



Opinia Rady Przejrzystości

nr 28/2014 z dnia 20 stycznia 2014 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 uważa za zasadne dalsze finansowanie 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 w leczeniu sarkoidozy i ziarniniakowych zapaleń płuc.

Uzasadnienie

Azatiopryna, metotreksat i cyklofosfamid należą do leków standardowo stosowanych w praktyce klinicznej w wymienionych wskazaniach w przypadku: braku skuteczności glikokortykosteroidów, jak również w celu zmniejszenia ich dawki oraz uzyskania lepszego efektu klinicznego czy utrzymania dotychczasowego efektu leczniczego.

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 **azathioprinum, cyclophosphamidum, methotrexatum** 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 azathioprinum, cyclophosphamidum, methotrexatum, wymienione w załączniku A1a. „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 żywieniowego 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	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211		
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
311	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
717	Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
718		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		
719		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		
720		Trexan, tabl. , 2,5 mg, 100 tabl. (but.), 5909990111619		
721		Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. (1 poj.po100 szt), 5909990730346		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

Ziarniniakowe choroby płuc są grupą chorób o różnicowanej etiologii i przebiegu klinicznym, których wspólną cechą jest powodowanie zmian ziarniniakowych w obrębie płuc. Ziarniniaki są jednymi z najczęściej spotykanych nieprawidłowości w patologii płucnej i często stanowią wyzwanie diagnostyczne. Terminem ziarniniak określa się grudkową agregację jednojądrzastych komórek odpornościowych (makrofagów), otoczonych obrzeżem limfocytów. Ziarniniaki w swojej budowie mogą również zawierać inne komórki należące do układu odpornościowego, a także macierzy pozakomórkowej, takie jak: neutrofile, eozynofile, komórki olbrzymie wielojądrowe, komórki fibroblastów i kolagenu. Dodatkowe komórki mogą stanowić wskazówkę do zidentyfikowania przyczyny powstania ziarniny w płucach. Powstanie ziarniaków jest wynikiem miejscowej reakcji mięszu płuc na trudny do degradacji antygen. Wyróżnia się 2 formy ziarniaków: sarkoidalne (gruźliczopodobne) i zapalne.

Ziarniaki sarkoidalne zbudowane są z makrofagów, komórek nabłonkowych, mogą zawierać komórki olbrzymie i limfocyty. Występują jako dobrze uformowane guzki o wyraźnych zarysach lub zbudowane z luźno leżących skupień komórek. Mogą się zlewać ze sobą, tworząc większe struktury guzkowe (od kilku do kilkunastu centymetrów). Na ogół otoczone są pierścieniem z komórek zapalnych limfoidalnych. Mogą ulegać włóknieniu, szklwieniu lub martwicy. Przyczyny występowania ziarniaków sarkoidalnych w płucach: sarkoidoza, gruźlica, mikobakterioza, grzybice płuc, pylice płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP), hipogammaglobulinemia, odczyn sarkoidalny w nowotworach, reakcja na ciało obce, choroby limfoproliferacyjne.

Ziarniaki zapalne zbudowane są z małych skupisk komórek zapalnych, głównie granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych, otoczonych fibroblastami, makrofagami i komórkami olbrzymimi.

Przyczyny występowania ziarniaków zapalnych w płucach: ziarniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera), zespół Churga i Strauss, histiocytoza z komórek Langerhansa.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azathioprinum

Wskazanie zarejestrowane:

- w chorobach o podłożu autoimmunologicznym;
- po przeszczepieniu narządów;
- ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe;
- autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby;
- pęcherzyca zwykła;
- guzkowe zapalenie tętnic;
- autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna;
- przewlekła samoistna plamica małopłytkowa oporna na leczenie.

Cyclophosphamidum

Wskazanie zarejestrowane:

- ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa;
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi;
- rak jajnika;
- rak piersi;
- drobnokomórkowy rak płuc;
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały);
- mięsak Ewinga;
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci;
- kostniakomięsak;
- ziarniniak Wegenera;

Jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia plastyczna;
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfo blastyczna;
- przewlekła białaczka szpikowa.

Methotrexatum

Wskazanie zarejestrowane:

- najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy popolitej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów;
- choroby autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów;
- skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego;
- czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów;
- ciężkie postaci łuszczycy zwykłej, zwłaszcza postać plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające;
- ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów.

Alternatywne technologie medyczne

Za lek pierwszego wyboru w ziarniniakowych chorobach 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

Do analizy klinicznej włączono 4 publikacje (*Pagnoux 2008, Ribi 2008, Metzler 2007, Paramothayan 2006*).

Pagnoux 2008

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Cel: porównanie azatiopryny i metotreksatu w odniesieniu do podtrzymania remisji ziarniniaka Wegenera (WG) i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych. Obecnie standardem terapii, której celem jest indukcja remisji WG i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych są kortykosteroidy i cyklofosfamid. Z kolei w celu podtrzymania remisji WG stosuje się mniej toksyczne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna i metotreksat.

Wyniki: do badania włączono 159 chorych, spośród nich u 126 (79%) obserwowano remisję. Do każdej z dwóch analizowanych grup przydzielono po 63 pacjentów. Średni czas trwania leczenia wyniósł 29 ± 13 miesięcy.

Działania niepożądane (DN) wystąpiły u 29 pacjentów leczonych azatiopryną i 35 metotreksatem ($p=0,29$); DN w stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały u 5 chorych w grupie azatiopryny i 11 pacjentów w grupie metotreksatu ($p=0,11$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (DN wymagające przerwania leczenia) osiągnięto u 7 chorych otrzymujących azatioprynę w porównaniu z 12 pacjentami z grupy metotreksatu [HR= 1,65 (95%CI: 0,65; 4,18, $p=0,29$)]. Wystąpił jeden przypadek zgonu w grupie leczonych metotreksatem. Dwudziestu trzech pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę i 21 pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat miało nawrót choroby ($p=0,71$) – 73% spośród tych pacjentów miało nawrót choroby po odstawieniu badanego leku.

Wnioski: uzyskane wyniki nie potwierdzają hipotezy, że metotreksat jest bezpieczniejszy niż azatiopryna. Oba leki wydają się wykazywać podobną skuteczności w utrzymywaniu remisji ziarniniaka Wegenera i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych po początkowo uzyskanej remisji kortykosteroidami i cyklofosfamidem.

Ribi 2008

Cel: ocena skuteczność kortykosteroidów (corticosteroids, CS) w monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zespołem Churga-Strauss (Churg-Strauss syndrome, CSS) bez negatywnego czynnika rokowniczego, określonego przez FFS oraz ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnie azatiopryny (AZA) w porównaniu z dożylnym wlewem cyklofosfamidu (CYC) jako leczenie uzupełniające w przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia lub nawrotu po immunosupresji.

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia.

Wyniki: okres obserwacji wyniósł $SD=56,2 \pm 31,7$ miesięcy. Spośród 72 badanych pacjentów, u 93% osiągnięto remisję po terapii CS w monoterapii, u 35% nastąpił nawrót, głównie w pierwszym roku leczenia. Spośród 19 pacjentów randomizowanych do dodatkowej immunosupresji z powodu niepowodzenia leczenia lub nawrotu choroby, u 5 z 10 leczonych AZA oraz u 7 z 9 leczonych CYC osiągnięto remisję, jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie. Wskaźniki przeżycia badanej populacji w 1 i 5 roku trwania terapii wyniosły odpowiednio 100% i 97%.

Wnioski: po terapii pierwszego rzutu (monoterapia CS) remisję osiągnięto u większości pacjentów, jednakże nawroty były powszechne, jedna trzecia z nich wymagała zastosowania dodatkowej terapii immunosupresyjnej. CYC lub AZA okazały się dość skuteczne w leczeniu odpornej postaci lub nawrotów CSS.

Metzler 2007

Cel: ocena skuteczności metotreksatu (MTX) i leflunomidu (LEF) w utrzymaniu remisji ziarniniaka Wegenera (WG, Wegener's granulomatosis). Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że MTX i leflunomid są skuteczne w utrzymaniu remisji WG, natomiast dane z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Wyniki: do badania włączono 54 pacjentów, 26 do grupy LEF, 28 do grupy MTX. W grupie przyjmującej LEF u 6 pacjentów zaobserwowano nawrót choroby po 7 (mediana) miesiącach. W grupie przyjmującej MTX zaobserwowano 13 nawrotów, które wystąpiły w 6 miesiącu. Spośród 13 nawrotów 7 było poważnych, w tym: szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (n= 4), krwotok z płuc (n= 2), mózgowy ziarniniak (n= 1). Zaobserwowano istotną statystycznie (IS) większą częstość występowania poważnych nawrotów w grupie przyjmującej MTX (p= 0,037), które doprowadziły do przedwczesnego zakończenia badania. W grupie przyjmującej LEF 4 pacjentów wycofano z powodu: nadciśnienia (n= 2), neuropatii obwodowej (n= 1) i leukopenii (n= 1).

Wnioski: LEF w dawce 30 mg / dzień, wydaje się być skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotów WG, jednakże wiąże się to ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Paramothayan 2006

Cel: ocena skuteczności leków immunosupresyjnych oraz cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc.

Do przeglądu włączano jakiegokolwiek z następujących leków podawanych doustnie lub pozajelitowo: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, hydroksychlorochina, chlorambucyl, cyklofosfamid i pentoksyfilina oraz leki anty TNF alfa i talidomid. Do grupy kontrolnej włączano placebo / brak leczenia lub leczenie kortykosteroidami. Do kwietnia 2006 roku przeszukano następujące medyczne bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL.

Wyniki: ostatecznie do przeglądu włączono 5 badań z randomizacją, porównujących metotreksat, chlorochinę, cyklosporynę A i pentoksyfilinę. Wyniki dotyczące czynności płuc, zmian w RTG były w dużym stopniu niejednoznaczne. Obserwowane działania niepożądane były związane z metotreksatem, cyklosporyną A, chlorochiną i pentoksyfiliną. W przypadku dwóch badań z użyciem metotreksatu i pentoksyfiliny nie było potrzeby stosowania terapii steroidami.

Wnioski: ilości danych uzasadniających stosowanie leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc jest ograniczona. Działania niepożądane związane z niektórymi terapiami były ciężkie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w opracowaniu 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 zawierały się w przedziale **9-11 mln zł miesięcznie**. Udział w tych wydatkach ziarniniakowych chorób płuc jest zapewne niewielki ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rozpatrywanych substancji czynnych w rozważanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders 2013

Wskazaniem do stosowania metotreksatu w sarkoidozie jest: w II linii leczenia - w przypadkach opornych na leczenie steroidami, w przypadkach występowania działań niepożądanych (DN) zazwyczaj powiązanych ze stosowaniem steroidów, czy jako lek oszczędzający steroidy; w I linii leczenia - w połączeniu ze steroidami lub w wyjątkowych sytuacjach jako monoterapia.

Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej PAN 2011

Azatioprynę można stosować sporadycznie w leczeniu zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP).

Cyklofosfamid stanowi uzupełnienie dla leczenia glikokortykosteroidami w leczeniu sarkoidozy, a także ziarniaków Wegenera.

Metotreksat wraz z glikokortykosteroidami stosowany jest w leczeniu sarkoidozy i ziarniaków Wegenera. Ponadto metotreksat stosuje się w leczeniu płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa i w profilaktyce histiocytozy.

University Hospital Virgen del Rocio, Hiszpania 2011

U pacjentów z przewlekłą sarkoidozą płucną, u których leczenie kortykosteroidami jest niewystarczające lub niezalecane, wskazane jest stosowanie leczenia metotreksatem lub azatiopryną. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie wątroby, krwi oraz testy kreatyniny. Cyklofosfamid można stosować w leczeniu sarkoidozy płucnej, jednak ze względu na występowanie DN nie jest on powszechnie stosowany.

University of Cincinnati Medical Center, Cleveland Clinic Foundation, Medical University of South Carolina 2011

Przegląd zaleca stosowanie azatiopryny i metotreksatu w leczeniu sarkoidozy płucnej w przypadkach opornych na leczenie steroidami.

Foundation for Sarcoidosis Research 2010

Metotreksat jest najpowszechniej stosowanym lekiem oszczędzającym steroidy w terapii sarkoidozy, azatiopryna wykazała porównywalną skuteczność, jednak istnieje zbyt mało badań by potwierdzić tę tezę. Cyklofosfamid ze względu na swoją toksyczność powinien być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia azatiopryną i metotreksatem przy zaawansowanej chorobie.

British Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Irish Thoracic Society 2008

Azatiopryna – przypadki skuteczności leczenia limfocytarnego śródmiąższowego zapalenie płuc za pomocą azatiopryny są bardzo rzadkie. Dowody naukowe oparte o badanie serii przypadków wskazują na skuteczność azatiopryny, jednak często bardzo ograniczoną w leczeniu sarkoidozy.

Metotreksat – u chorych na limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc w sporadycznych przypadkach odnotowywano odpowiedź na leczenie metotreksatem. Leki immunosupresyjne lub przeciwzapalne w leczeniu sarkoidozy powinny być stosowane w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów lub występowaniem za ich sprawą DN. Metotreksat w takim przypadku powinien być lekiem pierwszego wyboru.

Cyklofosfamid – w nielicznych przypadkach limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc stosuje się cyklofosfamid, jako uzupełnienie leczenia kortykosteroidami. Cyklofosfamid okazywał się skuteczny w pojedynczych przypadkach leczenia sarkoidozy przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki steroidów. Zaleca się stosowanie cyklofosfamidu jako I linia leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera).

McGill University Health Centre, Montreal, Northwestern University USA 2008

Leczeniem z wyboru ziarniaków Wegenera terapią standardową w przypadku indukcji remisji jest terapia skojarzona kortykosteroidów z przyjmowanym doustnie cyklofosfamidem (1-2 mg/kg/dobę). Jednak dane naukowe jasno wskazują na wzrost złośliwości przy ziarniakach Wegenera, co przekłada się na potrzebę znalezienia odpowiedniej, mniej toksycznej alternatywy. Zarówno metotreksat i azatiopryna stosowane są jako leki oszczędzające steroidy w terapii ziarniaka Wegenera

American Thoracic Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, European Respiratory Society 1999

Leczenie sarkoidozy za pomocą leków cytotoksycznych jest skuteczne u wyselekcjonowanych pacjentów. Brak jest jednak dowodów naukowych wskazujących w jakich sytuacjach zalecane jest ich stosowanie. Preferowanymi cytotoksykami są metotreksat i azatiopryna, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie w przypadku wystąpienia oporności.

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-RK-434-19/2013, „Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc”, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.