



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 118/2018 z dnia 28 maja 2018 roku

w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia

Odnośząc się do zlecenia Ministra Zdrowia przekazanego pismami wymienionymi w „Przedmiocie zlecenia” poniżej, Rada przedstawia dane do rankingu – dotyczące produktów leczniczych, w populacji osób powyżej 75 roku życia, wymienionych w tabeli poniżej.

Problem zdrowotny	Produktu lecznicze	Punktacja członków Rady		
		A	B	C
Rak prostaty	Goserelinum 3,6 mg, implant w amp.-strz.	0,7	0,8	0,04
	Goserelinum 10,8 mg, implant w amp.-strz.	0,7	0,8	0,05
	Leuprorelinum 3,6 mg, implant	0,7	0,8	0,06
	Leuprorelinum 5 mg, implant	0,7	0,8	0,05
	Leuprorelinum 3,75 mg, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,21
	Leuprorelinum 11,25 mg, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,17
	Leuprorelinum 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,11
	Leuprorelinum 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,06
	Leuprorelinum 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,05
	Triptorelinum 3,75 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,14
	Triptorelinum 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	0,7	0,8	0,06
SM	Oxybutyninum 5 mg, tabl.	0,7	0,2	0,06
	Tizanidinum 6 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,7	0,2	0,14
	Tizanidinum 4 mg, tabl.	0,7	0,2	0,11
Dna moczanowa	Allopurinolum 100 mg, tabl.	0,6	1,0	0,04
	Allopurinolum 300 mg, tabl.	0,6	1,0	0,04
Choroba nowotworowa z zajęciem kości	Acidum zoledronicum 4 mg/5 ml mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	0,7	0,8	0,08
	Acidum zoledronicum 4 mg/100 ml mg, roztwór do infuzji	0,7	0,8	0,18



Padaczka i padaczka lekooporna	Clonazepamum 0,5 mg, tabl.	0,7	0,2	0,19	
	Clonazepamum 2 mg, tabl.	0,7	0,2	0,09	
	Lamotryginum 25 mg, tabl.	0,7	0,8	0,16	
	Lamotryginum 50 mg, tabl.	0,7	0,8	0,12	
	Lamotryginum 100 mg, tabl.	0,7	0,8	0,11	
Schizofrenia	Olanzapinum 7,5 mg, kaps. twarde	0,7	0,6	0,06	
	Olanzapinum 5 mg, tabl.	0,7	0,6	0,05	
	Olanzapinum 10 mg, tabl.	0,7	0,6	0,05	
	Olanzapinum 15 mg, tabl.	0,7	0,6	0,04	
	Olanzapinum 20 mg, tabl.	0,7	0,6	0,05	
	Olanzapinum 5 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,6	0,05	
	Olanzapinum 10 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,6	0,05	
	Olanzapinum 15 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,6	0,05	
	Olanzapinum 20 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,6	0,05	
	Quetiapinum 25 mg, tabl.	0,7	0,7	0,11	
	Quetiapinum 100 mg, tabl.	0,7	0,7	0,05	
	Quetiapinum 150 mg, tabl.	0,7	0,7	0,07	
	Quetiapinum 200 mg, tabl.	0,7	0,7	0,05	
	Quetiapinum 300 mg, tabl.	0,7	0,7	0,05	
	Quetiapinum 50 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu	0,7	0,7	0,06	
	Quetiapinum 150 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu	0,7	0,7	0,05	
	Quetiapinum 200 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu	0,7	0,7	0,05	
	Quetiapinum 300 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu	0,7	0,7	0,05	
	Quetiapinum 400 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu	0,7	0,7	0,05	
	Risperidonum 1 mg/ml mg, roztwór doustny	0,7	0,5	0,05	
	Risperidonum 1 mg, tabl.	0,7	0,5	0,06	
	Risperidonum 2 mg, tabl.	0,7	0,5	0,05	
	Risperidonum 3 mg, tabl.	0,7	0,5	0,05	
	Risperidonum 4 mg, tabl.	0,7	0,5	0,05	
	Risperidonum 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,5	0,06	
	Risperidonum 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,5	0,05	
	Risperidonum 3 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,5	0,05	
	Risperidonum 4 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	0,7	0,5	0,05	
	Depresja	Chlorprothixenum 15 mg, tabl.	0,7	0,1	0,16
		Chlorprothixenum 50 mg, tabl.	0,7	0,1	0,08
Flupentixolum 0,5 mg, tabl.		0,7	0,1	0,15	
Flupentixolum 3 mg, tabl.		0,7	0,1	0,07	
Łuszczycza	Calcipotriolum + Betamethasonum (0,05 mg +0,5 mg)/g mg, żel	0,3	0,6	0,07	

Ból neuropatyczny	Amitriptylinum 10 mg, tabl.	0,8	0,1	0,07
	Amitriptylinum 25 mg, tabl.	0,8	0,1	0,06
Migotanie przedsionków	Amiodaronum 200 mg, tabl.	0,8	0,7	0,06
	Digoxinum 0,1 mg, tabl.	0,8	0,4	0,05
	Digoxinum 0,25 mg, tabl.	0,8	0,4	0,05
	Metildigoxinum 0,1 mg, tabl.	0,8	0,1	0,06
	Propafenonum 150 mg, tabl.	0,8	0,6	0,07
Nadciśnienie tętnicze	Diltiazemum 60 mg, tabl.	0,8	0,4	0,05
	Diltiazemum 90 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	0,8	0,4	0,06
	Diltiazemum 120 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	0,8	0,4	0,05
	Diltiazemum 180 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	0,8	0,4	0,05
	Diltiazemum 240 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	0,8	0,4	0,05
	Furosemidum 40 mg, tabl.	0,8	0,3	0,05
	Nitrendipinum 10 mg, tabl.	0,8	0,8	0,05
	Nitrendipinum 20 mg, tabl.	0,8	0,8	0,05
	Verapamilum 40 mg, tabl.	0,8	0,5	0,08
	Verapamilum 80 mg, tabl.	0,8	0,5	0,07
	Verapamilum 120 mg, tabl.	0,8	0,5	0,06
Niewydolność kory nadnerczy	Fludrocortisonum 0,1 mg, tabl.	0,5	0,9	0,09
Nudności i wymioty w nowotworach	Dexamethasonum 0,5 mg, tabl.	0,8	0,9	0,09
	Dexamethasonum 1 mg, tabl.	0,8	0,9	0,09
	Dexamethasonum 4 mg, tabl.	0,8	0,9	0,09
	Dexamethasonum 8 mg, tabl.	0,8	0,9	0,09
	Dexamethasonum 20 mg, tabl.	0,8	0,9	0,09
Choroba zwyrodnieniowa stawów	Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas 6,43+2,63 mg/ml mg, zawiesina do wstrzykiwań	0,7	0,6	0,11
	Methylprednisolonum 4 mg, tabl.	0,7	0,3	0,11
	Methylprednisolonum 8 mg, tabl.	0,7	0,3	0,11
	Methylprednisolonum 16 mg, tabl.	0,7	0,3	0,11
	Methylprednisolonum 40 mg, zawiesina do wstrzykiwań	0,7	0,5	0,11
	Methylprednisolonum + Lidocainum 40+10 mg/ml mg, zawiesina do wstrzykiwań	0,7	0,5	0,11

Uzasadnienie

Rada odniosła się do następujących elementów oceny:

- A. znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów ustalone w oparciu o: fachową literaturę medyczną, dane o jednostce

chorobowej (obciążenie chorobą), częstość jej występowania oraz jej wpływ na stan zdrowia populacji i pojedynczych chorych;

- B. skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych oraz praktyki ich stosowania w warunkach Polskich;
- C. dostępności wskazanych terapii dla świadczeniobiorców w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków.

W pkt. C Rada korzystała ze wzoru (gdzie K - koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{min} – koszt minimalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{max} – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród wszystkich ocenianych leków):

$$Ocena = (K - K_{min}) / (K_{max} - K_{min})$$

W kategorii C, im niższa wartość rankingu, tym aktualna dostępność dla pacjenta jest większa. Rada dopuściła możliwość modyfikacji oceny w kryterium C biorąc pod uwagę sposób i czas podawania oraz bezwzględne wartości dopłaty przez świadczeniobiorcę, w przeliczeniu na dzienną dawkę dobową (DDD).

Wartości w kategorii A zostały uśrednione dla poszczególnych, dominujących w ocenie Rady, jednostek chorobowych, z uwzględnieniem ich względnego znaczenia. Wartości w kategorii B uzgodniono w trybie dyskusji i głosowania, na podstawie punktacji przydzielanej przez wszystkich członków Rady.

W kategorii 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, Rada uznaje za istotne znaczenie problemu klinicznego, jakim jest rak prostaty w grupie osób w wieku podeszłym oraz za dobrą skuteczność preparatów w tej grupie chorych. Rada zwraca uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, nagłej śmierci sercowej oraz udaru w związku ze stosowaniem agonistów GnRH u mężczyzn. Rada zwraca również uwagę na zasadność stosowania wszystkich postaci leku, będących przedmiotem jej obecnej oceny.

W kategorii 144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe – tizanidyna, Rada uznaje problem kliniczny, jakim jest stwardnienie rozsiane i jego powikłania za istotny również w populacji chorych powyżej 75 roku życia, jednocześnie uznając wysoką skuteczność wnioskowanej terapii. Rada z ostrożnością odnosi się do włączenia do programu grupy 144.0, ze względu na szereg interakcji i zagrożeń u osób starszych związanych z ChPL.

W grupie 145.0, Leki stosowane w leczeniu dny – allopuryinol, Rada uznaje za umiarkowanie istotne znaczenie problemu klinicznego, jakim jest dna moczanowa w grupie osób w wieku podeszłym oraz za dobrą skuteczność preparatów w tej grupie chorych. Wytyczne praktyki klinicznej jako lek I linii leczenia zmniejszający stężenie kwasu moczowego w surowicy zalecają

allopurynol. Biorąc pod uwagę ChPL, Rada zwraca uwagę, iż u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku, należy stosować najmniejsze dawki allopurynolu, które doprowadzą do uzyskania zadowalającego stężenia moczanów.

W grupie 146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy, Rada zwraca uwagę na duże znaczenie problemu klinicznego, jakim jest choroba nowotworowa z zajęciem kości w grupie osób w wieku podeszłym oraz na dobrą skuteczność preparatów w tej grupie chorych. Odnalezione rekomendacje kliniczne zgodnie wskazują, że w ramach leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości powinno stosować się bisfosfoniany lub denosumab (silne rekomendacje, wysokiej jakości dowody). Do najczęściej wymienianych bisfosfonianów należą kwas zoledronowy oraz pamidronian.

W kategoriach 158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – benzodiazepiny oraz 163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne, Rada uznaje za istotne znaczenie problemu klinicznego, jakim jest padaczka w grupie osób w wieku podeszłym oraz za dobrą skuteczność preparatów w tej grupie chorych. Rada zwraca uwagę na brak na liście preparatu kwasu walproinowego, rekomendowanego przez towarzystwa naukowe jako leczenie I linii w większości napadów padaczkowych. Rada rekomenduje włączenie lamotryginy - leku najskuteczniejszego we wszystkich napadach - jako lek I linii leczenia i nie rekomenduje jako leków III linii benzodwiazepin, powodujących wiele działań niepożądanych u osób starszych.

W kategoriach 178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, 178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego, Rada zwraca uwagę na istotne znaczenie problemu klinicznego zaburzeń psychotycznych i podkreśla dobrą skuteczność kliniczną ocenianych wyżej preparatów. Wszystkie leki stosowane są w standardowym leczeniu jako leki pierwszego rzutu. Jednocześnie Rada zwraca uwagę na fakt podwyższonego ryzyka występowania zaburzeń pozapiramidowych w przypadku stosowania risperidonu oraz ryzyka wzrostu masy ciała podczas stosowania olanzapiny, a także zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie osób starszych przyjmujących olanzapinę. Z kolei użyteczność kwetiapiny, w związku z bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w populacji starszej, wydaje się wysoka, z uwzględnieniem objawów psychotycznych występujących np. podczas leczenia choroby Parkinsona.

Odnosząc się do kategorii 179.1, Leki przeciwpsychotyczne - flupentyksol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 179.3, Leki przeciwpsychotyczne - chlorprotyksen do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, Rada uznaje problem występowania zaburzeń psychotycznych u pacjentów z zaburzeniami nastroju za istotny. Według wytycznych klinicznych akceptowaną metodą leczenia jest stosowanie politerapii złożonej z leku przeciwdepresyjnego oraz leku przeciwpsychotycznego. W chwili obecnej sugeruje się kombinację leków przeciwdepresyjnych głównie z lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, w tym olanzapiną i kwetiapiną. Taką kombinację zaleca się także dla pacjentów w starszym wieku. Nie odnaleziono wytycznych, które pozwoliłyby na ocenę zasadności stosowania chlorprotyksenu i flupentiksolu. Według zaleceń, stosowanie leków I generacji w tym wskazaniu, ze względu na ryzyko typowych działań niepożądanych, powinno być ograniczane.

W odniesieniu do kategorii 18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę, Rada uznaje problem kliniczny, jakim jest łuszczyca łagodna i umiarkowana za umiarkowanie istotny, w grupie osób w wieku podeszłym, oraz jednocześnie uznaje skuteczność wnioskowanej terapii. We wszystkich odnalezionych wytycznych rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej pochodną witaminy D3 oraz glikokortykosteroidem w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwyczajną lub łuszczycą owłosionej skóry głowy.

W kategorii 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe, Rada uznaje problem kliniczny, jakim jest ból neuropatyczny, stanowiący najczęstsze wskazanie off-label, za bardzo istotny, jednocześnie zaznaczając, że wszystkie wytyczne wskazują inne, nowsze leki z grup SSRI i SNRI jako leki o mniejszej ilości interakcji niż amitryptylina. Rada z dużą ostrożnością odnosi się do włączenia do programu grupy 183.0, ze względu na szereg interakcji i zagrożeń u osób starszych związanych z ChPL.

Odnosząc się do kategorii 28.0, Glikozydy naparstnicy, 30.0, Leki przeciwarytmiczne klasy I C – propafenon oraz 31.0, Leki przeciwarytmiczne klasy III – amiodaron, Rada uznaje problem kliniczny za bardzo istotny – migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią w wieku podeszłym. Wytyczne dopuszczają dwie strategie leczenia: kontrolę rytmu i kontrolę częstości rytmu. Amiodaron, pomimo powodowania istotnych działań niepożądanych, znajduje zastosowanie w obydwu wskazaniach. Propafenon jest skutecznym i często stosowanym lekiem dla kontroli rytmu. Rada odnotowuje jednak liczne przeciwwskazania do jego stosowania. Glikozydy naparstnicy stosowane są powszechnie dla kontroli częstości rytmu. Rada przypomina jednak, że pojawiają się liczne doniesienia podważające bezpieczeństwo ich stosowania.

W przypadku kategorii 37.0, Leki moczopędne – pętlowe, 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny, 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil oraz 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem, Rada uznaje problem kliniczny (nadciśnienie tętnicze) za bardzo istotny. Antagoniści wapnia z grupy długodziałających pochodnych dihydropirydyny to podstawowa grupa leków przeciwnadciśnieniowych. Należące do grupy antagonistów wapnia pochodne fenyloalkiloaminy i benzotiazepiny stosowane są w terapii nadciśnienia tętniczego rzadziej. Furosemid ma w tym wskazaniu ograniczone zastosowanie – podawany jest przede wszystkim u chorych z niewydolnością serca i/lub nerek.

W przypadku kategorii 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu – oksybutynina, Rada uznaje problem kliniczny, jakim jest stwardnienie rozsiane i jego powikłania za istotny. Rada z ostrożnością odnosi się do włączenia do programu leków z grupy 75.1, z uwagi na fakt, iż oksybutynina może nasilać objawy nadczynności tarczycy, zastoinowej niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca, tachykardii, nadciśnienia tętniczego oraz łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Ponadto, Rada zwraca uwagę na konieczność dostosowania dawki leku ze względu na wydłużony okres półtrwania leku w grupie pacjentów w podeszłym wieku.

W odniesieniu do kategorii 80.0, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - mineralokortykoidy – fludrokortyzon, Rada uznaje problem niewydolności kory nadnerczy za umiarkowanie istotny w tej grupie wiekowej. Rada podkreśla jednocześnie wysoką skuteczność mineralokortykoidów. Stosowanie fludrokortyzonu jest rekomendowane u wszystkich pacjentów z potwierdzonym niedoborem aldosteronu.

W odniesieniu do kategorii 81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego, 82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon, Rada odnotowuje istotne znaczenie problemu klinicznego, jakim jest choroba zwyrodnieniowa stawów w populacji w wieku podeszłym. Glikokortykosteroidy podawane ogólnie redukują ból, obrzęki i strukturalną progresję choroby, jednak ze względu na związane z ich stosowaniem działania niepożądane, powinny być stosowane w najmniejszej dawce i jedynie okresowo. Śródstawowe podanie glikokortykosteroidów powinno być rozważone w celu złagodzenia miejscowych objawów i stanu zapalnego. Rada podkreśla, że nie wszystkie wyniki badań interwencyjnych potwierdzają skuteczność takiego postępowania. Jednocześnie Rada zauważa, że działania niepożądane występujące po zastosowaniu glikokortykosteroidów mogą mieć cięższy przebieg u osób

starszych, szczególnie dotyczy to osteoporozy, nadciśnienia, hipokaliemii, cukrzycy, wrażliwości na infekcje i ścieńczenie skóry.

W odniesieniu do kategorii 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego, Rada odnotowuje bardzo duże znaczenie problemu klinicznego, jakim są nudności i wymioty w przebiegu leczenia nowotworów. Glikokortykoidy do podawania doustnego (deksametazon) stosowane m.in. w schemacie trójlekowym w profilaktyce nudności i wymiotów w przebiegu chemioterapii. Jednocześnie Rada zauważa, że działania niepożądane występujące po zastosowaniu glikokortykosteroidów mogą mieć cięższy przebieg u osób starszych, szczególnie dotyczy to osteoporozy, nadciśnienia, hipokaliemii, cukrzycy, wrażliwości na infekcje i ścieńczenie skóry.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, na podstawie pisma Ministra Zdrowia PLO.461.26.2018.BRB.1282434 z dnia 22.03.2018 r. skorygowanym pismem Ministra Zdrowia PLO.461.26.2018.BRB.2.1282434 z dnia 23.03.2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych, w populacji osób powyżej 75. roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- A. znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia pacjenta chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta - w skali od 0 do 1;
- B. skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- C. aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem Opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia część 3/3, nr OT.4322.1.2018, data ukończenia: 17 maja 2018 oraz aneksu do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia Część 3/3, nr: OT.4322.1.2018. Data ukończenia: 17.05.2018 r.