



Opinia nr 96/2020
z dnia 27 sierpnia 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Zejula (niraparib), we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika
(ICD-10: C56) 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. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1; z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowicznym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną; z prawidłowym (bądź zmniejszonym o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną stężeniem CA-125; ze zmianami resztkowymi mierzalnymi, których średnica nie przekracza 2 cm.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przy spełnieniu ww. warunków.

W ramach oceny klinicznej odnaleziono trzy przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia. W publikacjach Ruscito 2020 i Staropoli 2018 wyniki skuteczności niraparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji BRCA, pochodzą z tego samego badania: ENGOT-OV16/NOVA tj. badania rejestracyjnego produktu leczniczego Zejula, które również włączono do analizy. Skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu oceniano w populacji opisanej ww. kryteriami.

Przytoczone dowody naukowe, wskazują na istotną statystycznie korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u chorych bez mutacji BRCA leczonych inhibitorami PARP (w tym ocenianą technologią - niraparybem) w porównaniu z placebo (niraparyb vs placebo: HR 0,45; 95% CI: 0,338–0,607; $p < 0,0001$).



W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania niraparybu, wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej, bez względu na obecność mutacji BRCA. Dotyczą one zatem szerszej, niż wnioskowana, populacji. Dowody naukowe wskazują na różnice w profilu bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów polimerazy poli (aDP-rybozy) (PARP), w szczególności toksyczność hematologiczna była istotnie związana ze stosowaniem niraparybu, natomiast ból brzucha związany był ze stosowaniem rukaparybu. W Badaniu ENGOT-OV16/NOVA odnotowano częściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie niraparybu w porównaniu z placebo. W żadnej z grup nie odnotowano przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu.

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Zejula, a najnowsze wytyczne ESMO – zaktualizowane w 2020 roku, wskazują na zasadność leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP (olaparyb, niraparyb lub rukaparyb) po odpowiedzi na terapię opartą na pochodnych platyny, u chorych z nawracającym rakiem jajnika o wysokim stopniu wrażliwości na związki platyny, niezależnie od statusu BRCA.

Na podstawie analizy treści wytycznych klinicznych, należy stwierdzić, że alternatywną technologią dla wnioskowanego leku może stanowić rukaparyb. Analiza kosztów wykazała jednak, że trzymiesięczna terapia wnioskowaną technologią najprawdopodobniej jest terapią [REDAKTOWANE] niż trwająca tak samo długo terapia rukaparybem.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparib), kapsułki twarde á 100 mg, 84 tabletki w opakowaniu we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, nie zróżnicowane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3775 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2670 zgonów rocznie) kobiet.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013/2020, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się:

- platynoniewrażliwość (ang. platinum-refractory) – definiowaną jako stan pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki (5,3% pacjentek);
- platynooporność (ang. platinum-resistant) – definiowaną jako stan pacjentów, u których wystąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od terapii opartej na pochodnych platyny (17,2% pacjentek);
- częściową platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 mies. (22,7% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót po ponad 12 mies. (33,5% pacjentek).

Ponadto kategoria platynoniewrażliwość/platynooporność obejmuje pacjentów, u których choroba nawraca po jednej lub kilku liniach leczenia.

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną może stanowić rukaparyb. Lek ten nie jest finansowany w Polsce. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rukaparybu i niraparybu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Zejula jest lekiem zawierającym niraparyb, który jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, które odgrywają rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach in vitro wykazano, że cytotoksyczne działanie niraparybu może zachodzić w mechanizmie hamowania aktywności enzymatycznej PARP i promocji tworzenia kompleksów DNA prowadzącym do uszkodzeń DNA, apoptozy i śmierci komórek.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

W związku z powyższym oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą spełniającą kryteria włączenia:

- Ruscito 2020, w których oceniano inhibitory PARP (w tym niraparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z pierwotnym i nawrotowym rakiem jajnika;
- Staropoli 2018, dotyczący zastosowania inhibitorów PARP (w tym niraparybu) w leczeniu nabłonkowego raka jajnika;
- Liu 2018, dotyczący ryzyka występowania wybranych toksyczności żołądkowo-jelitowych związanych ze stosowaniem inhibitorów polimerazy poli (aDP-rybozy) (PARP) (w tym niraparybu) w leczeniu raka jajnika.

Dostępne dane pozwoliły na analizę punktu końcowego dotyczącego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby - PFS (ang. progression-free survival).

Dodatkowo uwzględniono dane z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Zejula (niraparib): ENGOT-OV16/NOVA (opisanego we wszystkich włączonych przeglądach systematycznych) zawierające szerszy opis skuteczności i bezpieczeństwa w grupie odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. w grupie pacjentek bez mutacji BRCA. Kryteria włączenia do badania ENGOT-OV16/NOVA obejmowały, między innymi, dobry stan sprawności ogólnej chorych (WHO 0-1). Ponadto, zmiany resztkowe powinny być mierzalne, a ich średnica nie przekraczać 2 cm. Stężenia CA-125 u chorych kwalifikowanych do leczenia niraparybem w ramach badania ENGOT-OV16/NOVA powinny być prawidłowe (bądź zmniejszenie stężenia CA-125 o > 90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną.

Skuteczność kliniczna

Przeglądy systematyczne Ruscito 2020, Staropoli 2018

W publikacjach Ruscito 2020 i Staropoli 2018 wyniki skuteczności niraparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji BRCA, pochodzą z tego samego badania (ENGOT-OV16/NOVA).

Potwierdzono istotną statystycznie korzyść w zakresie PFS u chorych bez mutacji BRCA leczonych inhibitorami PARP w porównaniu z ramieniem kontrolnym:

- niraparyb vs placebo,:
 - HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,60) (Ruscito 2020, Staropoli 2018);
- rukaparyb vs placebo:
 - HR=0,19 (95% CI: 0,07; 0,52) (Ruscito 2020);
- rukaparyb vs placebo:
 - HR= 0,32 (95% CI: 0,24; 0,42) (Staropoli 2018).

Badanie ENGOT-OV16/NOVA

Według autorów badania, w momencie zablokowania bazy danych, wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) były jeszcze niedojrzałe. W okresie obserwacji, w populacji ogólnej, zmarło 60 z 372 pacjentów (16,1%) w grupie niraparybu i 35 z 181 (19,3%) w grupie placebo.

Wyniki badania potwierdziły główny cel badania – statystycznie istotną poprawę PFS w grupie otrzymującej niraparyb w monoterapii podtrzymującej w porównaniu z grupą placebo, w tym w kohorcie bez mutacji BRCA:

- NIRA: 9,3 mies. vs PLC: 3,9 mies., HR 0,45; 95% CI: 0,338–0,607; p< 0,0001.

Ocena drugorzędowych punktów końcowych, interwał bez chemioterapii (CFI), czas do najbliższego kolejnego cyklu leczenia (TFST) i PFS po pierwszej kolejnej terapii (PFS2), wykazała statystycznie istotne i trwałe działanie lecznicze w grupie leczonej niraparybem w kohorcie bez mutacji BRCA.

- Czas wolny od progresji po pierwszej kolejnej terapii (PFS2) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej niraparybem niż w grupie placebo:
 - NIRA: 18,6 mies. vs PLC: 15,6 mies., HR=0,69; (95% CI: 0,49-0,96; p=0,03).
- Interwał bez chemioterapii (CFI) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej niraparybem niż w grupie placebo:

- NIRA: 12,7 mies. vs PLC: 8,6 mies., HR=0,50; (95% CI: 0,37-0,67; p<0,001).
- Czas do najbliższego kolejnego cyklu leczenia (TFST) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej niraparybem niż w grupie placebo:
 - NIRA: 11,8 mies. vs PLC: 7,2 mies., HR=0,55; (95% CI: 0,41-0,72; p<0,001).

Jakość życia oceniano na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjenta z wykorzystaniem kwestionariusza PRO. Kwestionariusz PRO miał na celu ocenę zarówno objawów specyficznych dla raka jajnika i jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Symptoms Index, FOSI11), a także ogólnego stanu zdrowia (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D- 5L12 i skali EQ-VAS13). Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanych kwestionariuszy (FOSI i EQ-5D) wskazują, że pacjentki w grupie leczonej niraparybem nie zgłaszały różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo.

Bezpieczeństwo kliniczne

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania niraparybu, wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej (bez względu na obecność mutacji BRCA). W publikacji Staropoli 2018 wykazano różnice w profilu bezpieczeństwa poszczególnych PARP. W szczególności toksyczność hematologiczna była istotnie związana ze stosowaniem NIRA, natomiast ból brzucha związany był ze stosowaniem rukaparybu. Pacjenci leczeni niraparybem mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów i zaparć w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, natomiast pacjenci otrzymujący rukaparyb mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki oraz zaparć w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W Badaniu ENGOT-OV16/NOVA odnotowano częściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie niraparybu w porównaniu z placebo, w tym:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: NIRA: 100% vs PLC: 95,5%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: NIRA: 30,0% vs PLC: 15,1%;

Nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w żadnej z grup: NIRA, PLC: 0.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Zejula do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych niraparybu należą: zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, bóle pleców, bóle stawów, uczucie pieczenia, osłabienie. Ponadto, do działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktywnym komparatorem;
- odnalezione przeglądy systematyczne były umiarkowanej (Ruscito 2020, Staropoli 2018) i krytycznie niskiej (Liu 2018) jakości;
- w odnalezionych przeglądach systematycznych włączono w większości te same badania, w każdym przeglądzie jedynym włączonym badaniem dotyczącym wcześniej leczonych pacjentów z nawrotem i progresją nowotworu złośliwego jajnika, bez mutacji BRCA, u których zastosowano terapię podtrzymującą niraparybem było badanie ENGOT-OV16/NOVA;
- w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniu ENGOT-OV16/NOVA nie przedstawiono wyników odnoszących się do przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych niraparybem;
- w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniu ENGOT-OV16/NOVA wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla populacji ogólnej (z lub bez mutacji BRCA);
- w przeglądzie systematycznym Liu 2018 nie przedstawiono wyników dla populacji bez mutacji BRCA.
- w badaniu ENGOT-OV16/NOVA populacja nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej: w populacji bez mutacji BRCA, jajnik jako pierwotne umiejscowienie nowotworu był wskazany u 82,1% pacjentów w grupie NIRA i u 82,8% pacjentów w grupie PLC.

Efektywność technologii alternatywnych

Wyniki pochodzące z uwzględnionych w analizie przeglądów systematycznych wskazują na skuteczność rukaparybu względem placebo w zakresie PFS (wyniki PFS przytoczono w podrozdziale niniejszej opinii: *Skuteczność kliniczna*). Autorzy włączonych do analizy przeglądów podkreślili we wnioskach, iż Inhibitory PARP są skuteczną opcją w leczeniu zarówno pierwotnych, jak i nawrotowych pacjentów z rakiem jajnika, ze stosunkowo małą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych (Ruscito 2020), a efekt skuteczności klasy nie pozwala na wskazanie preferowanego inhibitora PARP w leczeniu podtrzymującym pacjentów z rakiem jajnika. Główną kwestię przy wyborze leczenia powinien stanowić profil bezpieczeństwa (Staropoli 2018).

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość netto 3 miesięcy terapii niraparybem (3 opakowania po 84 kapsułki á 100 mg) wynosi [REDAKTOWANE]

Dawkowanie wg wniosku obejmuje „1 x 3 kapsułki / dobę”. Nowotwór złośliwy jest wskazaniem rejestracyjnym, a wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL. Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii (84 dni).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Zejula (niraparib) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla niraparybu jest rukaparyb.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Zejula (niraparib) wynosi: [REDAKTOWANE]. Natomiast koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. rukaparybem został oszacowany przez Analityków Agencji na kwotę: 194,16 tys. PLN. Należy jednak

zaznaczyć, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii rukaparybem, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii.

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Niemniej koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta to, wg zlecenia, kwota netto: [REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej – PTGO 2017
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników – PTG 2016
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2013
- European Society for Medical Oncology – ESMO 2013/2020

Najnowsze wytyczne ESMO – zaktualizowane w 2020 roku wskazują, że leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparyb, niraparib lub rukaparyb) po odpowiedzi na terapię opartą na pochodnych platyny, u chorych z nawracającym rakiem jajnika o wysokim stopniu wrażliwości na związki platyny jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA. Wyżej wymienione, polskie wytyczne kliniczne zostały opublikowane przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparib) przez EMA.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1951.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 201/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) oraz raportu nr OT.422.87.2020 Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 19 sierpnia 2020 r.