



Opinia Rady Przejrzystości

nr 328/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne cyklofosfamid oraz azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu choroby śródmiąższowe płuc.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną metotreksat w zakresie wskazań do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu choroby śródmiąższowe płuc.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe oraz praktyka kliniczna uzasadniają stosowanie substancji czynnej cyklofosfamid oraz azatiopryna we wskazaniu choroby śródmiąższowe płuc; należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane cyklofosfamidu. Stosowanie ich w tym wskazaniu jest zgodne z aktualną wiedzą i praktyką lekarską.

Brak wystarczających dowodów naukowych na stosowanie substancji czynnej metotreksat w chorobach śródmiąższowych płuc.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 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.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne: **azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat**, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna; wymienione w załączniku A1e. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych



specjalnego przeznaczenia tyfoidowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
162		Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
163		Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
164	Azathioprim	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist po 25 szt.), 5909990144211	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist po 25 szt.), 5909990277810	40.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne -	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
311	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
717		Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
718		Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
719	Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990463924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
720		Traxan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl. (but.), 5909990111619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
721		Traxan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj. po 100 szt.) 5909990730346	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia

25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób charakteryzujących się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej.

Częstość występowania śródmiąższowych chorób płuc w populacji ogólnej jest szacowana na 6-14,6 przypadków/100 000 mieszkańców i wzrasta znacząco z wiekiem.

W grupie osób z chorobami śródmiąższowymi występują różnorodne objawy i różny jest też przebieg kliniczny. Niektóre choroby, np. alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, złuszczone zapalenie pęcherzyków płucnych czy organizujące się zapalenie płuc, mogą ustępować samoistnie. Wiele chorób śródmiąższowych ma – mimo stosowanego leczenia – postępujący przebieg i może doprowadzić do zgonu. Do rzadziej rokujących chorób śródmiąższowych płuc należą: ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, samoistne włóknienie płuc, histiocytoza, limfangioleiomiomatoza, amyloidoza. Najgorzej rokuje zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc, równoznaczne z samoistnym włóknieniem płuc – czas przeżycia chorych różni się zależnie od rodzaju zmian histologicznych.

W grupie samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc najczęściej występuje samoistne włóknienie płuc (40-70% przypadków). Ocenia się, że w samoistnym włóknieniu płuc 3-letnia śmiertelność wynosi 50%, a 5-letnia 80%. Zmniejszenie nasilonej pojemności życiowej (FVC) o ponad 10% w ciągu roku traktuje się jako wyznacznik złego rokowania.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azatiopryna

kod ATC: L04AX01;

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne – inne;

Mechanizm działania: zmniejszenie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup -SH przez alkilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero w tygodniach lub miesiącach leczenia.

Produkt leczniczy Azathiopryna /IS został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 08.11.1974.

Produkt leczniczy Imuran został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 27.01.1993.

Cyklofosfamid

kod ATC: L01AA01;

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki, Leki alkilujące, Analog iperytu azotowego;

Mechanizm działania: cytostatyk o działaniu alkilującym z grupy oksazafosforyn, chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Produkt leczniczy Endoxan został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 01.09.1993.

Metotreksat

kod ATC: L04AX03.

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki immunosupresyjne;



Mechanizm działania: cytostatyk z grupy antymetabolitów, antagonistą kwasu foliowego, inhibitor reduktazy dihydrofolianowej – enzymu katalizującego przejście dihydrofolianu w biologicznie czynny kwas tetrahydrofoliowy. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, tj.: komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówkę jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego.

Mechanizm działania w RZS nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczykowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych, postaci łuszczycy.

Produkt leczniczy Methotrexat-EBewe został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 10.11.1999.

Produkt leczniczy Trexan został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 03.09.2009.

Alternatywne technologie medyczne

Za lek pierwszego wyboru w śródmiąższowych zapaleniach płuc uważa się kortykosteroidy. Oprócz tego stosowane są mykofenolan mofetylu oraz leki biologiczne, jak: rytuksymab, abatacept i tocilizumab. Za najbliższy komparator dla rozpatrywanych technologii medycznych można uznać lek immunosupresyjny mykofenolan mofetylu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest stosowany w śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z twardziną układową (SSc-ILD) od ponad 15 lat. Pierwsze dane o jego skuteczności pochodzą z 1993 r., kiedy ukazała się publikacja stwierdzająca, że cyklofosfamid poprawia bądź stabilizuje funkcjonowanie płuc u 93% pacjentów z SSc-ILD w 6 miesiącu leczenia. Następnie skuteczność rocznej terapii cyklofosfamidem pod względem wyników tomografii komputerowej klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) oraz badań czynnościowych płuc (PFT) wykazały badania retrospektywne. W 2000 r., ukazała się publikacja White et al. zawierająca analizę danych 103 pacjentów z SSc, w tym 69 z zapaleniem pęcherzyków płucnych. Chorzy przyjmujący cyklofosfamid wykazywali lepsze wyniki odnośnie natężonej pojemności życiowej (FVC) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO). Również odsetek przetrwałych był wyższy w grupie chorych leczonych.

Skuteczność cyklofosfamidu w leczeniu SSc-ILD miały potwierdzić dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne – Scleroderma Lung Study (SLS I, N=158) oraz Fibrosing Alveolitis In Scleroderma Trial (FAST, N=45). Wykazano w nich poprawę po roku leczenia na korzyść cyklofosfamidu w FVC (w badaniu SLS I średnia bezwzględna różnica w skorygowanej FVC po upływie 12 miesięcy terapii pomiędzy grupą CYC i grupą placebo wynosiła 2,53% (95% CI 0,28-4,79%), wskazując na istotną statystycznie korzyść ze stosowania cyklofosfamidu ($p < 0,03$), natomiast w badaniu FAST różnica w FVC w tym samym okresie obserwacji wyniosła 4,2% (95% CI 0,57-8,95%, $p = 0,08$) - wynik jest nieistotny statystycznie oraz całkowitej pojemności płuc, ale nie w DLCO. Cyklofosfamid przyczynił się także do złagodzenia problemów z oddychaniem i poprawił jakość życia chorych. Tym niemniej po dwóch latach stosowania terapii utrzymujące się różnice pomiędzy grupami były niewielkie, zwłaszcza w wynikach badań czynnościowych płuc. Podsumowując, stwierdzono, że badania randomizowane nie potwierdziły jakoby cyklofosfamid przynosił korzyść istotną klinicznie w leczeniu SSc-ILD (za istotną klinicznie uważa się zmianę FVC lub DLCO o $\geq 10\%$ w wartościach bezwzględnych).

W kolejnym, prospektywnym badaniu randomizowanym niezaślepionym (Nadashkevich 2006) 30 pacjentów z SSc otrzymywało doustny cyklofosfamid a 30 doustną azatioprynę przez okres 18 miesięcy. Na koniec okresu obserwacji zaobserwowano poprawę w ocenie zmian skórnych w skali wg Rodhana (Rodhan skin score) oraz częstotliwości objawu Raynaud'a, ale nie w FVC oraz DLCO. W grupie leczonej azatiopryną FVC oraz DLCO uległy pogorszeniu.

Oby uzyskać bardziej precyzyjne oszacowanie efektu leczniczego cyklofosfamidu w SSc-ILD dostępne dane na jego skuteczność w tym wskazaniu poddawano metaanalizie/analizie łącznej w licznych



opracowaniach wtórnych. Metaanaliza badań SLS I oraz FAST wykazała, że średnia różnica w FVC pomiędzy grupą badaną a kontrolną po roku leczenia wynosiła 3,30% (95% CI 0,06-6,54; $p=0,05$) – wynik na granicy istotności statystycznej. Różnice w DLCO oraz całkowitej pojemności płuc nie były istotne statystycznie. Istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych stwierdzono w grupie cyklofosfamidu niż w grupie placebo, dotyczy to: hematurii (krwiomoczu) (OR=2,04; 95% CI 0,72-5,84), infekcji dróg oddechowych (OR=1,69; 95% CI 0,54-5,29) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,31; 95% CI 0,75-2,27).

Zgodnie z wynikami metaanalizy 3 przywołanych powyżej badań RCT (SLS I, FAST oraz Nadashkevich 2006), średnia różnica w FVC w 12 miesiącu terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną wykazała pozytywny trend przemawiający za stosowaniem cyklofosfamidu (MD=4,15%), ale wynik jest nieistotny statystycznie (95% CI -0,51-8,80). Średnia różnica w DLCO faworyzowała grupę kontrolną (MD= -1,41%), przy czym wynik jest również nieistotny statystycznie (95% CI -7,63-4,82).

Z kolei analiza zidentyfikowanych badań obserwacyjnych wykazała istotną statystycznie korzyść ze stosowania cyklofosfamidu pod względem zarówno FVC jak i DLCO w 12 miesiącu terapii; średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio 4,73% (95% CI 0,74-8,73) dla FVC oraz 7,48% (95% CI 3,64-11,32) dla DLCO. Analiza łączna badań RCT oraz badań obserwacyjnych również sugeruje, że zarówno FVC jak i DLCO uległy poprawie w grupie leczonej, ale wynik dla DLCO nie jest istotny statystycznie: 2,83% (95% CI 0,35-5,31) oraz 4,56% (95% CI -0,21-9,33).

Podsumowując, można stwierdzić (rekomendacja grupy EUSTAR), że ze względu na wysokiej jakości badania RCT (SLS I oraz FAST) wskazujące na korzyść ze stosowania cyklofosfamidu u pacjentów z ILD, cyklofosfamid powinien być stosowany z ostrzeżeniem o jego toksyczności. Należy przy tym mieć na uwadze, że korzyść ze stosowania leku nie jest klinicznie istotna, brak jednak w rozpatrywanym wskazaniu terapii o udowodnionej skuteczności. Cyklofosfamid może być podawany doustnie lub dożylnie, ale ze względu na obniżoną toksyczność preferowane jest pulsacyjne podawanie dożylne. Nie ma zgodności między ekspertami co do rekomendowanej dawki każdego z pulsacyjnych podań (od 0,5 do 2 g*m⁻²). Nie ma też zgodności co do zalecanego czasu trwania terapii (ogólnie przyjmuje się 6-18 miesięcy).

Azatiopryna

Niewiele jest dostępnych danych dotyczących stosowania azatiopryny w SSc-ILD. Jedno badanie z 1979 r. na 19 pacjentach z SSc sugeruje, że azatiopryna może zahamować rozwój choroby [u 16 z 19 pacjentów nie stwierdzono postępu choroby przy średnim czasie leczenia wynoszącym 47 miesięcy (zakres 6-114)].

Azatioprynę (AZA) porównywano z cyklofosfamidem w badaniu RCT, które w 18-miesięcznym okresie obserwacji wykazało istotne statystyczne pogorszenie zarówno pojemności dyfuzyjnej płuc (-11,6, $p<0,001$) jak i nateżonej pojemności życiowej (-11,1, $p<0,001$) u pacjentów z SSc-ILD stosujących AZA, ale już nie u stosujących CYC (Nadashkevich 2006).

Z tych względów azatiopryna nie może być rekomendowana jako leczenie wprowadzające u pacjentów z SSc-ILD. Istnieją jednak dane sugerujące zasadność jej stosowania jako terapii podtrzymującej po dożylnym cyklofosfamidzie. Retrospektywne badanie z udziałem 27 pacjentów wykazało poprawę bądź stabilizację funkcjonowania płuc u pacjentów przyjmujących cyklofosfamid porazowy pulsacyjnie raz w miesiącu przez 6 miesięcy, a następnie azatioprynę przez 18 miesięcy. Podobny wynik uzyskano w prospektywnym badaniu niezaślepionym, w którym 13 pacjentów przyjmowało dożylny cyklofosfamid przez okres 1 roku, a następnie azatioprynę przez kolejny rok.

Na podstawie wyników badania IFIGENIA, trójtęteria: prednizolon (od 0,5 mg/dzień do 10–20 mg/dzień) + azatiopryna (2 mg/kg, max. 150 mg/dzień) + N-acetylcysteina (NAC, 600 mg 3 razy dziennie) była rekomendowana u osób z idiopatycznym włóknieniem płuc, które wykazało znacznie lepszy efekt leczniczy niż w przypadku stosowania samego prednizolonu z azatiopryną. Następnie rekomendacja ta została pilnie odwołana ze względu na przebieg badania PANTHER, zgodnie z którym trójtęteria prednizolon, azatiopryna, N-acetylcysteina wiąże się z wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz hospitalizacji niż to ma miejsce przy stosowaniu placebo. Znało to swoje odzwierciedlenie w rekomendacji NICE z 2013 r., zgodnie z którą w idiopatycznym włóknieniu płuc azatiopryna nie jest zalecana.



Metotreksat

Zgodnie z wynikami najaktualniejszego opracowania wtórnego z 2013 r., zastosowanie metotreksatu w SSC badano w dwóch badaniach RCT. W badaniach tych wykazano korzystny wpływ terapii na zmiany skórne, ale nie na funkcje płuc. Na tej podstawie stwierdza się, że metotreksat może być rekomendowany w chorobie układowej w leczeniu zmian skórnych, ale nie w związku z powikłaniami płucnymi.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w opracowaniu AOTM Nr: AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych” wydatki NFZ na refundację każdej z tych substancji czynnych we wszystkich, szerokich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. będą zmierzały się w przedziale 9-11 mln zł miesięcznie. Udział w tych wydatkach śródmiąższowych zapaleń płuc jest zapewne niewielki ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

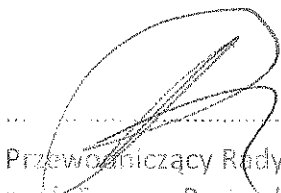
Odniesiono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rozpatrywanych substancji czynnych w rozważanym wskazaniu. Z rekomendacji wynika, że azatiopryna oraz cyklofosfamid mogą być stosowane w śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z chorobami tkanki łącznej oraz zapaleniem wielo- lub skórno-mięśniowym, a cyklofosfamid również u chorych z twardziną układową. Azatiopryna oraz cyklofosfamid w skojarzeniu z kortykosteroidami nie są zalecane w przypadkach idiopatycznego włóknienia płuc. W rekomendacjach brak jest odniesień do stosowania metotreksatu.

Nie odnotowano odnośnych rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.


Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 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.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-36/2013, Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc. 28. 1.2013 r.

Inne wykorzystywane źródła danych, do których wskazanych w ww. raporcie:

- 1. Nie dotyczy.