

**Aksytynib (Inlyta®)
w II linii leczenia zaawansowanego
raka nerkowokomórkowego**

UZUPEŁNIENIE

Nr sprawy: R12121663, R12121664



Warszawa
kwiecień 2013

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt:

Patrycja Przęda-Machno

patrycja.przada@pfizer.com

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

tel: (22) 335 61 00

Wprowadzenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga 1

Przegląd, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie zawiera wskazania wszystkich badań, spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia) — w przeglądzie nie uwzględniono wszystkich publikacji dotyczących aksytynibu, które zgodnie z przedstawionymi w analizie klinicznej kryteriami włączenia powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego (np. Dror Michaelson, M.R. (2012): Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal celi carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *Journal of Clinical Oncology*, Conference Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 4546; Rini, B.I.E. (2012): Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal celi carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *Journal of Clinical Oncology*, Conference. Vol 30, No 5_suppl (February 10 Supplement), 2012: 354; George, D.J. (2007): Phase 2 studies of sunitinib and AGO 13736 in patients with cytokine-refractory renal celi carcinoma. *Clin.Cancer Res.*, 13:753s-757s).

Komentarz:

Analiza kliniczna (Marszałek D, Wrona W, Niewada M. Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2012.) obejmowała przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji Dror Michaelson, M.R. (2012): Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal celi carcinoma: Updated results among cytokine treated patients. *Journal of Clinical Oncology*, Conference Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 4546 oraz Rini, B.I.E. (2012): Phase III AXIS trial for secondline metastatic renal celi carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *Journal of Clinical Oncology*, Conference. Vol 30, No 5_suppl (February 10 Supplement), 2012: 354.

Komentarz:

Publikacje te dostępne były jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i nie zostały indeksowane w bazach danych uwzględnionych w analizie klinicznej. Odnalezienie wymienionych publikacji było możliwe jedynie w przypadku przeszukiwania nakierowanego specyficznie na abstrakty konferencyjne (konferencje: 2012 ASCO Annual Meeting oraz 2012 Genitourinary Cancers Symposium). Wymienione publikacje odnosiły się do badania AXIS, uwzględnionego w analizie klinicznej, i przedstawiały wyniki badania w subpopulacji chorych leczonych wcześniej cytokinami lub subpopulacji chorych leczonych wcześniej sorafenibem. Należy zaznaczyć, że wiarygodność doniesień konferencyj-

nych jest bardzo niska. Wyniki wymienionych abstraktów konferencyjnych przedstawiono poniżej, w komentarzu do uwagi 3.

Spośród badań pełnotekstowych opisanych w publikacji *George, D.J. (2007): Phase 2 studies of sunitinib and AGO 13736 in patients with cytokine-refractory renal celi carcinoma. Clin.Cancer Res., 13:753s-757s*, do przeglądu, **wyłączenie w ramach pozostałych dowodów** naukowych, powinno zostać włączone badanie Rugo 2005 (opis badania poniżej; *Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, Pithavala YK, Reich SD, Freddo JL, Wilding G. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5474-83*).

Badanie Liu 2005 (*Liu G, Rugo HS, Wilding G, McShane TM, Evelhoch JL, Ng C, Jackson E, Kelcz F, Yeh BM, Lee FT Jr, Charnsangavej C, Park JW, Ashton EA, Steinfeldt HM, Pithavala YK, Reich SD, Herbst RS. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a pharmacodynamic measure of response after acute dosing of AG-013736, an oral angiogenesis inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results from a phase I study. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5464-73*) powinno zostać wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji (przyczyna wykluczenia: ocena farmakokinetyki aksyty nibu, brak osobnych wyników w populacji chorych z rakiem nerkowokomórkowym).

Rugo 2005

Badanie Rugo 2005 było badaniem obserwacyjnym I fazy oceniającym farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksyty nibu **w populacji chorych z zaawansowanymi nowotworami litymi**.

Do badania włączono 36 chorych, w tym 6 (17%) chorych z rakiem nerkowokomórkowym. Mediana wieku wszystkich chorych włączonych do badania wynosiła 57 lat (zakres: 41-76). Mężczyźni stanowili 44% wszystkich chorych.

Aksyty nib w badaniu podawano w dawkach 5-30 mg/2xd. W publikacji nie podano dokładnej informacji o czasie obserwacji chorych w badaniu.

Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła łącznie u 3 chorych (w tym u 2 spośród 6 chorych z rakiem nerkowokomórkowym)

W badaniu nie raportowano oddzielnie zdarzeń niepożądanych występujących u chorych z rakiem nerkowokomórkowym.

Włączenie badania Rugo 2005 **nie zmienia wyników i wniosków końcowych analizy klinicznej**.

Uwaga 2

Przedstawiony w analizie klinicznej diagram nie zawiera przyczyn wykluczenia badań na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Komentarz:

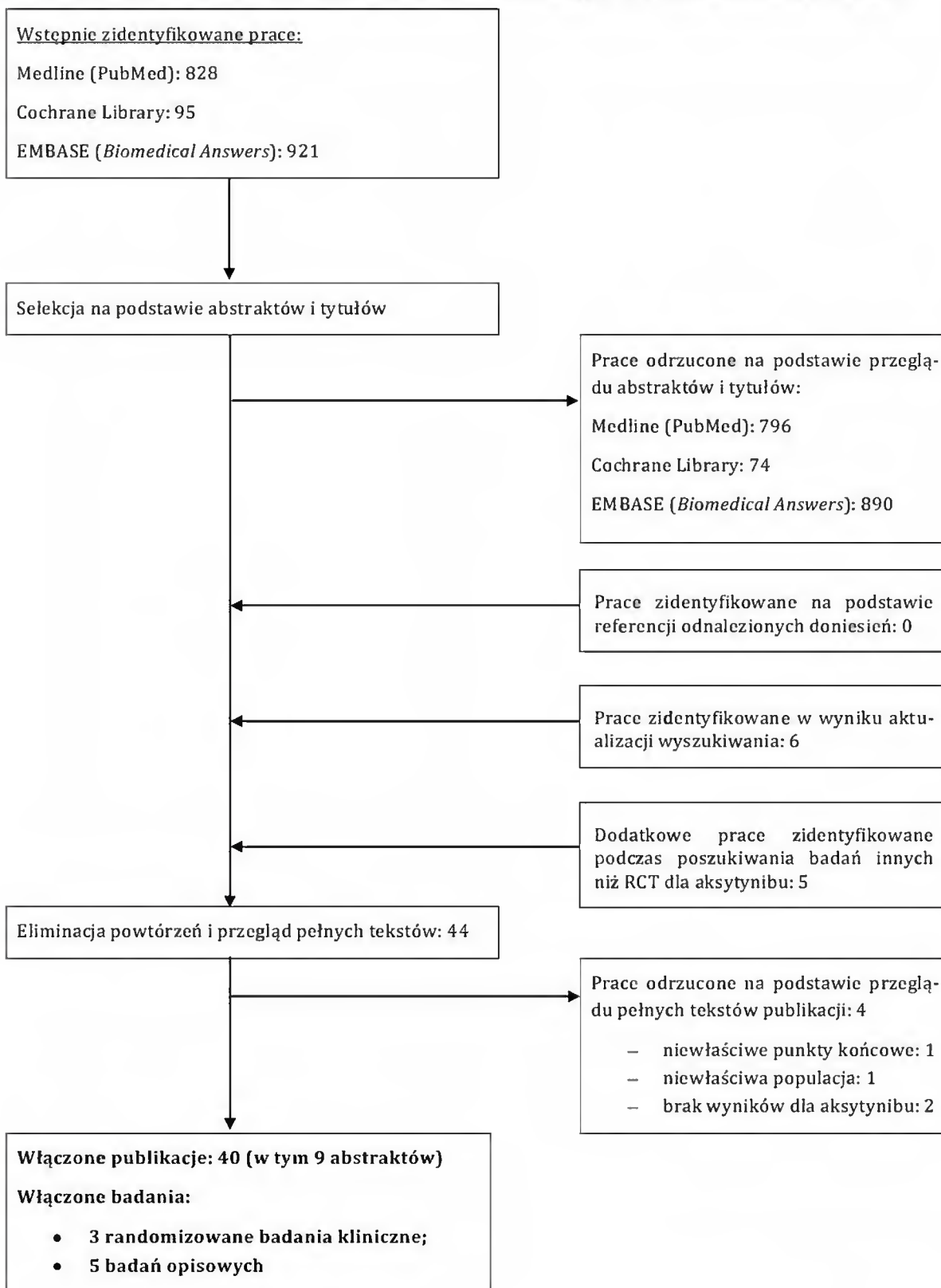
Listę publikacji wykluczonych z opracowania, wraz z przyczynami wykluczenia badań na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji, **przedstawiono w aneksie 13.9 analizy klinicznej (Marszałek D, Wrona W, Niewada M. Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2012.; poniższa tabela).**

Tab. 1. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Badania RCT wykluczone z przeglądu		
1	Hahn OM, Yang C, Medved M, Karczmar G, Kistner E, Karrison T, Manchen E, Mitchell M, Ratain MJ, Stadler WM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma. J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4572-8.	ocena parametrów farmakodynamicznych
2	Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2505-12. Jain L, Venitz J, Figg WD. Randomized discontinuation trial of sorafenib (BAY 43-9006). Cancer Biol Ther. 2006 Oct;5(10):1270-2.	leczenie sorafenibem w okresie przed randomizacją, brak oceny przeżycia całkowitego
Dodatkowe dowody naukowe wykluczone z przeglądu		
1	Vickers MM, Choueiri TK, Rogers M, Percy A, Finch D, Zama I, Cheng T, North S, Knox JJ, Kollmannsberger C, McDermott DF, Rini BI, Heng DY. Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Urology. 2010 Aug;76(2):430-4.	brak osobnych wyników dla aksytynibu
2	Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM. Cancer. 2007 Aug 1;110(3):543-50.	brak osobnych wyników dla aksytynibu
Badania wtórne		
1	González Larriba JL, Espinosa E, García Carbonero I, García-Donas J, López M, Meana A, Puente J, Bellmunt J. Sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma: pre-clinical and clinical rationale for selecting a second- or subsequent-line therapy with a different mechanism of action. Cancer Metastasis Rev. 2012 Sep;31 Suppl 1:S11-7.	brak cech przeglądu systematycznego
2	Grünwald V, Merseburger AS. Axitinib for the treatment of patients with	brak cech przeglądu

	advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. <i>Onco Targets Ther.</i> 2012;5:111-7.	systematycznego
3	Carmichael C, Lau C, Josephson DY, Pal SK. Comprehensive overview of axitinib development in solid malignancies: focus on metastatic renal cell carcinoma. <i>Clin Adv Hematol Oncol.</i> 2012 May;10(5):307-14.	brak cech przeglądu systematycznego

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM/PRISMA).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis tabel

[REDACTED]	8
[REDACTED]	12
[REDACTED]	13
[REDACTED]	16
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	22
[REDACTED]	23
[REDACTED]	24
[REDACTED]	25
[REDACTED]	25
[REDACTED]	28
[REDACTED]	29
[REDACTED]	29
[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	33
[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36

[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	46

Spis rycin

[Redacted]	10
[Redacted]	13
[Redacted]	14
[Redacted]	40
[Redacted]	40
[Redacted]	41
[Redacted]	41
[Redacted]	42
[Redacted]	42
[Redacted]	43
[Redacted]	43

Referencje

¹ Statsoft. Dopasowanie rozkładu.

http://www.statsoft.pl/textbook/stathome_stat.html?http%3A%2F%2Fwww.statsoft.pl%2Ftextbook%2Fstdisfit.html [stan na 16.04.2013 r.].

² Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2012).

<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5129&szukana=Warto%20B6%E6%20Brefundacji%20cen%20lek%20F3w%20wed%20B3ug%20Bkod%20F3w%20BEAN%20> [stan na 28.11.2012 r.].

³ Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-sierpień 2012).

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5203&szukana=kwoty%20Brefundacji> [stan na 28.11.2012 r.].