



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” i za zasadne dołączenie leku do katalogu leków stosowanych w chemioterapii.*

**Uzasadnienie**

*Anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu “Czerwienica prawdziwa; ICD-10: D.45” oraz „Trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna); ICD-10 D.47.3”. W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii. Leczenie anagrelidem jest zalecane szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika. Różnice w bezpieczeństwie stosowania obu preparatów w odniesieniu do innych klas narzędzi lub ich układów nie są już tak ewidentne. Zwraca uwagę także fakt, że po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. W wielu aspektach działań niepożądanych oraz oceny skuteczności leczenia pierwszej linii podkreśla się konieczność indywidualnej u każdego chorego oceny przeciwwskazań lub potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem anagrelidu przed rozpoczęciem leczenia. Zasadność stosowania anagrelidu może i powinna podlegać także nadzorowi oraz kontroli po linii merytorycznej (konsultant krajowy i konsultanci wojewódzcy w dziedzinie hematologii). Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu, co ze względu na jego cenę mogłoby*



*spowodować ograniczenie dostępności tej technologii dla większości pacjentów, u których zaistniałyby tego typu wskazania. Zwrócono na to uwagę w opinii eksperckiej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z NFZ terapię anagrelidem zastosowano w roku 2012 u 35 chorych we wskazaniu D.45 oraz u 18 chorych we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Dane z pierwszych 7 miesięcy 2013 wskazują na nieznaczny wzrost w tym zakresie, przede wszystkim we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Są to liczby kilkukrotnie niższe od liczb określonych szacunkowo w opinii eksperckiej i w ich kontekście należy oceniać potencjalne koszty stosowanej technologii.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania anagrelidu we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami. Oceniany lek jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) - produkt leczniczy Xagrid; inne produkty, np. Thromboreductin, rejestrowane są w procedurze narodowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

#### ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznana. Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo i zostać wykryta przypadkiem. W pierwszej kolejności pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością, powiększeniem śledziony i wątroby. Pacjenci mogą odczuwać bóle i zawroty głowy, uporczywy świąd skóry, zwiększoną potliwość i osłabienie. W kolejnej fazie dochodzi do zwłóknienia szpiku, ciężkiej niedokrwistości, małopłytkowości, pojawienia się ognisk metaplazji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U ~10% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę mieloblastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Przeżycie średnie pacjentów przekracza 10 lat. Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, natomiast w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie wskutek transformacji czerwienicy w ostrą białaczkę lub samoistne zwłóknienie szpiku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

#### ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, primary myelofibrosis) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych

na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

- D47.2 - Gammopatia monoklonalna

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Obraz kliniczny typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokaraimskiej niż kaukaskiej.

- D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postaci mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej samoistnej trombocytopenii (PT), podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek (> 1000\*10<sup>9</sup>/l) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

Obraz kliniczny charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się < 40 rż.; bardzo rzadko < 20 rż

- D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych
- D47.9 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Anagrelid (Xagrid), Kod ATC: L01 XX35, Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

Postać farmaceutyczna: 0,5 mg kapsułki twarde. Nieprzezroczysta biała kapsułka twarda z nadrukowanym symbolem „S 063”.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań in vitro i in vivo potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki krwi.

W badaniach in vitro megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie in vivo zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Anagrelid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.1997 (FDA)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 16.11.2004; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.11.2009.

## Alternatywne technologie medyczne

W terapii cytoredukcyjnej chorób mieloproliferacyjnych oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU) oraz interferon.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 15 badań obserwacyjnych oraz 2 badania randomizowane dotyczących terapii chorób zakwalifikowanych do ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami za pomocą anagrelidu.

Badania randomizowane

Harrison 2005

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wieloośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1, trwającym od 20 sierpnia 1997 do 15 sierpnia 2002, porównywano stosowanie anagrelidu z hydroksymocznikiem u pacjentów z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym ryzykiem incydentów naczyniowych (w oparciu o wiek, liczbę płytek lub naczyniowo-sercowe czynniki ryzyka).

Do badania zaklasyfikowano 815 pacjentów z czego randomizacji poddano 809 pacjentów. Powodem wykluczenia sześciu pacjentów była zła diagnoza. Z grupy randomizowanych pacjentów, 404 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej niską dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) i hydroksymocznik, a 405 do grupy przyjmującej niską dawkę ASA i anagrelid. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6, z czego u 4 powodem była emigracja.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako aktuarialne ryzyko zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielofibrozy, ostrej białaczki szpikowej, mielodysplazji i czerwienicy prawdziwej.

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego (tzn. niekorzystnych zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych) (OR=1,57; 95% CI:1,04; 2,37, p=0.03). Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI:12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% (95% CI: 7-14) przy medianie obserwacji równej 39 miesięcy.

Gissliner 2013

W badaniu trwającym od października 2002 do stycznia 2006, wzięło udział 259 pacjentów zdiagnozowanych w oparciu o kryteria WHO-ET – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Mediana czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii wyniosła 25 dni (zakres 0-3137). Pięciu pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu przed rozpoczęciem terapii, a jeden pacjent został wykluczony po stwierdzeniu translokacji BCR-ABL. Analiza ITT objęła w sumie 253 pacjentów.

Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu, 96 zrezygnowało z terapii (49 w grupie anagrelidu i 47 w grupie hydroksymocznika) w trakcie okresu obserwacji wynoszącego do 9 lat. W grupie anagrelidu, 19 pacjentów (15,6%) i 11 pacjentów w grupie hydroksymocznika (8,4%) przerwało badanie przed upływem jednego roku (p=0,08).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi lekami w odniesieniu do obniżania poziomu płytek. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie częstości występowania poważnych i lżejszych incydentów związanych z PT: HR=1,19 (95% CI: 0,61-2,30) po 6 miesiącach; HR=1,03 (95% CI: 0,57-1,81) po 12 miesiącach i HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,46) po 36 miesiącach badania. Po 6 latach, w grupie przyjmującej anagrelid, 63,9% pacjentów było wolnych od incydentów zakrzepowych lub krwawień związanych z PT w porównaniu do 67,4% pacjentów w grupie przyjmujących hydroksymocznik; brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,50). Zaobserwowano nieznacznie więcej poważnych (5 vs. 2) i lżejszych (18 vs. 15) incydentów krwawienia w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid. W sumie, u 32 pacjentów zaobserwowano co najmniej jeden incydent krwawienia (4 z nich miało wielokrotne incydenty) – spośród nich, 19 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 13 hydroksymocznik. Spośród 19 pacjentów z incydentami krwawienia przyjmujących anagrelid, 9 przyjmowało dodatkowo ASA, natomiast w grupie hydroksymocznika tylko 3 spośród 13 przyjmowało ASA.

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań, w kierunku wykrycia mielofibrozy.

W badaniu Kim 2011 sprawdzano wpływ działań niepożądanych dotyczących nerek podczas leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu (ANA). Interwencję kontrolną stanowiło leczenie hydroksymocznikiem (HU) lub upuszczanie krwi. Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych ANA wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu wynosiło 3.89 [C.I.: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu do wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesiąca od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła hiperpotasemiczna kwasica kanalików nerkowych

### **Skuteczność praktyczna**

W kilkunastu (15) badaniach obserwacyjnych wykazano skuteczność anagrelidu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-4), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami wyniosły odpowiednio 447 275,75 PLN w 2012 roku i 389 268.88 PLN w okresie sty-lip 2013 roku.

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający Anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1577,53 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań. Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych.

#### Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje (pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja], negatywna NHS 2005, pozytywna NHS 2005 [Szkocja]) z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniach ICD 10:D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami.

Rekomendacja HAS 2005 (Francja) zaleca refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Wysokie ryzyko jest definiowane jako:

- Wiek >60 lat;
- Liczba płytek krwi >1 000 000/ $\mu$ l;
- Historia epizodów zakrzepowo-krwotocznych.

Zaproponowany poziom refundacji: 100%.

Rekomendacja została utrzymana w decyzji wydanej w 2011.

Negatywna rekomendacja refundacyjna SMC 2005 (Szkocja) wskazywała na brak efektywności kosztowej anagrelidu. Wnioskodawca odwołał się od tej decyzji. Ponowna ocena refundacyjna była pozytywna i ostateczna rekomendacja zaleca stosowanie anagrelidu w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-17/2013, Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10:D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.