Anemia										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Bendamustyna	100/79	94 (94)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Bendamustyna	69/55	67 (46)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Bendamustyna	76/48	94 (71)	Niska	Krytyczna
Leukopenia										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Bendamustyna	69/55	97 (67)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██████████	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██████████	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██████████	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Neutropenia ¹										
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda- mustyna	100/79	83 (83)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda- mustyna	69/55	90 (62)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda- mustyna	76/48	85 (65)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	█	█	██████████	██████████	██████████
Trombocytopenia										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	88 (88)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	75 (52)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	85 (64)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	█	█	█	██████████	██████████

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie płuc										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	1 (1)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	5 (4)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██████████	■	■	██████████	■	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██████████	■	■	██████████	■	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██████████	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kandydoza										
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	8 (6)	Niska	Krytyczna
Kaszel										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	29 (22)	Niska	Krytyczna
Biegunka										
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	42 (42)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	23 (16)	Niska	Krytyczna
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	30 (23)	Niska	Krytyczna
Zmęczenie (*spadek formy)										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	64 (64)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	62 (43)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	49 (37)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
Nudności										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	77 (77)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	86 (59)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	72 (55)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	██████████
Wymioty										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	40 (40)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	42 (29)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	41 (31)	Niska	Krytyczna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gorączka (bez udokumentowanej neutropenii)										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	36 (36)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	30 (21)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	25 (19)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Gorączka neutropeniczna										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	6 (6)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	1 (1)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	██	██████████ ██████████ ██████████	██████████	██	█	██	██	██	██████	██████
Ból głowy										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	21 (21)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	23 (16)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	20 (15)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██	■	■	████	████	████	████	████
Ból pleców										
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	16 (12)	Niska	Krytyczna
██████████										
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██	■	■	████	████	████	████	████
██████████										
██████████ ██████████	■	██████████ ██████████ ██████████	██	■	■	████	████	████	████	████
Uczucie dyskomfortu w żołądku										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
II	1	II	I	1	1	1	1	1	1	1
Zapalenie jamy ustnej										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	21 (21)	Niska	Krytyczna
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	17 (12)	Niska	Krytyczna
Zapalenie jamy ustnej wywołane <i>Candida</i>										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	3 (2)	Niska	Krytyczna
Opryszczka										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	6 (4)	Niska	Krytyczna
Osutka										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	46 (32)	Niska	Krytyczna
Inne reakcje skórne (zacerwienie)										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	19 (13)	Niska	Krytyczna
Zaburzenia smaku										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	25 (17)	Niska	Krytyczna
Jadłowstręt										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	61 (42)	Niska	Krytyczna
Zmniejszony apetyt (anoreksja, spadek masy ciała)										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	24 (24)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy- badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	35 (24)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	34 (26)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	██	██████████ ██████████ ██████████	██████████	██	█	██	██	██	██	██████████
Zaparcia										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	31 (31)	Niska	Krytyczna
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	46 (32)	Niska	Krytyczna
<i>Friedberg 2008</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	26 (20)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
Odwodnienie										
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	12 (9)	Niska	Krytyczna
Hipokaliemia										
Friedberg 2008 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	76/48	5 (4)	Niska	Krytyczna
Reakcja na infuzję										
Kahl 2010 jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	14 (14)	Niska	Krytyczna
Ohmachi 2010 jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	26 (18)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wirusowe zapalenie gardła										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienn e	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	1 (1)	Niska	Krytyczna
Infekcja górnych dróg oddechowych										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	1 (1)	Niska	Krytyczna

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
Infekcja wirusem <i>Varicella/Herpes zoster</i>										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	4 (3)	Niska	Krytyczna
Infekcje										
<i>Kahl 2010</i> jednoramienne	6/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	100/79	69 (69)	Niska	Krytyczna
██████████ ██████████	█	██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	█	██████████	█	██████	██████	██████
Inne infekcje										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	1 (1)	Niska	Krytyczna
██████████										

Jakość danych						Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania		Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Interwencja badana	Liczba chorych włączonych do badania/liczba chorych należących do populacji docelowej	Wynik % (n)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
	punktacja w skali NICE	punktacja w skali NOS								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie żyły										
<i>Ohmachi 2010</i> jednoramienne	7/8	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Nie dotyczy-badanie jednoramienne	Tak	x	Benda-mustyna	69/55	30 (21)	Niska	Krytyczna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3. Bezpieczeństwo stosowania bendamustyny oraz [REDACTED] na podstawie Charakterystyki Produktów Leczniczych odpowiednio preparatu Levact® oraz [REDACTED].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [14], bezpieczeństwo stosowania bendamustyny i komparatorów należy porównać także na podstawie dokumentów dostępnych na stronie URPLW MiPB, a więc także danych z *Charakterystyk Produktów Leczniczych*. Ponieważ tylko bendamustyna [REDACTED] zarejestrowane we wskazaniach odpowiadających zdefiniowanej w raporcie populacji, dla tych substancji możliwe było wykonanie oceny bezpieczeństwa.

Należy zaznaczyć, że w przypadku *Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact®* [4] (bendamustyny) podane dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z "badań klinicznych z zastosowaniem chlorowodoru bendamustyny", więc odnoszą się także do innych zarejestrowanych wskazań bendamustyny (przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi).

Do działań niepożądanych, wymienionych w powyższym dokumencie, związanych ze stosowaniem bendamustyny i obserwowanych bardzo często należą:

- zakażenia nie opisane w innej kategorii
- leukopenia nie opisana w innej kategorii
- trombocytopenia
- nudności, wymioty
- zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka

- niski poziom hemoglobiny, wzrost stężenia kreatyniny, wzrost stężenia mocznika.

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bendamustyny, często obserwowanych u tych chorych należą:

- zespół rozpadu guza,
- krwotok, niedokrwistość, neutropenia,
- reakcje nadwrażliwości nie opisane w innej kategorii,
- bezsenność,
- palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu,
- niedociśnienie oraz nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia czynności płuc,
- biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej,
- łysienie, zaburzenia skórne nie opisane w innej kategorii,
- zanik miesiączki,
- ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia,
- zwiększenie stosunku aktywności AspAT/A1AT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny.

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 26.
Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem bendamustyny oraz ██████████ w monoterapii, na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zaburzenia w układzie/narządzie	Bendamustyna		██████████	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia nie opisane w innej kategorii	Bardzo często	██████████	██████████
	Posocznica	Rzadko	████████████████████	██████████
	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	██████████████	██████████
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zespół rozpadu guza	Często	████████████████████	██████████
			██████████	██████████
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia nie opisana w innej kategorii, trombocytopenia	Bardzo często	████████████████████	██████████
	Krwotok, niedokrwistość, neutropenia	Często	████████████████████	██████████
	Hemoliza	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości nie opisane w innej kategorii	Często	████████████████████	██████████
	Reakcja anafilaktyczna oraz rzekomoanafilaktyczna	Rzadko		

Zaburzenia w układzie/narządzie	Bendamustyna		[REDACTED]	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsensowność	Często		
	Senność, bezgłos	Rzadko		
	Zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neutropenia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	Bardzo rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia serca	Palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	Często		
	Wysięk do osierdzia	Niezbyt często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Tachykardia, zawał serca, niewydolność serca	Bardzo rzadko		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie oraz nadciśnienie tętnicze	Często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Ostra niewydolność krążenia	Rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
	Zapalenie żył	Bardzo rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia układu	Zaburzenia czynności płuc	Często	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaburzenia w układzie/narządzie	Bendamustyna		[REDACTED]	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Włóknienie płuc	Bardzo rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	Często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia skórne nie opisane w innej kategorii	Często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość	Rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zanik miesiączki	Często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bezpłodność	Bardzo rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	Bardzo często	[REDACTED]	[REDACTED]
	Ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia	Często	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaburzenia w układzie/narządzie	Bendamustyna		[REDACTED]	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Niewydolność wielonarządowa	Bardzo rzadko	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania diagnostyczne	Niski poziom hemoglobiny, wzrost stężenia kreatyniny, wzrost stężenia mocznika	Bardzo często	■	■
	Zwiększenie stosunku aktywności AspAT/A1AT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny	Często	■	■
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	b/d	b/d	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia psychiczne	b/d	b/d	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	b/d	b/d	[REDACTED]	[REDACTED]

*obserwowano przypadek śmiertelny

**obserwowane u pacjentów otrzymujących Zevalin® jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact® [REDACTED]

5.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentów PSUR

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny, uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) z okresów:

- 01-04-2007 – 06-07-2010;
- 07-07-2010 – 06-01-2011;
- 07-01-2011 – 06-07-2011;
- 07-07-2011 – 06-01-2012;
- 07-01-2012 – 06-07-2012.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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]

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były te związane z parametrami krwi, w tym niedokrwistość, neutropenia i gorączka neutropeniczna, pancytopenia oraz trombocytopenia. Większość z tych przypadków była uznawana za związane z leczeniem i miała ciężki stopień nasilenia. Oprócz tego stosunkowo często zgłaszano gorączkę, biegunkę, nudności i apatię, lecz te działania niepożądane stosunkowo rzadziej były uznawane za związane z leczeniem. Wśród zakażeń najczęstszymi były te wirusowe (cytomegalowirusem lub wirusem półpaśca), zapalenie płuc oraz posocznica. Pozostałe działania niepożądane były zgłaszane często w pojedynczych przypadkach.

Ogólnie na podstawie dokumentu PSUR można wnioskować, iż bendamustyna w praktyce klinicznej powoduje niewiele działań niepożądanych i jej profil bezpieczeństwa nie ulegał zmianie w czasie ostatnich kilku lat.

[Redacted text block]

6. 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]

7. Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza efektów zastosowania bendamustyny w monoterapii u chorych z indolentnym NHL w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008* pozwala na stwierdzenie, iż jest to interwencja o udowodnionej skuteczności. Świadczyć o tym może wysoki ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie bendamustyną, wynoszący odpowiednio 76%, 91% i 83%. Czas wolny od progresji podano jedynie dla chorych z badania *Friedberg 2008* w postaci mediany (zakresu) i wynosił on 8,3 miesiące (6,6; 10,9).

Ocena bezpieczeństwa monoterapii bendamustyną u chorych należących do populacji docelowej raportu (chorzy z indolentnym NHL) nie może być jednoznaczna ze względu na fakt, iż badane próby chorych stanowili zarówno chorzy z indolentnym, jak i nieindolentnym NHL.

Hematologiczne działania niepożądane (anemia, neutropenia, trombocytopenia), które odnotowano w każdym stopniu nasilenia (od 1 do 4) przy ocenie bezpieczeństwa monoterapii bendamustyną (łącznie u chorych z indolentnym i nieindolentnym NHL) w badaniach *Kahl 2010*, *Ohmachi 2010* i *Friedberg 2008*, nie można jednoznacznie opisać jako będące wynikiem zastosowanej terapii, gdyż związane mogą być one z normalnym obrazem choroby i zwykle są spodziewanym skutkiem u chorych przyjmujących chemioterapię przeciwnowotworową [15]. Skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania tych działań niepożądanych jest na ogół osiąganym poprzez zastosowanie odpowiednich preparatów np. filgrastym w neutropenii [3]. Interwencja bendamustyną powodowała również niehematologiczne działania niepożądane: (1., 2. stopień nasilenia) kaszel, ból głowy, zapalenie jamy ustnej, (1., 2., 3. stopień nasilenia) kandydoza, biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, gorączka, ból pleców, zmniejszony apetyt, zaparcia, odwodnienie, hipokaliemia, (3. stopień nasilenia) zapalenie płuc, (1., 2., 3. i 4.

stopień nasilenia) infekcje, reakcja na infuzję, (3., 4. stopień nasilenia) gorączka neutropeniczna.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Z wyżej opisanych wniosków wynika, iż zasadnym jest stosowanie bendamustyny w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych w ramach

Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarniczych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma.

8. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obecnie bendamustyna w monoterapii jest technologią medyczną, która została najlepiej przebadana w ocenianej populacji. Należy ją zatem rozważać jako jedyną opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w leczeniu osób z indolentnym NHL, z progresją po terapii rytuksymabem. Ze względu, iż dostępne dowody pochodzą z badań jednoramiennych, w celu pełnego stwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa tej technologii, należałoby wykonać badania z grupą kontrolną.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podczas przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono jeden przegląd systematyczny *Tageja 2010* [22]. Dotyczy on oceny skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny, zarówno w mono- jak i politerapii, u chorych z indolentnymi NHL. Autorzy wnioskowali, że bendamustyna jest lekiem skutecznym, który powoduje odpowiedź na leczenie u ponad 75% chorych, oraz o dobrym profilu bezpieczeństwa. Należy mieć jednak na uwadze, że w opracowaniu tym, dla populacji chorych z indolentnym NHL, leczonych wcześniej rytuksymabem, włączono jedynie badania *Kahl 2010* i *Friedberg 2008*, tak więc nie zawiera on żadnych informacji ponad te zawarte w niniejszej analizie.

9. Załączniki

9.1. Przegląd systematyczny

Tabela 28.

Charakterystyka i streszczenie wyników przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Lp	Autor	Rok	Państwo	Opis badania	Wynik
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

P	L	T	L		L

Źródło: opracowanie własne na podstawie Tagueja 2010

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Lp	Imię i nazwisko	Przed rozpoczęciem leczenia				Po rozpoczęciu leczenia				Czas trwania leczenia	Wynik leczenia	
		Przed rozpoczęciem leczenia		Po rozpoczęciu leczenia		Przed rozpoczęciem leczenia		Po rozpoczęciu leczenia			Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	CIężar ciała	Wzrost	CIężar ciała	Wzrost	CIężar ciała	Wzrost	CIężar ciała			
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
1		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
2		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
3		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR
		170	70	170	70	170	70	170	70	12	CR	CR

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

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

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

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

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

Kategoria	Podkategoria	Leczenie				Leczenie				Leczenie	Leczenie	
		Leczenie		Leczenie		Leczenie		Leczenie			Leczenie	
		1	2	1	2	1	2	1	2		1	2
I												
II												

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

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

Tabela 31.

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

T	L	K				K				T	K	
		K		K		K		K			K	
		K	K	K	K	K	K	K	K		K	
L												
L												
L												

Cecha	Opis	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3	Kategoria 4	
		Podkategoria 1.1		Podkategoria 1.2		Podkategoria 2.1		Podkategoria 2.2			Podkategoria 4	
		W	N	W	N	W	N	W	N		W	N
Cecha 1	Opis 1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cecha 2	Opis 2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Opis 2.10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Lp	Imię i nazwisko	Przed rozpoczęciem leczenia				Po rozpoczęciu leczenia				Wzrost	Ciężar ciała	
		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała			Ciężar ciała	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg			

T	L	K				K				T	K	
		K		K		K		K			K	
		K	K	K	K	K	K	K	K		K	
K	K											
	K											
K	K											
	K											
	K											
K	K											
	K											
	K											
	K											
	K											
	K											
	K											
	K											
	K											

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

T	L	K				K				T	K	K
		K		K		K		K			K	
		K	K	K	K	K	K	K	K		K	
T	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
	L											
L												
L												

Lp	Imię i nazwisko	Przed rozpoczęciem leczenia				Po rozpoczęciu leczenia				Ciepłota ciała	Ciężar ciała	
		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała			Ciężar ciała	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg			

T	L	K				K				T	K	
		K		K		K		K			K	
		K	K	K	K	K	K	K	K		K	
T												
T												

T	B	C				D				E	F	
		G		H		I		J			K	
		L	M	N	O	P	Q	R	S		T	U
T	B											
	B											
	B											
	B											
T	B											
	B											
	B											
	B											
	B											
	B											
	B											
T	B											
	B											
	B											
	B											
	B											

T	T	T				T				T	T	T
		T		T		T		T			T	
		T	T	T	T	T	T	T	T		T	
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

T	L	C				C				S	E	
		C		C		C		C			E	
		C	C	C	C	C	C	C	C		E	E
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Zródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów PSUR

Tabela 32.

Medycznie niepotwierdzone zdarzenia [REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów PSUR

Tabela 33.
Medycznie potwierdzone zdarzenia raportowane [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		[REDACTED]	[REDACTED]
		I		II		I		II			I	II	I	II		
		T	F	T	F	T	F	T	F		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

		I				II				III	I		II		III	
		I		II		I		II			I	II	I	II		
		T	T	T	T	T	T	T	T		T	T	T	T		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

[Redacted]	[Redacted]	I				II				[Redacted]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[Redacted]		[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II		
		I		II		I		II			I	II	I	II	I		II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				III	IV		V		VI	
		I		II		I		II			I	II	I	II		
		T	T	T	T	T	T	T	T		T	T	T	T		
[REDACTED]	[REDACTED]															
[REDACTED]	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
[REDACTED]	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I		II	
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I		II	
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]	[Redacted]	I				II				[Redacted]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[Redacted]	[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I		II	
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
[REDACTED]	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	
	[REDACTED]																	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	TI	T	TI	T	TI	T	TI		[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I		II	
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	[REDACTED]	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		III	
		I		II		I		II			I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I			
		T	+	T	+	T	+	T	+		T	+	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			I	II	I	II	I	II		
		T	+	T	+	T	+	T	+		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

Tabela 34
Medycznie niepotwierdzone zdarzenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

Tabela 35.
Medycznie potwierdzone zdarzenia raportowane

		I				II					III		IV		
		III		IV		III		IV			III		IV		
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
III															

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I		II		
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

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

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I		II		
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
Cecha 1	Wartość 1.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cecha 2	Wartość 2.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cecha 3	Wartość 3.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 3.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 3.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 3.4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I		II		
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
Cecha 1	Wartość 1.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cecha 2	Wartość 2.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II		
		I		II		I		II			[REDACTED]	I		II		I		II	
		I	II	I	II	I	II	I	II			[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

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

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

Cecha kliniczna	Leczenie	I				II				III	IV		V		
		A		B		A		B			A	B	A	B	
		0	1	0	1	0	1	0	1		0	1	0	1	
Cecha kliniczna 1	Leczenie 1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 5	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Cecha kliniczna 2	Leczenie 1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 5	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 6	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1

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

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I		II		
		+	-	+	-	+	-	+	-		+	-	+	-	
Cecha 1	Wartość 1.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 1.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 1.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 1.4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 1.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 1.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cecha 2	Wartość 2.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 2.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 2.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 2.4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Wartość 2.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I				
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV			
Cecha 1	Wartość 1.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 1.6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cecha 2	Wartość 2.1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wartość 2.5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I	T	I	T	
		T		I		T		I			T	I	T	I	
		T	I	T	I	T	I	T	I		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Cecha kliniczna	Leczenie	I				II				III	IV		V		
		A		B		A		B			A	B	A	B	
		0	1	0	1	0	1	0	1		0	1	0	1	
Cecha 1	Leczenie 1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 5	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Cecha 2	Leczenie 1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Cecha 3	Leczenie 1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie 3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1

Wiek	Płeć	Przed rozpoczęciem leczenia				Po rozpoczęciu leczenia				Wzrost	Ciężar ciała		Ciężar ciała		
		kg		%		kg		%			kg		%		
		Przed	W trakcie	Przed	W trakcie	Przed	W trakcie	Przed	W trakcie		Przed	W trakcie	Przed	W trakcie	
[redacted]	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[redacted]	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[redacted]	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II	
		I		II		I		II			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I		II	
		I	II	I	II	I	II	I	II						[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	■	■	I	II	I	II	■	I	II	I	II	■	■	I	II
[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	■	I	II	I	II	I	II	I	II

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				[REDACTED]	I		II		I		II		
		I		II		I		II			I		II		I		II		
		I	II	I	II	I	II	I	II		I	II	I	II	I	II	I	II	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wiek	Płeć	Leczenie przedoperacyjne				Leczenie operacyjne				Leczenie systemowe	Leczenie miejscowe		Leczenie hormonalne		
		Chemioterapia		Radioterapia		Chirurgia		Chirurgia			Leczenie miejscowe	Leczenie hormonalne			
		1	2	1	2	1	2	1	2		1	2			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cecha kliniczna	Leczenie	I				II				III	I		II		III	
		I		II		I		II			I	II	I	II		
		+	-	+	-	+	-	+	-		+	-	+	-		
Cecha kliniczna	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Cecha kliniczna	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	Leczenie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I		II		
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
Cecha 1	Wartość 1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cecha 2	Wartość 2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wartość 2.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I	T	I	T	
		T		I		T		I			T	I	T	I	
		T	I	T	I	T	I	T	I		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Cecha kliniczna	Leczenie	I				II				III	IV		V		
		A		B		A		B			A	B	A	B	
		0	1	0	1	0	1	0	1		0	1	0	1	
Cecha kliniczna	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Cecha kliniczna	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
	Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Leczenie	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	

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

Lp	Imię i nazwisko	I				II				III	IV		V	
		I		II		I		II			I	II	I	II
		1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Wiek	Płeć	Leczenie przedoperacyjne				Leczenie operacyjne				Leczenie systemowe	Leczenie miejscowe		Leczenie hormonalne		
		Chemioterapia		Radioterapia		Chirurgia		Chirurgia			Leczenie miejscowe		Leczenie hormonalne		
		1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2	

Cecha kliniczna	Leczenie	I				II				III	IV		V		
		A		B		A		B			A	B	A	B	
		0	1	0	1	0	1	0	1		0	1	0	1	
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
II		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I	II	I	II	
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
I	Wzrost	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Waga	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ²	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (m ²)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CIężar ciała / m ² (kg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

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

Cecha	Wartość	I				II				III	IV		V		
		I		II		I		II			I		II		
		III	IV	III	IV	III	IV	III	IV		III	IV	III	IV	
Wiek	60-70	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	70-80	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	80-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	>90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	<60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	60-70	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	70-80	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	80-90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	>90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	<60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów PSUR

Tabela 36.
Medycznie niepotwierdzone zdarzenia raportowane

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów PSUR

Tabela 37.

Medycznie potwierdzone zdarzenia raportowane [redacted]

[redacted]	[redacted]	I		II		III	I		II		III	I		II	
		II	III	II	III		II	III	II	III		II	III		
		II	III	II	III		II	III	II	III		II	III		
[redacted]	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

		I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	I			
		I	II	I	II	I	II	I	II		I	II	I	II		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	I		II	
		I	II	I	II	I	II	I	II		[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II
	[REDACTED]	I	II	I	II	I	II	I	II	I	I	II	I	II	I	II

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T	
		T		I		T		I			T	I	T	I			
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

		I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	-			
		I	II	I	II	I	II	I	II		-				II	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]															
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

		I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	-			
		I	II	I	II	I	II	I	II		-				II	

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I	T	
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]															
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

		I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	I		II	
		I	II	I	II	I	II	I	II		I	II	I	II	I	II
[REDACTED]	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
[REDACTED]	[REDACTED]															
[REDACTED]	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
	[REDACTED]															
[REDACTED]	[REDACTED]															

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

		I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	-			
		I	II	I	II	I	II	I	II							

		I				II				III	I		II		I	II
		I		II		I		II			I	II	I			
		I	II	I	II	I	II	I	II		I	II	I	II		

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	I				T				I	I		T		I	T
		T		I		T		I			T	I	T	I		
		I	T	I	T	I	T	I	T		[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]	[Redacted]	I		II		I	I		II		I		II	
		I	II	I	II		I	II	I	II	I	II		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów PSUR

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów PSUR

9.2. Skala zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Ann Arbor

Tabela 39.
Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych według klasyfikacji Ann Arbor

Stopień zaawansowania choroby	Charakterystyka
I	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych.
IE	Ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej.
II	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony.
IIE	Ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej ze zmianami węzłowymi po tej samej stronie przepony.
III	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony.
IIIE	Ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej ze zmianami węzłowymi po obu stronach przepony.
IIIS	Dodatkowo zajęcie śledziony.
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie 1 lub więcej narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia grup węzłów chłonnych.
ocena stanu chorego	
A	Brak objawów systemowych (ogólnych).
B	Objawy systemowe: gorączka (>38°C) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne, utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Carbone 1971 [2]

9.3. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)

Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego FLIPI wymienia następujące czynniki ryzyka:

- wiek >60 lat;
- hemoglobina <12 g/dl;

- stan zaawansowania >II;
- poziom LDH w surowicy > normy;
- liczba zajętych okolic węzłowych >4.

Na podstawie powyższych czynników wyróżnia się trzy grupy ryzyka FL: niskie, średnie i wysokie. Dane dotyczące tych poszczególnych grup zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Charakterystyka grup ryzyka w chłoniaku grudkowym wraz z odsetkiem chorych i ich 10-letniego przeżycia

Grupa ryzyka	Liczba czynników	Odsetek chorych	Odsetek przeżycia 10-letniego
Niskie	0-1	36	71
Średnie	2	37	51
Wysokie	3-5	27	36

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zaleceń Polskiej Unii Onkologii [1212]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] • [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	

Kahl 2010 [20]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy przyjmowani do ośrodka, którzy spełniali kryteria włączenia i którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 6/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 2 chorych (2,0%) nie otrzymało leczenia i było wykluczonych z badania; ponadto w trakcie trwania badania, udział w nim przedwcześnie zakończyło 40 chorych (27 z powodu działań niepożądanych, 10 z powodu progresji choroby, 1 z powodu oreferencji chorego innych niż związanych z działaniami niepożądanymi oraz 2 z innych powodów: decyzji chorego oraz nadmiernego opóźnienia leczenia).</p> <p>Wśród 27 chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych u 9 z nich powodem była trombocytopenia, i 6 zmęczenie, u 4 neutropenia. U pozostałych chorych powodem były odpowiednio: reakcja związana z infuzją, nudności, niewydolność nerek, kaszel, krwawienie pęcherzykowe, spadek sprawności, zwiększenie liczby trombocytów oraz leukopenia.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji AOTM nie uwzględniono badania eksperymentalnego jednoramiennego, zatem ocenia nie jest możliwa</p> <p>Sponsor: Cephalon Inc.</p> <p>Liczba ośrodków: 28 (Stany Zjednoczone, Kanada)</p> <p>Okres obserwacji: 21 m-cy, jeżeli nie następowała progresja choroby, chorzy byli obserwowani przez okres maksymalnie 2 lat</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • status sprawności WHO ≤ 2; • zdiagnozowany indolentny NHL; • oporność na leczenie rytuksymabem (jako brak odpowiedzi lub udokumentowany postęp choroby w przebiegu 6 m-cy od: <ul style="list-style-type: none"> ○ otrzymania pierwszej dawki leku; ○ ukończenia leczenia podtrzymującego lub rozwój choroby przed podaniem kolejnej dawki leku; ○ ukończenia leczenia rytuksymabem w połączeniu z chemioterapią); • zmiany mierzone dwuwymiarowo, przy czym co najmniej $1 \geq 2$ cm w przynajmniej jednym wymiarze; • po leczeniu max. 3 schematami chemioterapii (lub autologicznym przeszczepie komórek macierzystych); • całkowita liczba neutrofilii $\geq 1\ 000$ komórek/mm³ krwi; • całkowita liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³ krwi (lub $\geq 75\ 000$ kom./mm³ krwi w przypadku trombocytopenii związanej z zajęciem szpiku kostnego); • klirens kreatyniny > 30 ml/min; • prawidłowe funkcjonowanie wątroby: aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa $< 2,5$ ULN (wyższy limit normy) i całkowita bilirubina $< 1,5$ ULN. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> – chemioterapii, immunoterapii, radioimmunoterapii lub leczenia bendamustyną w przebiegu ostatnich 28 dni od rozpoczęcia pierwszego cyklu badania lub niepowodzenie w odzyskiwaniu stanu zadowalającego po zanotowaniu działań niepożądanych zastosowanego uprzednio leczenia;

Kahl 2010 [20]	
<ul style="list-style-type: none"> – leczenia czynnikami stymulującymi wzrost kolonii komórek szpiku lub ogólnej steroidoterapii w przeciągu ostatnich 14 dni; – silnej chemioterapii i przeszczepu allogenicznego; • transformacja choroby; • chłoniak centralnego układu nerwowego lub opon mózgowo- rdzeniowych; • współistniejąca aktywna choroba nowotworowa (poza zmianami skórnymi innymi niż czerniak, oraz rakiem prostaty leczonym hormonalnie); • poważne infekcje lub inne medyczne i psychiatryczne schorzenia mogące kolidować z uzyskaniem celu badania; <ul style="list-style-type: none"> • ciąża i laktacja; • spodziewany czas przeżycia < 3 m-ce. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (bendamustyna)
Liczba chorych	100
Liczba mężczyzn, n (%)	65 (65,0%)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (31-84)
Analizowane podtypy NHL, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • FL, 62 (62,0) • SLL, 21 (21,0) • WM, 1 (1,0) • MZL, 16 (16,0)
Wcześniejsze terapie, mediana (zakres); n (%)	2 (0-6); <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab, 1 (1,0) • CHOP-podobne ± rytuksymab, 37 (37,0) • COP ± rytuksymab, 38 (38,0) • Schematy oparte o analogi puryn ± rytuksymab, 44 (44,0) • Radioimmunoterapia, 24 (24,0) • Radioterapia EMB, 20 (20,0)
Odpowiedź na uprzednio stosowany rytuksymab, n (%)	oporność 100 (100,0)
Stopień zaawansowania choroby wg. skali Ann Arbor, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • stopień I: 8 (8,0) • stopień II: 16 (16,0) • stopień III: 33 (33,0) • stopień IV: 43 (43,0)
Progностyczny stopień ryzyka FLIPI, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1 (niski): 18 (29,0) • 2 (średni): 26 (41,9) • 3 - 5 (wysoki): 18 (29,0)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: bendamustyna <i>i.v.</i>, w dawce 120 mg/m² p.c. przez 60 do 120 min, w 6- 8 cyklach, gdy 1 cykl trwa 3 tygodnie, a lek podawany jest przez dwa pierwsze dni cyklu. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej 4 stopnia bądź toksyczności niehematologicznej 3-4 stopnia w którymkolwiek z cykli, w kolejnym cyklu dawkę bendamustyny zmniejszano do 90 mg/m² p.c. Jeśli nadal obserwowano toksyczność hematologiczną 4 stopnia lub toksyczność niehematologiczną 3-4 stopnia, dawkę zmniejszano ponownie, do 60 mg/m² p.c. Jeśli toksyczność nie ustępowała, przerywano leczenie. Zmniejszone dawki nie były zwiększane do końca badania.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Uwzględnione w analizie (dane dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do analizy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita (CR); 	

Kahl 2010 [20]

- niepotwierdzona odpowiedź całkowita (CRu);
- odpowiedź częściowa (PR);
*oceniane na podstawie: tomografii komputerowej (CT) z użyciem kontrastu i obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI);
odpowiedzi na leczenie oceniane według kryteriów IWRC (International Workshop Response Criteria);*
- stabilizacja choroby (SD);
- progresja choroby (PD);
- profil bezpieczeństwa – częstość występowania działań niepożądanych (i poważnych działań niepożądanych definiowanych jako zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub skutkujące znacznym kalectwem, wadami wrodzonymi potomstwa lub śmierć);

Nie wzięte do analizy (dane dla populacji niezgodnej z kryteriami włączenia do analizy):

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) czyli czas od podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszego udokumentowanego postępu choroby lub śmierci, bez względu na przyczynę;
- czas trwania odpowiedzi (DOR) definiowany jako czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do postępu choroby, śmierci lub zmiany terapii którekolwiek wystąpiło jako pierwsze.

Ohmachi 2010 [21]	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte</p> <p>Do analizy włączono grupę 55 chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, którzy wcześniej byli leczeni rytuksymabem. W badaniu nie podano informacji o czasie, w którym nastąpiło niepowodzenie leczenia.</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy przyjmowani do ośrodka, którzy spełniali kryteria włączenia</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 19 chorych ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, głównie związanych z zaburzeniami czynności szpiku, w tym: neutropenię (9), neutropenię/leukopenię (3), trombocytopenię (2), leukopenię (1), zapalenie płuc (1), zmęczenie/nudności (1), jadłowstręt/nudności/wymioty (1), gorączkę/wymioty/podwyższony poziom ALT/AspAT.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji AOTM nie uwzględniono badania eksperymentalnego jednoramiennego, zatem ocenia nie jest możliwa</p> <p>Sponsor: Symbio Pharmaceuticals</p> <p>Liczba ośrodków: 17 (Japonia)</p> <p>Okres obserwacji: 6-8 cykli (cykl – 21 dni) + okres obserwacji (ang. <i>follow-up</i>): mediana 12,6 mies. (zakres: 1,3-17,9)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 20-75 lat, • zdiagnozowany indolentny nieziarniczny chłoniak B-komórkowy (B-NHL) lub chłoniak z komórek płaszczka (MCL) • brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie/nawrót choroby po ukończeniu leczenia (dowolna liczba terapii), • mierzalna zmiana patologiczna większa niż 1,5 cm w jednym wymiarze, • 1. lub 2. stopień wg skali ECOG, • oczekiwana długość życia min. 3 miesiące; • odpowiednie wyniki badań: <ul style="list-style-type: none"> ○ krwi: neutrofile – min. 1500/μL, płytki krwi min. 100 tys./μL, ○ nerek: kreatynina w surowicy: wynik maks. 1,5 x górny granica normy w każdej placówce badawczej, ○ wątroby: AspAT i ALT: wynik maksymalnie 2 x górna granica normy, bilirubina całkowita: wynik maks. 1,5 x górna granica normy, ○ układu oddechowego i krążenia: ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej min. 65 mmHg, brak zmian w elektrokardiogramie wymagających leczenia, • brak efektu przeniesienia z poprzedniego leczenia, wymagany okres całkowitej eliminacji leku (<i>wash-out period</i>) (min. 3 miesiące w przypadku leczenia przeciwciałami). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • widoczne zakażenie (w tym wirusowe), • inne poważne schorzenia, • naciek chłoniakowy w układzie nerwowym, • czynny nowotwór złośliwy, inny niż chłoniak. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana

Ohmachi 2010 [21]			
Typ chłoniaka		B-NHL	MCL
Liczba chorych		58	11
Liczba mężczyzn, n (%)		33 (56,9)	7 (63,6)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		58,5 (33-75)	70 (59-75)
Analizowane podtypy NHL, n (%)		<ul style="list-style-type: none"> • SLL, 3 (5,2) • SMZL, 0 (0,0) • MALT, 1 (1,7) • NMZL, 1 (1,7) • WM, 1 (1,7) • FL, 52 (89,7) 	nie dotyczy
Stopień wg skali ECOG, n (%)	0	52 (89,7)	7 (63,6)
	1	6 (10,3)	4 (36,4)
Stopień zaawansowania choroby wg. skali Ann Arbor, n (%)	I lub II	7 (12,1)	4 (36,4)
	III	21 (36,2)	1 (9,1)
	IV	29 (50,0)	6 (54,5)
	Nieznany	1 (1,7)	0 (0,0)
Prognostyczny stopień ryzyka FLIPI, n (%) – dla pacjentów z B-NHL		<ul style="list-style-type: none"> • niski, 30 (51,7); • średni, 13 (22,4) • wysoki, 15 (25,9) 	<ul style="list-style-type: none"> • niski, 2 (18,2) • średni, 8 (72,7) • wysoki, 1 (9,1)
Prognostyczny stopień ryzyka IPI (<i>International Prognostic Index</i>) – dla pacjentów z MCL.			
Wcześniejsze terapie, n (%)		<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia, 56 (95,6) • Analogi purynowe, 20 (34,5) • Rytuksymab, 55 (94,8) • Ibrytumomab tiuksetan, 2 (3,4) • Radioterapia, 7 (12,1) • Tylko kortykosteroidy, 3 (5,2) • Inne, 8 (13,8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia, 11 (100,0) • Analogi purynowe, 4 (36,4) • Rytuksymab, 11 (100,0) • Ibrytumomab tiuksetan, 0 (0,0) • Radioterapia, 2 (18,2) • Tylko kortykosteroidy, 0 (0,0) • Inne, 4 (36,4)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)		2 (1-9)	4 (1-16)
Czas od ostatniego leczenia, mediana (zakres), [m-ce]		13,4 (1,1-29,5)	6,6 (1,1-35,8)
INTERWENCJA			

Ohmachi 2010 [21]

Interwencja badana: bendamustyna – wlew dożylny 120 mg/m² przez 60 minut 1. i 2. dnia 21-dniowego cyklu (do 6 cykli leczenia). W czasie pierwszego cyklu konieczna była hospitalizacja od 1 do 3 dnia. Dawkę zmniejszano do 90 mg/m² u chorych:

- z neutropenią 4. stopnia utrzymującą się dłużej niż 1 tydzień (mimo zastosowania leczenia czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów G-CSF),
- z gorączką neutropeniczną (min. 3 stopień neutropenii, przy gorączce min. 38,5 st. C) utrzymującą się co najmniej 3 dni;
- z liczbą płytek krwi mniejszą niż 10 tys./μL;
- ze skłonnością do krwotoków wymagającą transfuzji płytek krwi;
- u których wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (wg uznania badacza).

W przypadku kolejnego wystąpienia działań niepożądanych dawkę zmniejszano do 60 mg/m². Jeśli działania nie ustępowały, przerywano leczenie.

Leczenie wspomagające: zalecano profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych oraz antybiotyków zapobiegających powstawaniu zakażeń oportunistycznych. W ciągu cykli 2.-6. dozwolone było stosowanie G-CSF oraz w ciągu cyklu 1, przy rozpoznaniu neutropenii min. 3. stopnia. Chorym z dużą masą nowotworu zalecano profilaktyczne stosowanie np. allopurynol, aby zapobiec rozpadowi guza.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione w analizie (dane dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do analizy) – wszystkie oceniane w badaniu:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);
- odsetek chorych z rocznym PFS;
- odpowiedź całkowita (CR);
- niepotwierdzona odpowiedź całkowita (CRu);
- odpowiedź częściowa (PR);
- *odpowiedzi na leczenie oceniane według kryteriów IWRC (International Workshop Response Criteria) lub według skorygowanych RC (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma);*
- stabilizacja choroby (SD);
- progresja choroby (PD);
- profil bezpieczeństwa.

Friedberg 2008 [19]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy przyjmowani do ośrodka, którzy spełniali kryteria włączenia i którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 1 chory (1,3%) nie otrzymał leczenia i był wykluczony z badania</p> <p>Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji AOTM nie uwzględniono badania eksperymentalnego jednoramiennego, zatem ocenia nie jest możliwa</p> <p>Sponsor: Cephalon Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 14 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: ; 18 m-cy, jeżeli nie następowała progresja choroby, chorzy byli obserwowani przez okres maksymalnie 2 lat</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • stan sprawności WHO \leq 2; • zdiagnozowany NHL, również po transformacji w formę bardziej agresywną; • wcześniejsze leczenie rytuksymabem lub schematami z rytuksymabem - nietolerancja kontynuacji leczenia rytuksymabem; • po leczeniu max. 3 rodzajami chemioterapii (lub autologicznym przeszczepie komórek macierzystych); • całkowita liczba neutrofilii \geq 1 000 komórek/mm³ krwi, • liczba płytek krwi \geq 100 000 komórek/mm³; • prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> – chemioterapii lub immunoterapii w okresie krótszym niż 3 tyg. od włączenia do badania, lub niepowodzenie w odzyskiwaniu stanu zadowalającego po zanotowaniu działań niepożądanych zastosowanego leczenia; – leczenia bendamustyną w przebiegu ostatnich 28 dni; – ogólnej steroidoterapii, lub przeszczepu allogenicznego; – leczenia czynnikami stymulującymi wzrost kolonii krwinek w przebiegu ostatnich 14 dni • chłoniak centralnego układu nerwowego, • współistniejąca aktywna choroba nowotworowa (poza usuniętymi zmianami skórnymi innymi niż czerniak, oraz rakiem pęcherza i szyjki macicy) • poważne infekcje; • medyczne i psychiatryczne schorzenia mogące kolidować z uzyskaniem celu badania; • ciąża i laktacja; • spodziewany czas przeżycia < 3 m-ce.

Friedberg 2008 [19]	
Dane demograficzne populacji wyjściowej	
Parametr	Grupa badana (bendamustyna)
Liczba chorych	76
Liczba mężczyzn, n (%)	41 (53,2%)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	63 (38-84)
Czas od pierwszej diagnozy, średnia (SD) [miesiące]	64,3 (53,2)
Analizowane podtypy NHL, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • FL, 46 (60,5) • SLL, 12 (15,8) • WM, 1 (1,3) • MZL, 2 (2,6) • transformowany, 15 (19,7)
Wcześniejsze terapie, średnia (zakres); n (%)	2 (1-5); <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab, 58 (76,3) • CHOP ± rytuksymab, 41 (53,9) • COP ± rytuksymab, 21 (27,6) • Schematy oparte o analogi puryn ± rytuksymab, 18 (23,7) • Chemioterapia podtrzymująca, 10 (13,2) • Mono chemioterapia, 31 (40,8) • Radioimmunoterapia 9 (11,8) • Radioterapia EMB, 24 (31,6) • Przeszczep autologiczny, 6 (7,9)
Odpowiedź na uprzednio stosowany rytuksymab, n (%)	74 (96,1) (+2 niepotwierdzone przypadki)
Stopień zaawansowania choroby wg. skali Ann Arbor, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • stopień II: 9 (11,8) • stopień III: 23 (30,3) • stopień IV: 44 (57,9)
Progностyczny stopień ryzyka FLIPI, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 0-1 (niski): 12 (26,1) • 2 (średni): 14 (30,4) • 3-5 (wysoki): 15 (32,6) • nieokreślony: 5 (10,9)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: bendamustyna <i>i.v.</i> w dawce 120 mg/m² p.c. przez 30 do 60 min w 6 cyklach, gdy 1 cykl trwa 3 tygodnie, a lek podawany jest przez dwa pierwsze dni cyklu. Chorzy leczeni w 6 cyklach aż do momentu odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby. Dodatkowe 6 cykli mogło być stosowane aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się groźnej toksyczności.</p> <p>Dawkę zmniejszono do 90 mg/m² u chorych: z toksycznością hematologiczną 4. stopnia lub toksycznością niehematologiczną min. 3. stopnia. Jeśli przy tej dawce nie ustąpiła toksyczność hematologiczna 4. stopnia lub toksyczność niehematologiczna min. 3. stopnia, dawkę zmniejszono do 60 mg/m². W przypadku, gdy toksyczność nadal się utrzymywała, leczenie przerywano.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Uwzględnione w analizie (dane dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do analizy) – wszystkie oceniane w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) czyli liczba miesięcy od podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszego udokumentowanego postępu choroby, śmierci bez względu na przyczynę lub zmiany leczenia ze względu na rozwój choroby, którekolwiek wystąpiło jako pierwsze; • odpowiedź całkowita (CR); • niepotwierdzona odpowiedź całkowita (CRu); 	

Friedberg 2008 [19]

- odpowiedź częściowa (PR);
wskaźnik ORR obliczono jako odsetek pacjentów zakwalifikowanych do którejkolwiek kategorii; odpowiedzi na leczenie oceniane według kryteriów IWRC (International Workshop Response Criteria);
- stabilizacja choroby (SD);
- progresja choroby (PD);
- okres trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) czyli liczba miesięcy od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanego postępu choroby, śmierci bez względu na przyczynę lub zmiany leczenia ze względu na rozwój choroby;
- profil bezpieczeństwa

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
• [Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

	Cytostasane or Cytostasan or Cytostasan* or Levact or Benda or Tranda or "Imet 3393" or "IMET 3393" or "Zimet 3393" or "Zimet 3393" or "cimet3393" or "Cimet 3393" or "SDX-105" or "SDX 105" or "SDX105").mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, ps, rs, an, ui]	
--	---	--

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2012 r.

Tabela 42.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials - etap I przeglądu.

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	(Bendamustin or Bendamustine or Bendamustin* or Ribomustin or Cytostasane or Cytostasan or Cytostasan* or Levact or Benda or Tranda or "Imet 3393" or "IMET 3393" or "Zimet 3393" or "Zimet 3393" or "cimet3393" or "Cimet 3393" or "SDX-105" or "SDX 105" or "SDX105") [All Text]	96

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 13.09.2012 r.

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

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

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2012 r.

Tabela 44.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Embase przy użyciu wyszukiwarki Ovid – etap II przeglądu.

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

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

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

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2012 r.

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

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

Baza	Strategia	Wynik
	ribomustin	155
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	bendamustine	3
	levact	0
	ribomustin	0
WHO (World Health Organization) www.who.int	bendamustine	4
	levact	0
	ribomustin	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	bendamustyna	0
	levact	1
	ribomustin	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 12.09.2012 r.

9.7. Badania wykluczone na podstawie ich pełnych tekstów

Tabela 47.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów w I etapie przeglądu.

9.11. Badania odnalezione w rejestrze badań klinicznych National Institutes of Health

Tabela 49.

Charakterystyka trwających lub zakończonych badań odnalezionych w rejestrze badań klinicznych National Institutes of Health

Tytuł	Numer identyf.	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpocz.	Data zakończenia
A Multi-Center Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Treanda™ (Bendamustine HCl) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Are Refractory to Rituximab	NCT00139841	Zakończone	Cephalon	Nierandomizowane, faza III, niekontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, eksperymentalne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny u chorych z nawrotem NHL po R	Październik 2005	Październik 2009
An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma	NCT01059630	W trakcie rekrutacji chorych	Genentech	Randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, faza III, dwuramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GA101 + bendamustyna vs bendamustyna w monoterapii u chorych R-opornych z NHL indolentnym	Marzec 2010	Styczeń 2015

Tytuł	Numer identyf.	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpocz.	Data zakończenia
A Multi-Center Phase II Study to Investigate the Safety and Activity of SDX-105 (Bendamustine) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Are Refractory to Rituximab	NCT00069758	Zakończone	Cephalon	Nierandomizowane, niekontrolowane, otwarte, faza II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny u chorych R-opornych z NHL indolentnym	Wrzesień 2003	Kwiecień 2007
An Open-Label Study to Evaluate Bendamustine Hydrochloride in the Treatment of Chinese Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Refractory to Rituximab Treatment	NCT01596621	W trakcie rekrutacji chorych	Cephalon	Nierandomizowane, faza III, niekontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, eksperymentalne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny u chorych R-opornych z NHL indolentnym	Lipiec 2012	Październik 2015
A Multicenter, Single Arm Clinical Trial in Patients With Rituximab Refractory B-cell Indolent Lymphoma	NCT01570049	W trakcie rekrutacji chorych	Shandong Lanjin Pharmaceuticals Co.,Ltd	Nierandomizowane, faza III, niekontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, eksperymentalne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny u chorych R-opornych z NHL indolentnym	Kwiecień 2010	Grudzień 2012

Tytuł	Numer identyf.	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpocz.	Data zakończenia
A Randomised, Open Label, Multi-centre, Phase III Study to Investigate the Efficacy of Bendamustine Compared to Treatment of Physician's Choice in the Treatment of Subjects With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Refractory to Rituximab	NCT01289223	W trakcie rekrutacji chorych	Mundipharma Research Limited	Randomizowane, faza III, niekontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, eksperymentalne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w porównaniu z terapiami wybranymi przez lekarzy u chorych R-opornych z NHL indolentnym	Luty 2011	Październik 2014
An Open-Label Expanded Access Trial for Bendamustine HCl in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	NCT01500083	W trakcie rekrutacji chorych	Lundbeck Canada Inc.	Nierandomizowane, faza III, niekontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe, eksperymentalne	Ocena bezpieczeństwa bendamustyny u chorych R-opornych z NHL indolentnym lub z CLL	Marzec 2012	Marzec 2013

Źródło: opracowanie własne

9.12. Skale oceny jakości badań

Tabela 50.

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

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

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

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

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- niezależna od czasu z zaślepieniem *
- odwołanie do dokumentacji *
- raportowane przez chorego
- nie określono

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

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

3) Poprawność obserwacji kohort

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

- | | |
|----|--|
| c) | < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych |
| d) | nie określono |

Tabela 51.
Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NICE

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

Tabela 52.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

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

- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

Badania włączone do analizy (I etap przeglądu)

19. Friedberg JW, Cohen P, Chen L i in. *Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed Non-Hodkin's Lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study.* Journal of Clinical Oncology 2008, 26 (2): 204-210.

20. Kahl BS, Bartlet NL, Leonard JP i in. *Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodkin Lymphoma.* Cancer 2010, 1: 106-114.

21. Ohmachi K, Ando K, Ogura M i in. *Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.* Cancer Science 2010, 101 (9): 2059-2064.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]