



## Opinia nr 71/2020

z dnia 24 czerwca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz charakter zlecenia, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Należy zauważyć, że zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może się odbyć jedynie gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co nie zaistniało w omawianym przypadku.

Eksperti kliniczni opiniujący wniosek oraz Rada Przejrzystości wskazała na możliwość zastosowania leczenia finansowanego w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Odnalezione rekomendacje kliniczne (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w genie EGFR. Preferowaną przez wytyczne opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR 1. lub 2. generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne



Europejskie ESMO 2018 wskazują także na możliwość zastosowania dakomitynybu oraz TKI EGFR 3. generacji - ozymertynybu. W przypadku obecności mutacji T790M, wytyczne odnoszą się jedynie w kontekście II linii leczenia, tj. po niepowodzeniu TKI EGFR I lub II generacji. Dopiero w takim przypadku preferowaną opcją leczenia jest ozymertynyb.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje Ancevski Hunter 2018 oraz Ikari 2019 prezentujące opisy odpowiednio trzech oraz jednego przypadku chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynyb w ramach I linii leczenia. U wszystkich czterech pacjentów uzyskano przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie, należy jednak wskazać, że powyższe doniesienia nie stanowią badań wysokiej jakości w hierarchii dowodów naukowych.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynyb) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych., na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.8 - Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca)

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość. Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca NDRP (ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) – ok. 8085%;
2. drobnokomórkowego raka płuca DRP (ang. small-cell lung carcinoma; SCLC) – 15%.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego.

Substytucja T790M genu EGFR jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych TKI EGFR i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP. Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii IKT EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych.

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzeszanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły.

Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i około 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet.

Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%, zaś u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię około 20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi około 20%, a u chorych z postacią rozсіяną długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione rekomendacje kliniczne (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w genie EGFR. Preferowaną przez wytyczne opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR 1. lub 2. generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne europejskie ESMO 2018 wskazują także na możliwość zastosowania dakomitynibu oraz TKI EGFR 3. generacji - ozymertynibu. W przypadku obecności mutacji T790M, wytyczne odnoszą się jedynie w kontekście II linii leczenia, tj. Po niepowodzeniu TKI EGFR I lub II generacji. W takim przypadku preferowaną opcją leczenia jest ozymertynib.

Z uwagi na stanowisko Rady Przejrzystości oraz opinie ekspertów należy uznać, że aktualnie finansowane w programie lekowym afatynib, gefitynib, erlotynib stanowią alternatywne opcje terapeutyczne.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ozymertynib (OZM) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego obejmują przy monoterapii:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR);
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR

ChPL nie wprowadza ograniczenia do stosowania Tagrisso w określonej linii leczenia. W związku z brakiem wyszczególnienia konkretnej linii leczenia w zapisach ChPL u pacjentów z mutacją T790M, wniosek z RDTL wydaje się mieścić we wskazaniu rejestracyjnym, tj.: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Warto jednak wskazać rejestracja przez EMA produktu Tagrisso w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR oparto na głównym badaniu randomizowanym AURA3 oraz na dwóch jednoramiennych badaniach uzupełniających AURAex i AURA2. Badanie AURA3 oceniało skuteczność ozymertynybu stosowanego w II linii leczenia, natomiast badania AURAex oraz AURA2 oceniało stosowanie ozymertynybu w ramach II i III linii leczenia (odpowiednio u 31% i 69% pacjentów).

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje Ancevski Hunter 2018 oraz Ikari 2019 prezentujące opisy odpowiednio trzech oraz jednego przypadku chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynyb w ramach I linii leczenia.

Należy wspomnieć, że w ramach wyszukiwania odnaleziono również 2 publikacje (Wang 2018 i Li 2018), w których porównywano skuteczność ozymertynybu wśród pacjentów z pierwotną i nabytą mutacją T790M. Publikacje te nie spełniły ostatecznie kryteriów włączenia, ze względu na fakt stosowania ozymertynybu w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu TKI EGFR).

- Ancevski Hunter 2018: Opis trzech pacjentów z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynyb w I linii leczenia;
- Ikari 2019: Publikacja przedstawia przypadek 70-letniego mężczyzny, palącego w przeszłości papierosy.

#### *Skuteczność kliniczna*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje Ancevski Hunter 2018 oraz Ikari 2019 prezentujące opisy odpowiednio trzech oraz jednego przypadku chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynyb w ramach I linii leczenia.

Należy wspomnieć, że w ramach wyszukiwania odnaleziono również 2 publikacje (Wang 2018 i Li 2018), w których porównywano skuteczność ozymertynybu wśród pacjentów z pierwotną i nabytą mutacją T790M. Publikacje te nie spełniły ostatecznie kryteriów włączenia, ze względu na fakt stosowania ozymertynybu w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu TKI EGFR).

#### Ancevski Hunter 2018

Pacjent 1: 33-letnia kobieta, nigdy nie paląca papierosów, bez raka płuca w wywiadzie rodzinnym, w IV stadium raka gruczołowego płuca. U pacjentki wykryto dwie mutacje w genie EGFR: p.G719A

w eksonie 18 oraz p.T790M w eksonie 20. Pacjentka rozpoczęła terapię ozymertynibem w dawce 80 mg na dobę. Trzy tygodnie później ból w klatce piersiowej zmniejszył się. Tomografia komputerowa (CT, computed tomography) wykonana 7 tygodni od rozpoczęcia terapii wykazała zmniejszenie objętości pierwotnego guza w płucu, poprawę w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia oraz zanik zmian w wątrobie. Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na leczenie z 38% zmniejszeniem sumy wymiarów zmian mierzalnych. Odpowiedź trwa 5 miesięcy.

Pacjent 2: 64-letnia kobieta, nigdy nie paląca papierosów (obecność raka płuca w rodzinie). U kobiety zdiagnozowano raka gruczołowego w prawym górnym płacie płuca z obecnością dwóch mutacji: T790M oraz delecji w eksonie 19 (p.L747\_T751del). Pacjentka rozpoczęła leczenie ozymertynibem w dawce 80 mg na dobę. Pomimo opóźnień w kontynuacji leczenia oraz zmniejszenia dawki leku (do 40 mg co drugi dzień), na pierwszym kontrolnym badaniu odnotowano odpowiedź na leczenie (23% zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych), zmniejszenie guza w prawym górnym płacie płuca oraz limfadenopatii. Odpowiedź utrzymuje się przez 8 miesięcy.

Pacjent 3: 51-letnia kobieta, skarżąca się na ciągły kaszel, postępującą duszność oraz zmęczenie i paląca w przeszłości przez 10 lat. Badanie CT ujawniło guza wielkości 7,4 cm w prawym górnym płacie płuca, a także obustronne guzki, które były zbyt liczne, aby je policzyć. Biopsja guza wykazała typ gruczołowy nowotworu. U pacjentki występowały dwie mutacje w genie EGFR: p.G719A w eksonie 18 oraz p.T790M w eksonie 20. Badanie MRI wykazało także przerzuty do mózgu. Pacjentkę najpierw poddano radioterapii stereotaktycznej, a po jej ukończeniu rozpoczęła terapię ozymertynibem w dawce 80 mg na dzień. Chora uzyskała stabilizację choroby (13% redukcja sumy wymiarów zmian mierzalnych), która trwała 15 miesięcy - do czasu wystąpienia progresji w ośrodkowym układzie nerwowym.

#### Ikari 2019

Publikacja przedstawia przypadek 70-letniego mężczyzny, palącego w przeszłości papierosy. Badanie CT wykazało guz płuca o średnicy 34 mm. Zaobserwowano również powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz wiele guzków opłucnej. U pacjenta zdiagnozowano raka gruczołowego płuca w stadium IVA z obecnością mutacji G719A w eksonie 18 oraz T790M w eksonie 20. U pacjenta wdrożono leczenie I linii z zastosowaniem ozymertynibu w dawce 80 mg na dobę. Tydzień po rozpoczęciu leczenia u chorego wystąpiła wysypka 2. stopnia, która została opanowana przy pomocy miejscowych leków steroidowych. Badanie CT po 4 miesiącach terapii wykazało zmniejszenie pierwotnego guza (do 13 mm) oraz zanik zmian przerzutowych w opłucnej.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z aktualnym zapisem ChPL Tagrisso: „Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z de novo NDRP z mutacją T790M w EGFR.”

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Tagrisso należą: biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, zanokcica, suchość skóry, świąd, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tagrisso na stronach URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) EMA (ang. European Medicines Agency) i FDA (ang. Food and Drug Administration). Na stronie EMA odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, t.j.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc, oraz informacji na temat stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze stanem sprawności ECOG  $\geq 2$  oraz u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Eksperti kliniczni wskazywali na pozytywną relację korzyści do ryzyka stosowania leku.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że jedynymi odnalezionymi doniesieniami są opisy przypadków, które są uznawane za doniesienia niskiej jakości w hierarchi dowodów naukowych.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Brak danych.

## **Ocena konkurencyjności cenowej**

Lek Tagrisso (ozymertynib) jest obecnie refundowany w innych niż oceniane wskazaniach.

Według zlecenia Ministra Zdrowia cena brutto produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) za opakowanie jednostkowe wynosi [REDAKTOWANO]. Mając na uwadze powyższe, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Tagrisso (ozymertynib) wynosi [REDAKTOWANO] netto ([REDAKTOWANO] zł brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANO] na podstawie Obwieszczenia MZ.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie od 3 pacjentów do 80 pacjentów. Powyższe oszacowania ekspertów przyjęto odpowiednio jako wariant minimalny oraz maksymalny.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL od [REDAKTOWANO] PLN brutto do [REDAKTOWANO] PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- PTOK 2014 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska); • ESMO 2019 – European Society for Medical Oncology (Europa);
- IASLC 2016 – International Association for the Study of Lung Cancer (międzynarodowe).

Odnalezione rekomendacje kliniczne (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w genie EGFR. Preferowaną przez wytyczne

opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR 1. lub 2. generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne europejskie ESMO 2018 wskazują także na możliwość zastosowania dakomitynibu oraz TKI EGFR 3. generacji - ozymertynibu. W przypadku obecności mutacji T790M, wytyczne odnoszą się jedynie w kontekście II linii leczenia, tj. po niepowodzeniu TKI EGFR I lub II generacji. W takim przypadku preferowaną opcją leczenia jest ozymertynib.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.995.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Tagrisso, ozymertynib, tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.), Opinii Rady Przejrzystości nr 148/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR oraz opracowania nr: OT.422.60.2020 Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data ukończenia: 17 czerwca 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*