

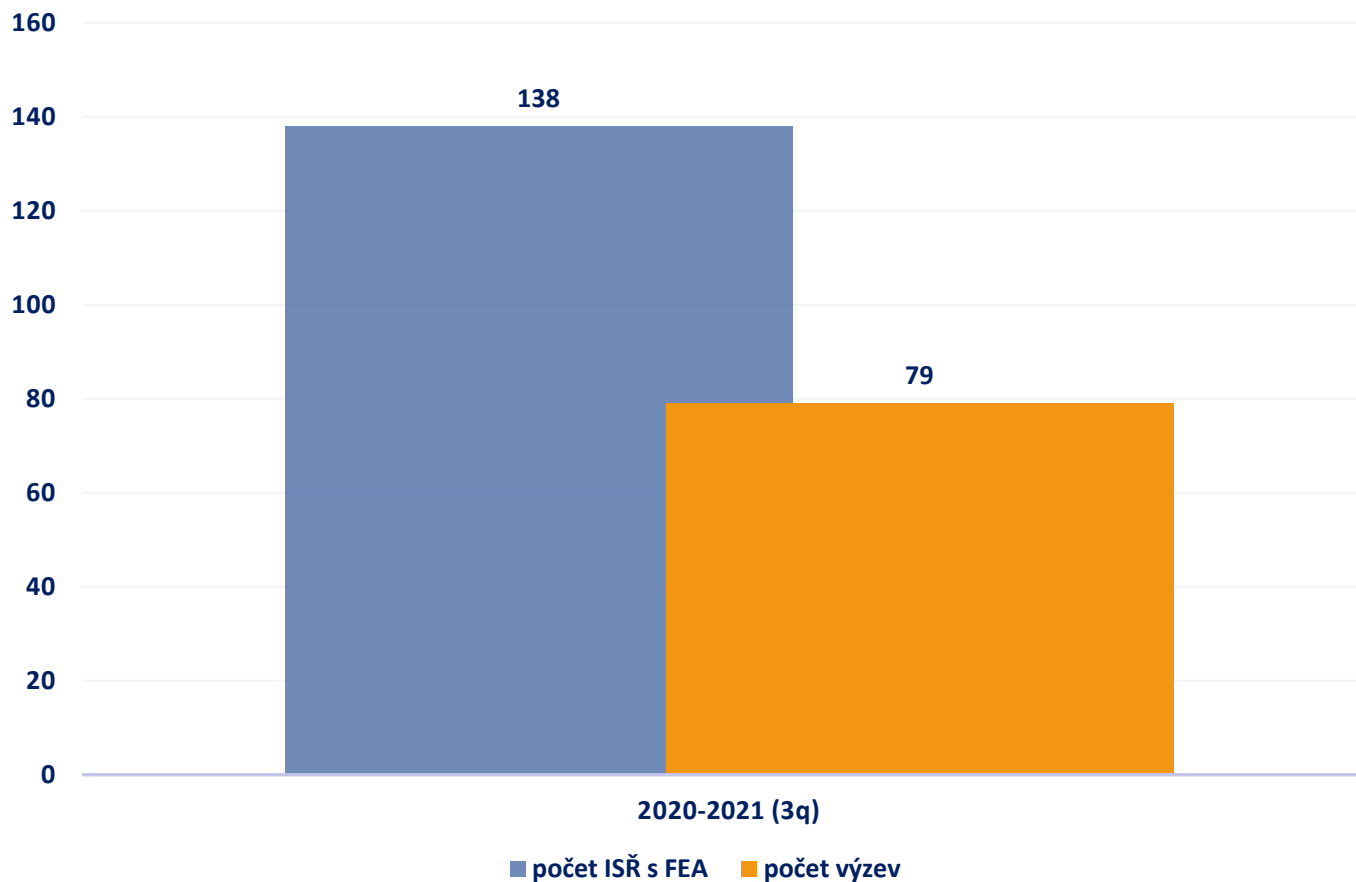


NEJČASTĚJŠÍ NEDOSTATKY FARMAKOEKONOMICKÝCH ANALÝZ

Oddělení farmakoeconomických analýz

Seminář sekce CAU, Praha, 25.10.2021

Počet výzev k součinnosti s FEA nedostatky



Nejčastější nedostatky z výzev k součinnosti

NEF

Farmakoekonomický model
Časový horizont
Zdrojová data o účinnosti a bezpečnosti
Extrapolace dat
Náklady
Komparátor
Kvalita života
Výsledek analýzy
Analýza senzitivity

BIA

Počet pacientů
Penetrace

Předložená farmakoeconomická analýza



Proces hodnocení

Rozebrat

Uspořádat

Zkontrolovat

Pochopit

Zhodnotit

Health Economics.... A New Toxicity?



"The drug itself has no side effects - but the number of health economists needed to prove its value may cause dizziness and nausea"

5

Zdroj: <https://slideplayer.com/slide/8370703/>

Farmakoekonomický model



Předložení

- Není povinné – ale je **doporučené**
- Režim obchodního tajemství dle §39f odst. 11 ZoVZP

Hodnocení

- Verifikace vstupních údajů a základního nastavení
- Ověření vlivu sporných/nevhodně zvolených parametrů/hodnot na výsledek
- Veškeré kroky zaznamenány do protokolu = součást spisu

Příklad - ramucirumab ca žaludku

- 👁 Poskytnut přístup do farmakoekonomického modelu – předložen v režimu OT
- 👁 Ústav ověřoval např.:
 - vliv volby extrapolace křivky PFS a OS
 - vliv délky časového horizontu při extrapolaci části křivky OS (3 vs. 5 let)

Protokol

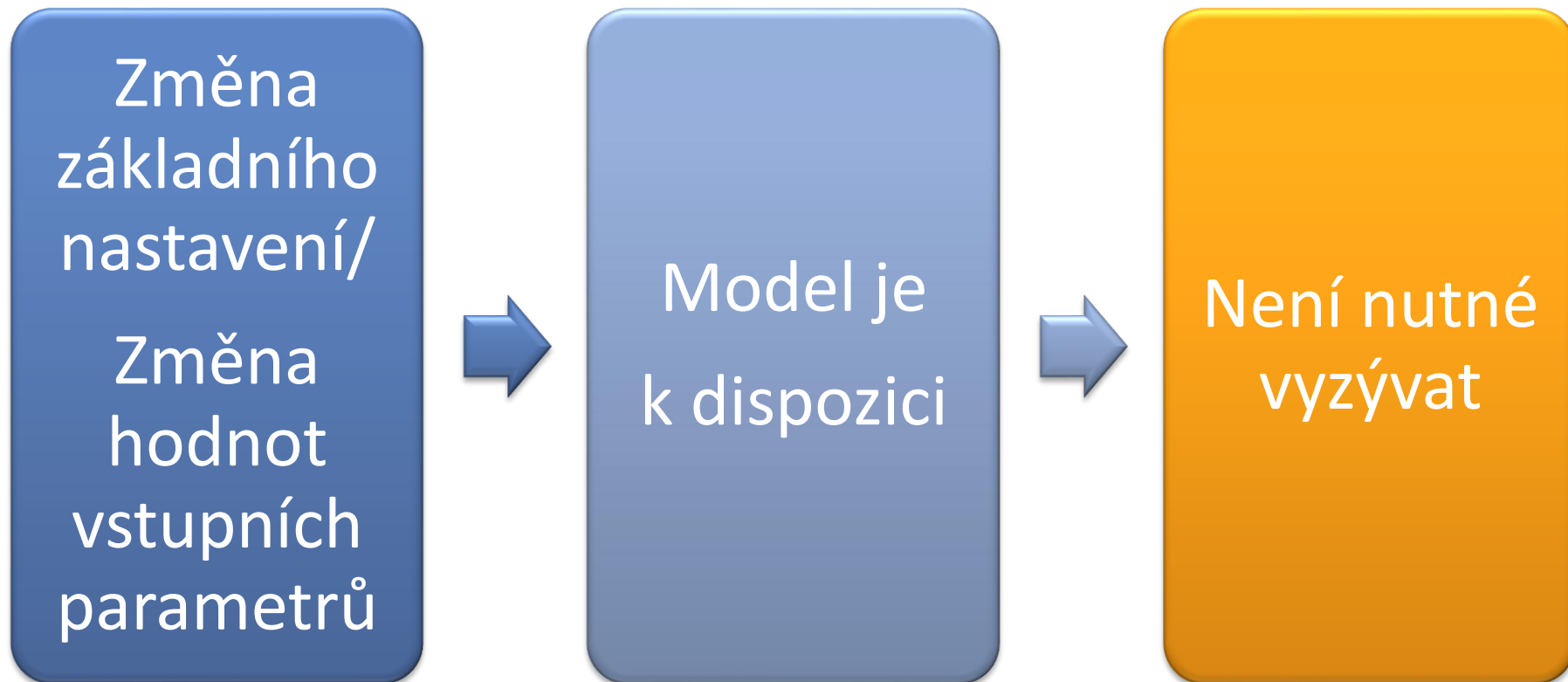
Ústav zjistil, že scénář s tímto nastavením vedl ke zvýšení hodnoty ICER 2 178 189 Kč/QALY.

C. Ústav ověřoval vliv časového horizontu (3 a 5 let) při extrapolaci části křivky OS dle Weibullové funkce. Ostatní nastavení a vstupy analýzy zůstaly nezměněny.

Ústav zjistil, že scénář s tímto nastavením vedl ke zvýšení hodnoty ICER 2 179 677 Kč/QALY (3letý horizont) a ICER 2 178 188 Kč/QALY (5letý horizont).

D. Ústav ověřoval vliv extrapolace PFS a OS, kdy zvolil pro oba parametry Weibullovu funkci (namísto log-logisticke). Ostatní nastavení a vstupy analýzy zůstaly nezměněny.

Ústav zjistil, že scénář s tímto nastavením vedl ke zvýšení hodnoty ICER 2 191 672 Kč/QALY.



Časový horizont



Časté nedostatky

- 👁 Nevhodně zvolená délka – nepřizpůsobena:
 - charakteru onemocnění *chronické vs. akutní*
 - charakteru terapie *chronická vs. akutní*
 - očekávanému přežití cílové populace
 - charakteru dostupných dat
 - zvolenému typu analýzy (např. CMA)

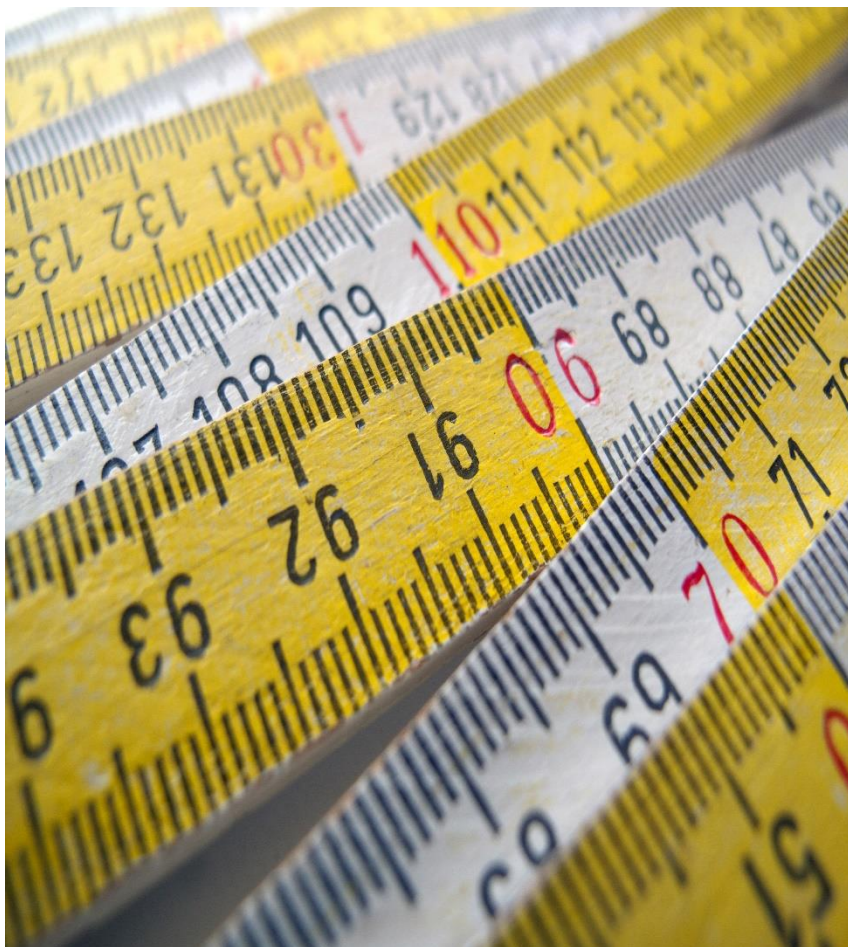
- 👁 Odlišná délka v hodnocení jiných agentur při shodném/podobném nastavení modelu

Příklad

brentuximab vendotin – systémový anaplastický velkobuněčný lymfom

- 👁 Zvolený celoživotní časový horizont (60 let)
- 👁 Celoživotní horizont = správný ALE 60 let = nepravděpodobné
- 👁 Počáteční věk pacientů 47,7 let, onemocnění výrazně zkracuje předpokládanou délku života
 - Medián OS 47,3 měsíců u pacientů s ALK+ onemocněním
 - Medián OS 10,8 měsíců u pacientů s ALK- onemocněním
- 👁 Ústav požaduje horizont 20 let v základním scénáři a 10 a 15 let v AS

Časový horizont – CMA v onkologii



👁 Co brát v úvahu

- Trvání onemocnění
- Délka očekávaného účinku
- Posouzení KM křivek OS/PFS

👁 **1 rok neumožňuje** spolehlivě vyhodnotit rozdíl:

- Přínosů
- Nákladů

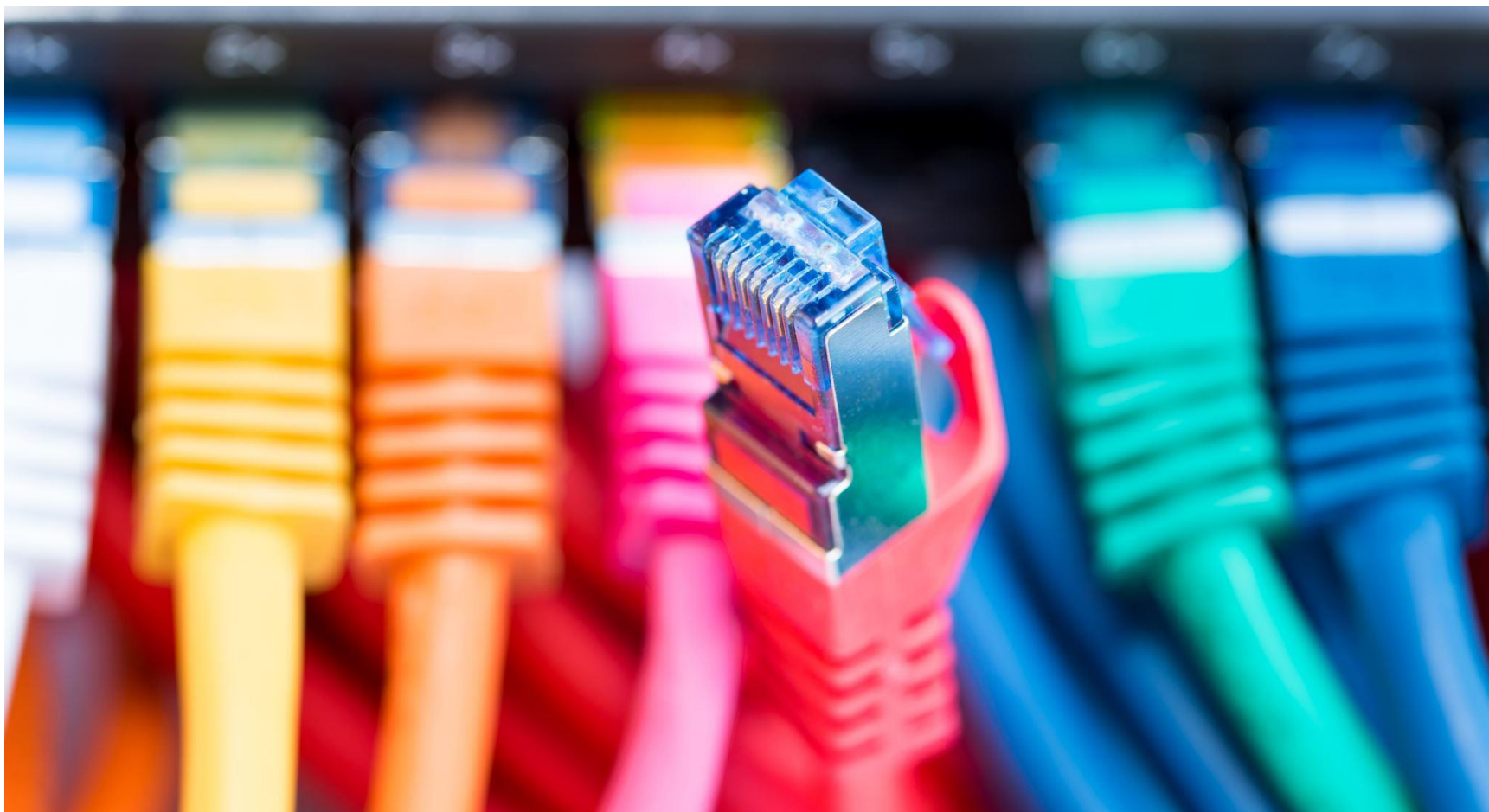
👁 **Vhodná délka - CELOŽIVOTNÍ**

Důležité předložit

- 👁 Diskusi volby časového horizontu
- 👁 Scénáře s různou délkou časového horizontu



Zdrojová data



Časté nedostatky

- 👁 Hodnoty vstupující do modelu nejsou dohledatelné/ověřitelné
- 👁 Není předložena metodika a výsledky analýz
 - subpopulací
 - poolovaných dat
- 👁 Použití údajů z interim analýzy při dostupnosti finálních dat
 - VILP při přechodu do trvalé ÚHR (zohlednit aktuální dostupná data)
- 👁 Použití panelu expertů
 - nepředložené výsledky panelu
 - neúplná data
 - nízký počet respondentů
 - nepředloženo plné znění podkladů

Časté nedostatky



Nepřímé srovnání

- Vůbec neprovedeno
- Nepředloženo v plném znění
- Zvolena nevhodná metoda
- Nediskutována volba metody
Např. MAIC, Propensity score, Mixed treatment comparison, Bucher's method
- Nejistoty u analýzy podskupin

Příklad

brentuximab vendotin – systémový anaplastický velkobuněčný lymfom (sALCL)

- 👁 Panel expertů = 1 odborník
- 👁 sALCL je vzácné onemocnění
- 👁 Dle výstupu z registru VILP pacienti léčeni ve 4 různých centrech

- 👁 Ústav požaduje doložení odkazovaných informací
 - Panelem expertů se zastoupením více odborníků
 - Stanoviskem odborné společnosti
 - Výstupy z registru léčených pacientů

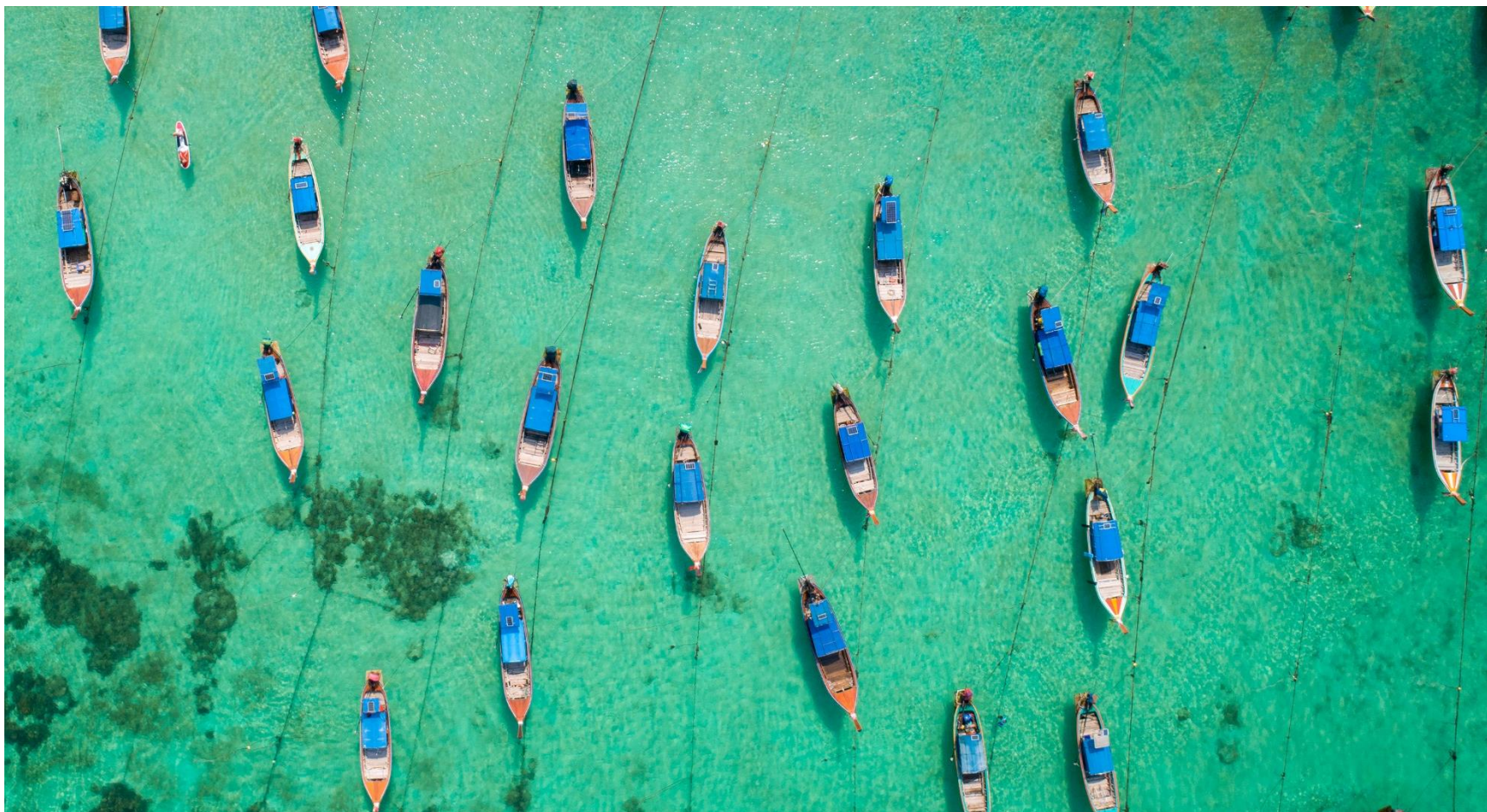
Nezbytné předložit

- Všechny podklady v plném znění = povinné dle §45 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
- Lze předložit v režimu obchodního tajemství dle §39f odst. 11 ZoVZP

Pokud není předloženo, není možné:

- Ověřit klíčové vstupní parametry a hodnoty
- Zhodnotit metodiku získání vstupních dat
- Zhodnotit vhodnost použití vstupních dat
- Posoudit vliv změny hodnot na výsledky analýzy
- Zvážit vhodnost alternativních scénářů v rámci AS

Extrapolace dat



Časté nedostatky

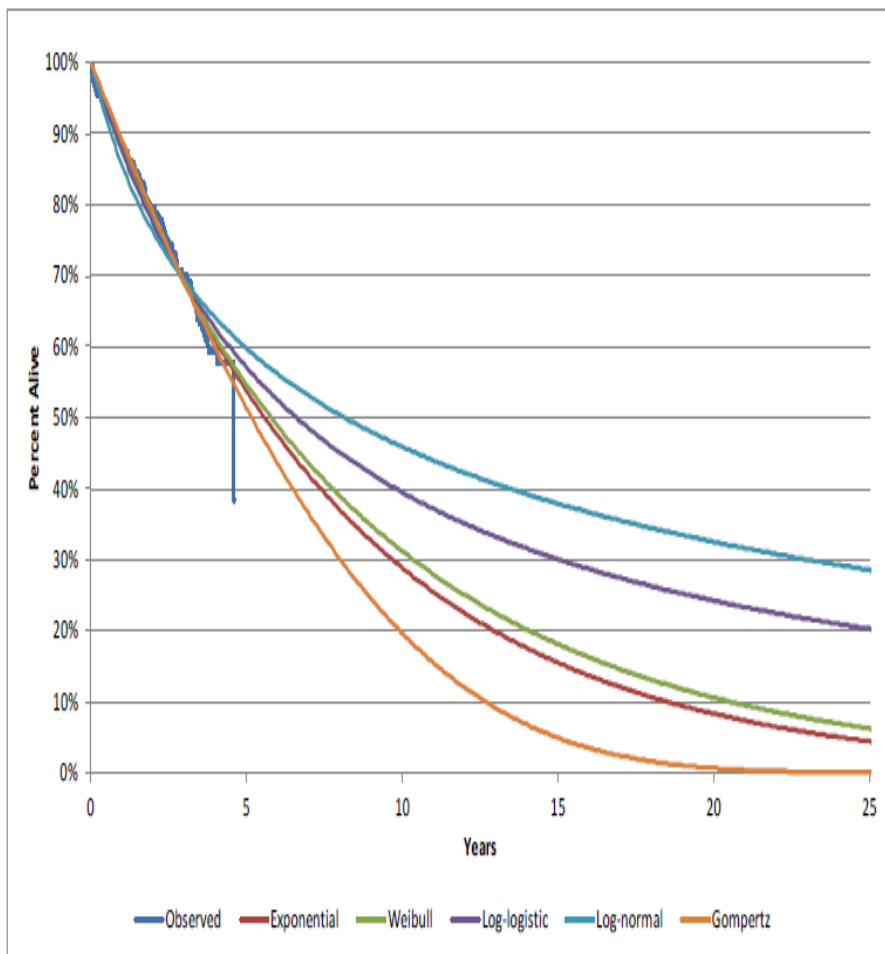
- 👁 Nedostatečné grafické vyhodnocení extrapolací
 - souhrnné grafy
 - nepřehledné grafické znázornění
 - chybí celoživotní časový horizont
 - při extrapolaci OS není zohledněna obecná mortalita

- 👁 Nedostatečné statistické vyhodnocení extrapolací
 - Nepředloženy hodnoty AIC, BIC
 - Nepředloženy log-cumulative hazard plots

- 👁 Nedostatečná diskuse nejistoty v rámci AS

Příklad - lenalidomid mnohočetný myelom

Obrázek F-10: Parametrizace křivek OS



Tabulka F-7: Výsledky statistik AIC, BIC pro celkové přežití

Distribution	AIC	BIC
Weibull (základní scénář)	1062.707	1071.272
Log-Normal	1083.473	1092.038
Log-Logistic	1068.395	1076.960
Exponential	1061.311	1065.593
Gompertz	1046.083	1054.647

- Základní scénář = Weibull
- Hodnoty AIC, BIC = Gompertz
- Výsledky registru VILP = horší přežití pacientů léčených HI

Výsledek původní:

Zisk 1,37 QALY

Nákl. 1,36 mil. Kč

ICER 989 tis.

Kč/QALY

Výsledek po výzvě:

Zisk 0,72 QALY

Nákl. 1,68 mil. Kč

ICER 2,3 mil.

Kč/QALY

Co je nezbytné předložit

Grafické zobrazení

- Čitelná a srozumitelná forma
- Souhrnný graf i jednotlivé křivky separátně
- Detailní zobrazení časového úseku KM křivky/extrap. křivek
- Pro hodnocenou intervenci i komparátor

Statistické zhodnocení

- AIC a BIC informační kritéria
- Další vhodné statistické testy – vývoj rizikové funkce v čase, analýza reziduí

Diskuse

- Řádně odůvodnit a diskutovat výběr extrapoláčnı křivky
- Ověření alternativních extrapolací v analýze senzitivity

Náklady



Časté nedostatky

- 👁 Nepřezkoumatelnost nákladů vstupujících do modelu
 - nepředložení panelu expertů
 - nepředložení výpočtů/přepočtů/postupu odvození nákladů

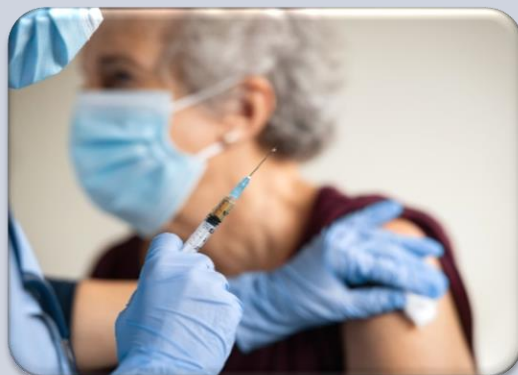
- 👁 Nezahrnutí všech relevantních nákladů

- 👁 Neaktuální výše vstupních nákladů
 - předložení neaktualizované analýzy (*např. u VILP při další žádosti, při vstupu do trvalé úhrady*)
 - náklady na hodnocenou intervenci neodpovídají kalkulaci Ústavu

Časté nedostatky

- ☉ **Není kalkulováno s existujícím finančním ujednáním/limitací nákladů na hodnocenou intervenci/komparátory/další linie terapie**
- ☉ **Náklady v BIA neodpovídají nákladům v NEF**
- ☉ **Nejsou diskutovány nejistoty v rámci AS**

Náklady – specifika pro CMA v onkologii



Přímé náklady

Farmakoterapie

= kalkulované dle
PFS/ToT

= průměrná doba na
léčbě vs. medián

= v celoživotním
horizontu

Nemedicínské náklady

= aplikace

= diagnostika

= vyšetření

= kontroly

Ostatní

= nežádoucí
účinky

= další linie

Příklad – karfilzomib mnohočetný myelom

Komparátor: daratumumab + bortezomib + dexametazon

PODÁNÍ

- 👁 Prokázána srovnatelná účinnost a bezpečnost s komparátorem
- 👁 Typ analýzy: CMA
- 👁 Detail nastavení:
 - Časový horizont: 5 let, perspektiva plátce, 3% diskontace
 - Náklady – modelace dle křivek TTD (doba na léčbě)

POŽADAVEK ÚSTAVU

- 👁 Značně odlišné mediány doby na léčbě: HI 9,2 vs. K 13,4 měs.
- 👁 Potenciální podhodnocení nákladů na hodnocenou intervenci
- 👁 Alternativně provést srovnání nákladů dle PFS: HI 17,6 vs. K 18,7 měs.

Výsledky analýzy – srovnání nákladů v 5 letém horizontu dle TTD křivek

Medián TTD: 9,2 měs. Kd (HI) vs. 13,4 měs. DVd (komparátor)

	Kd			DVd		
year	Kd-carf	Kd-dex	I.V. podání	DVd-dara	DVd-bor	DVd-dex
year 1	2 889 081 Kč	2 118 Kč	20 606 Kč	2 424 529 Kč	20 742 Kč	1 740 Kč
year 2	1 216 679 Kč	892 Kč	7 512 Kč	846 960 Kč	0 Kč	0 Kč
year 3	443 542 Kč	325 Kč	2 739 Kč	419 364 Kč	0 Kč	0 Kč
year 4	161 694 Kč	119 Kč	998 Kč	207 644 Kč	0 Kč	0 Kč
year 5	58 946 Kč	43 Kč	364 Kč	102 813 Kč	0 Kč	0 Kč
sum	4 769 941 Kč	3 497 Kč	32 219 Kč	4 001 309 Kč	20 742 Kč	1 740 Kč
	→ 4 805 657 Kč			→ 4 023 792 Kč		

Výsledky analýzy – srovnání nákladů v 5 letém horizontu dle PFS křivek

Medián PFS: 16,7 měs. Kd (HI) vs. 18,7 měs. DVd (komparátor)

	Kd			DVd		
year	Kd-carf	Kd-dex	I.V. podání	DVd-dara	DVd-bor	DVd-dex
year 1	3 510 163 Kč	2 574 Kč	25 156 Kč	2 523 681 Kč	21 513 Kč	1 805 Kč
year 2	2 347 956 Kč	1 721 Kč	15 071 Kč	1 011 150 Kč	0 Kč	0 Kč
year 3	1 406 661 Kč	1 031 Kč	9 029 Kč	571 811 Kč	0 Kč	0 Kč
year 4	842 731 Kč	618 Kč	5 409 Kč	323 363 Kč	0 Kč	0 Kč
year 5	504 880 Kč	370 Kč	3 241 Kč	182 863 Kč	0 Kč	0 Kč
sum	8 612 391 Kč	6 314 Kč	57 907 Kč	4 612 868 Kč	21 513 Kč	1 805 Kč
	→ 8 676 612 Kč			→ 4 636 186 Kč		

VÝSLEDEK HODNOCENÍ

ZOHLEDNĚNÍ REÁLNÝCH NÁKLADŮ:

- ✓ návrh na limitaci nákladů na HI
- ✓ existující limitace nákladů na komparátor

= HI JE NÁKLADOVĚ EFEKTIVNÍ při
srovnání dle TTD i PFS



Co je nezbytné předložit

Postup získání a výpočtu nákladů

- Přehledně
- Podrobně

Finanční ujednání/limitace nákladů

- Kalkulovat s reálnými náklady na komparátor
- Scénář s dekrementem nákladů na komparátor
- Scénář s dekrementem nákladů na komparátor + návrh slevy na HI

Náklady v BIA

- Uvádět náklady na léčbu 1 pacienta – roční/průměrné/celkové/...

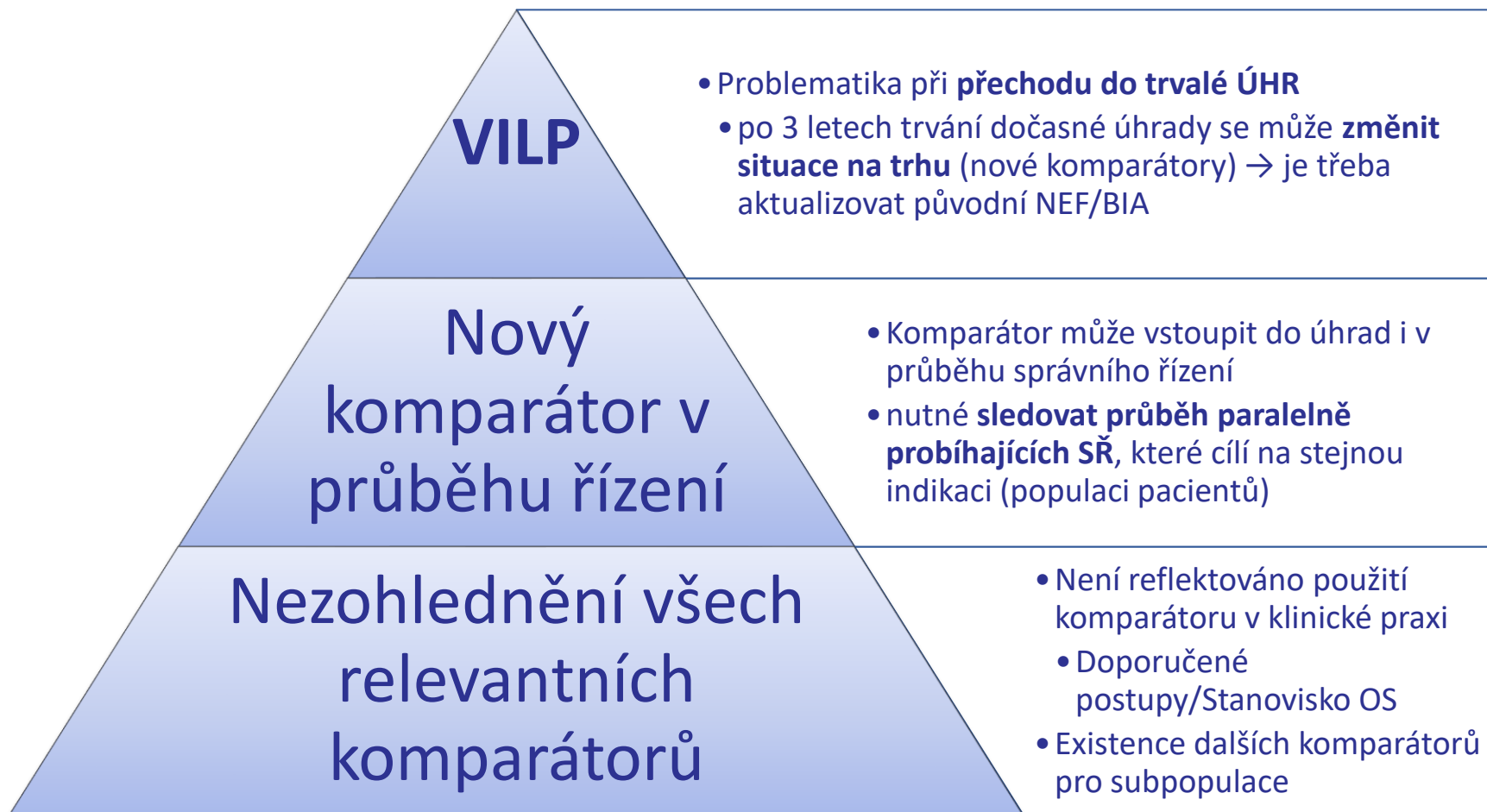


Zdroj: Retro štafeta (wixsite.com)

Komparátor



Časté nedostatky



Příklad:

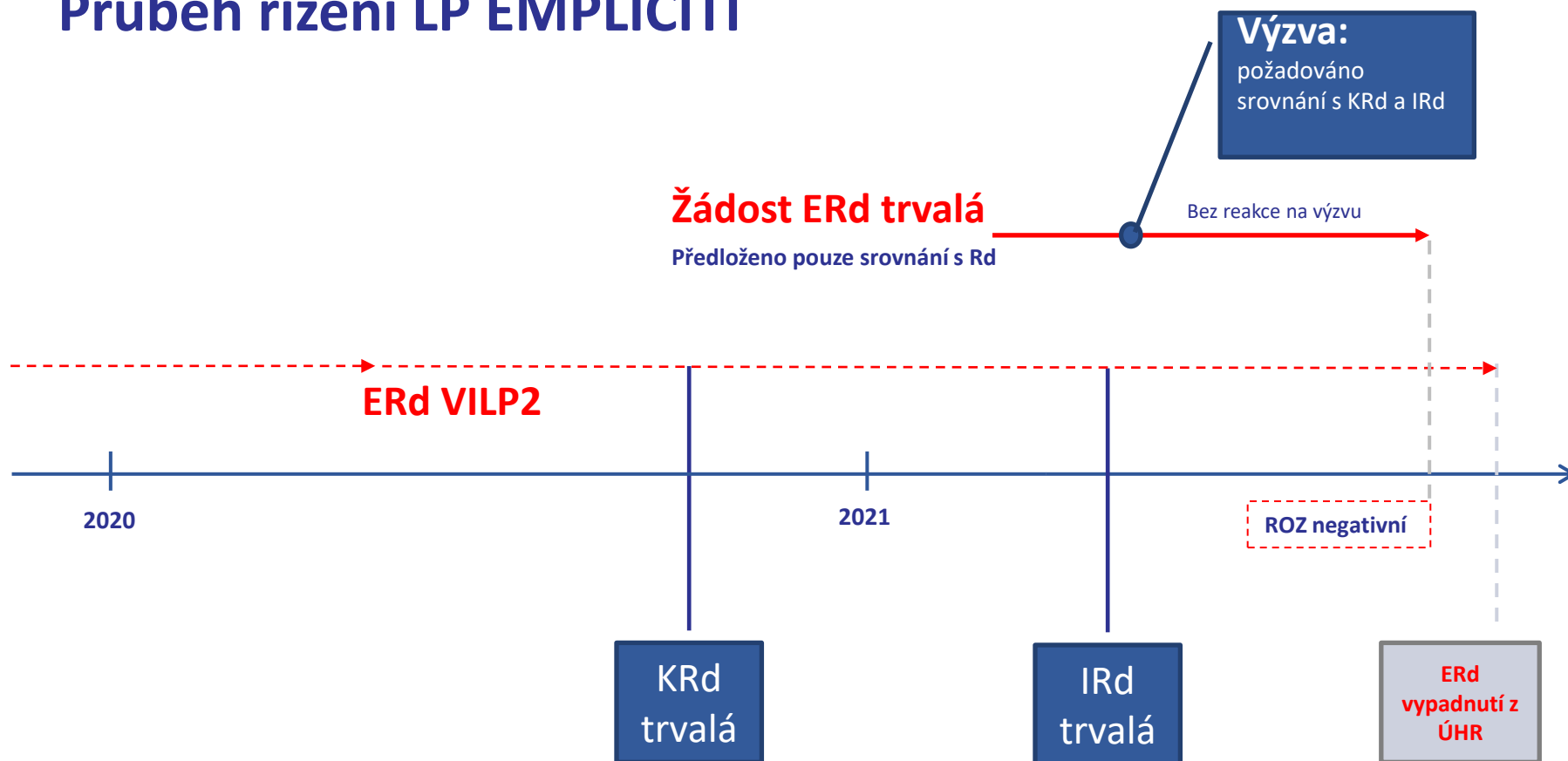
Mnohočetný myelom – kombinace s lenalidomidem

Období 2020-2021	Imunomodulancia				
2. linie	Rd	KRd			DRd
2. linie (high risk)	Rd	KRd	NRd	ERd	DRd
3. linie	Rd	KRd	NRd	ERd	DRd
4. linie	Rd	KRd	NRd	ERd	DRd
5+. Linie	Rd				DRd
trvalá úhrada					
dočasná úhrada					

LL elotuzumab (režim ERd)

Hrazen v režimu 1. a 2. dočasné ÚHR VILP → **neúspěšný přechod do trvalé ÚHR z důvodu existence dalších již trvale hrazených komparátorů**

Průběh řízení LP EMLICITI



Co je nezbytné předložit

NEF proti všem
relevantním
komparátorům

- při existenci více komparátorů předložit NEF proti všem odděleně
- zohlednit relevantní komparátory pro subpopulace

Ověřit a diskutovat
postavení komparátoru
v klinické praxi

- doložit zápis panelu expertů v přezkoumatelné podobě

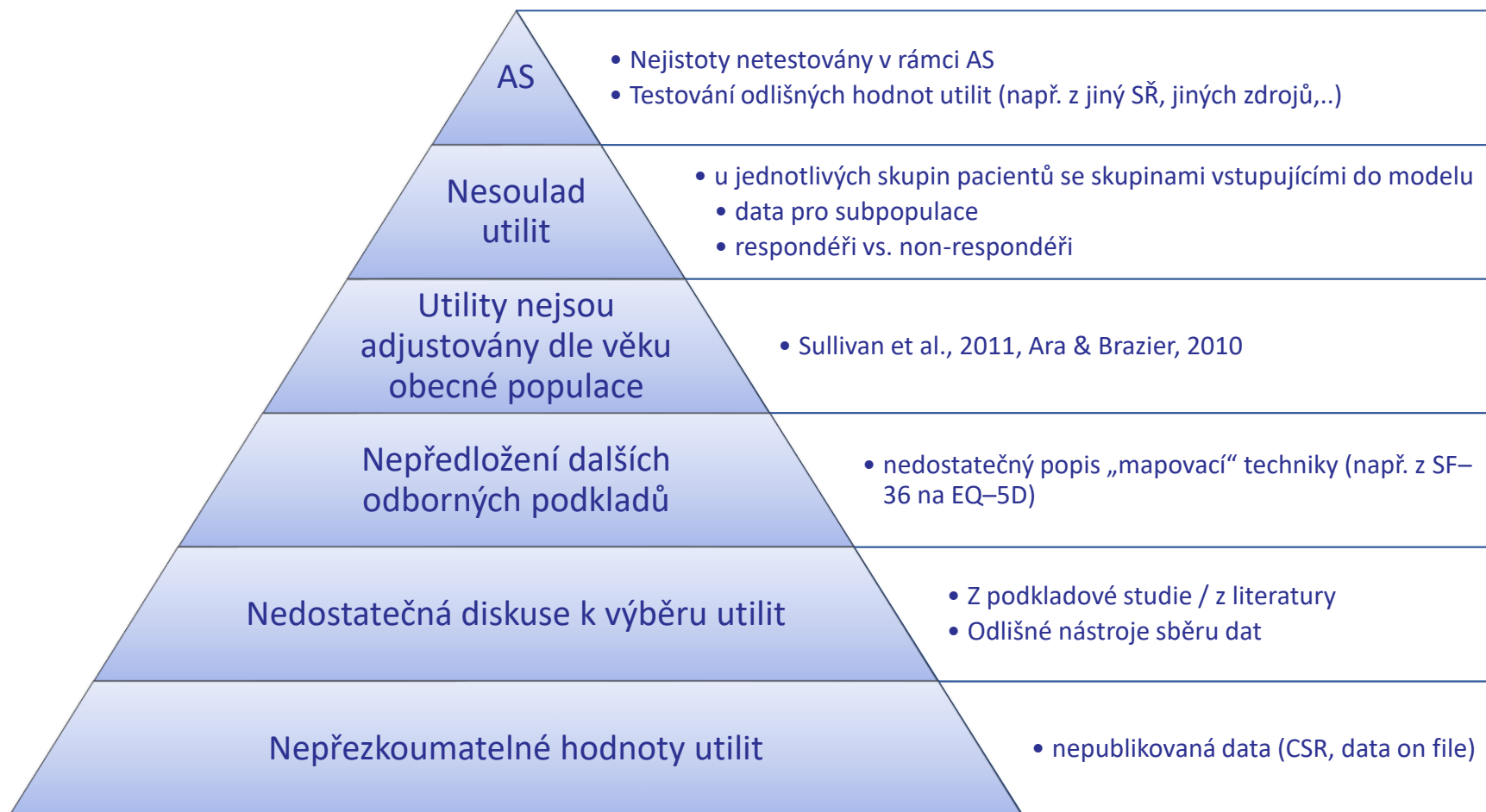
Výběr komparátoru –
metodika **SP-CAU-028**

- obecně není doporučeno v základním scénáři použít LP/PZLÚ hrazené:
 - v rámci ústavní péče
 - v dočasné úhradě (VILP)
 - podle §16 ZoVZP

Kvalita života



Časté nedostatky



Příklad – kabozantinib-malát

- Indikace: léčba první linie pokročilého či metastatického renálního karcinomu u dospělých pacientů
- V podkladové studii nehodnocena kvalita života → **použití hodnot utility z jiných zdrojů**

Před progresí	0,795	Zdroj Swinburn
Po progresi	0,355	Zdroj Swinburn

→ **utilita po progresi významně nižší**

Výzva:

metastatického RCC. Ústav doplňuje, že při nedostupnosti hodnot utility v registrační studii by měla být jako zdroj utility použita např. studie z řízení, kde byl hodnocen komparátor. Ostatní zdroje by měly být zohledněny v analýze scénářů.

Ústav dále doplňuje, že na první pohled je zřejmé, že hodnota utility pro stav po progresi zjištěná ve studii Swinburn je významně nižší než v ostatních publikacích. Z analýzy senzitivity vyplývá, že zvýšením vstupní hodnoty utility po progresi dojde k významnému navýšení hodnoty ICER. Ústav zjistil, že rovněž dle NICE je preferovaným zdrojem hodnot utility poslední obdobné hodnocení (v případě NICE se konkrétně jednalo o hodnocení tivozanibu⁷, kde hodnota utility pro stav po progresi činila 0,65 oproti 0,36 dle studie Swinburn).

Ústav proto žádá o předložení základního scénáře, kde jako zdroj utilit bude použita studie komparativního léčivého přípravku. Alternativní zdroje utilit by měly být zohledněny v rámci analýzy scénářů.

Po výzvě:

Žadatel v souladu s požadavkem Ústavu v základním scénáři využil údaje ze studie komparativního přípravku (sunitinibu)

Před progresí	0,780	Zdroj Sunitinib (NICE)
Po progresi	0,705	Zdroj Sunitinib (NICE)

Tabulka 9 - Výsledky aktualizovaného základního scénáře

Scénář	Utility (PFS/PPS)	Extrapolace	Inkrement nákladů	Inkrement QALY	ICER (Kč/QALY)
Původní základní scénář	Swinburn 0,795/0,355	PFS: Gamma OS: Lognormal TTD: Gamma	993 633 Kč	0,634	1 566 632
+ Extrapolace dle AIC/BIC	Swinburn 0,795/0,355	PFS: Lognormal OS: Exponential TTD: Lognormal	1 043 997 Kč	0,538	1 941 261
+ Utility dle komparátora	Sunitinib (NICE) 0,780/0,705	PFS: Lognormal OS: Exponential TTD: Lognormal	1 043 997 Kč	0,471	2 217 720

Analýza scénářů:

	Vstup	Před progresí	Po progresi	Inkrement nákladů	Inkrement QALY	ICER (Kč/QALY)
1.	Utility - Tivozanib (NICE)/Motzer, 2013	0,730	0,650	962 421 Kč	0,444	2 165 797
2.	Utility – Paz/Ares, 2010	0,760	0,730	962 421 Kč	0,460	2 093 237
3.	Utility - Pazopanib (NICE)	0,700	0,590	962 421 Kč	0,434	2 216 055
4.	Utility - Miguel, 2014	0,700	0,550	962 421 Kč	0,438	2 195 983

Co je nezbytné předložit

Předložení všech relevantních podkladů

- nepublikované údaje lze předložit v režimu OT

Popis a diskuse

- s ohledem na výběr konkrétních utilit

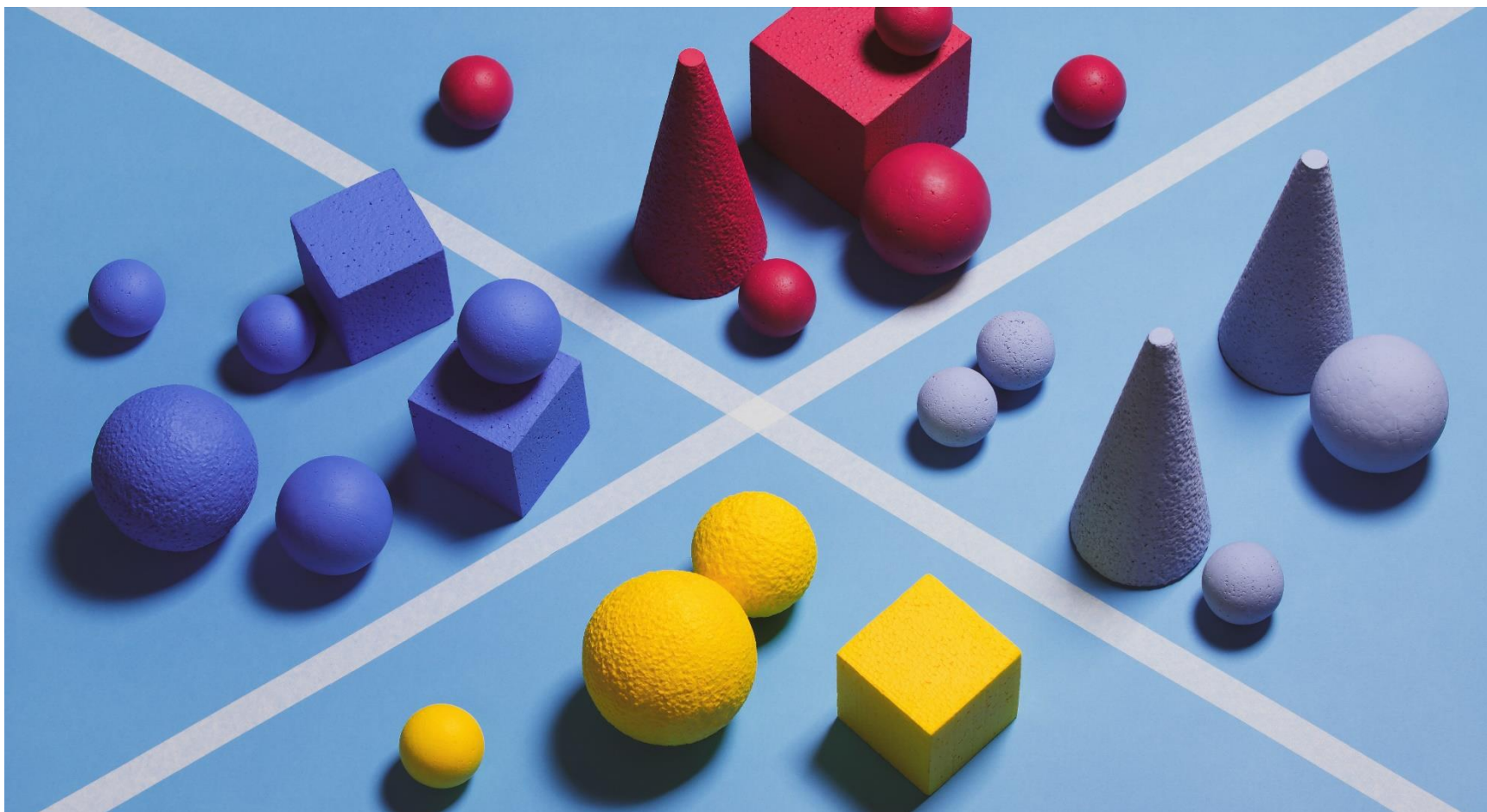
Adjustace utilit dle věku obecné populace

- Sullivan et al., 2011, Ara & Brazier, 2010

Testování v rámci AS

- diskuse alternativních zdrojů utilit

Výsledek analýzy



Výsledek je vždy nezbytné předložit ve srozumitelné a přepočitatelné podobě

Výsledek základního scénáře

	Celkem			Inkrement			ICER
	Náklady	LY	QALY	Náklady	LY	QALY	
ERd	6 986 649 Kč	4,38	3,14	4 188 297 Kč	1,01	0,73	5 731 740 Kč
Rd	2 798 352 Kč	3,37	2,41				

x Nedostatečná interpretace

Rozpis nákladů

Kategorie nákladů	Náklady na hodnocenou intervenci	Náklady na komparátor	Inkrementální náklady	% celkových inkrementálních nákladů
Náklady na aktivní léčbu	5 658 723 Kč	1 676 707 Kč	3 982 016 Kč	95,1%
Náklady na ostatní péči ve stavu před progresí	122 177 Kč	46 805 Kč	75 372 Kč	1,8%
Náklady na nežádoucí události	38 555 Kč	31 459 Kč	7 096 Kč	0,2%
Náklady na léčbu/péči po progresi	1 128 733 Kč	1 003 584 Kč	125 149 Kč	3,0%
Náklady na terminální péči	38 461 Kč	39 797 Kč	-1 335 Kč	0,0%
Celkové náklady	6 986 649 Kč	2 798 352 Kč	4 188 297 Kč	100,0%

✓ Dostatečně podrobně rozdělené náklady i přínosy

✓ Odlišení nákladů na medikaci pro HI a komparátor

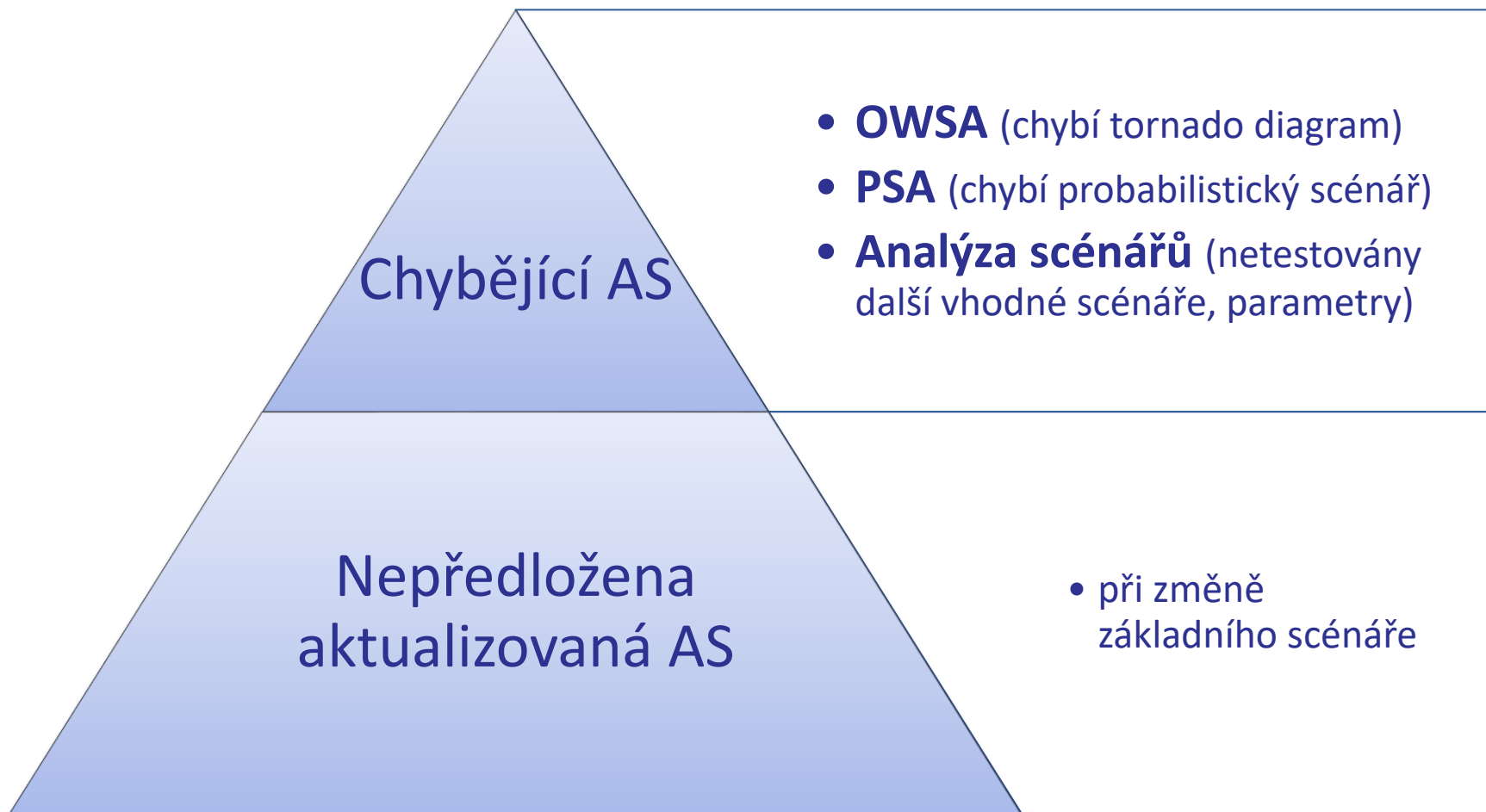
Rozpis přínosů

QALY dle zdravotního stavu	QALY u hodnocené intervence	QALY u komparátoru	Inkrementální QALY	% celkových inkrementálních QALY
Před progresí	1,62	1,22	0,40	55%
Po progresi	1,52	1,19	0,33	45%
QALY celkem	3,14	2,41	0,73	100%

Analýza senzitivity



Časté nedostatky



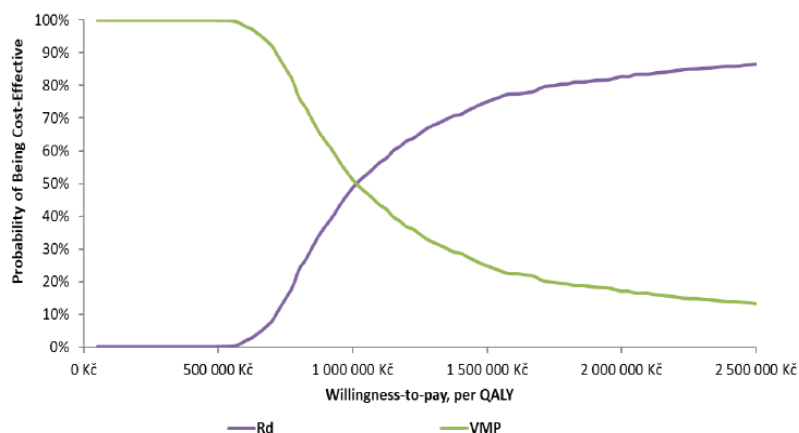
Vhodný způsob prezentace AS:

PSA

Tabulka F-33: Výsledky probabilistické analýzy nákladové efektivity (diskontováno)

Kategorie	Náklady (CZK)	Přínosy (QALY)	ICER (CZK/QALY)
Inkrement (Rd vs. VMP) base case	1 357 307 Kč	1,37	989 222 Kč
Inkrement (Rd vs. VMP) PSA	1 412 640 Kč	1,31	1 078 283 Kč

Obrázek F-20: Cost-effectiveness acceptability curve

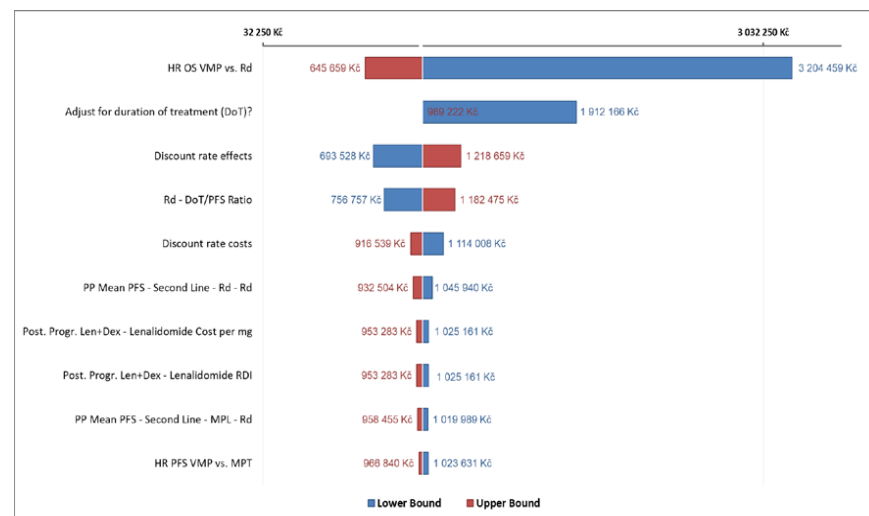


Analýza scénářů

Tabulka 2-31: Výsledky analýzy scénářů – vs. paklitaxel

Parameter	Atezo+nab-P		Paklitaxel		ICER
	QALYS	Costs	QALYS	Costs	
Základní scénář	2,21	2 396 678 Kč	1,10	189 443 Kč	1 981 508
1. Změna časového horizontu: 10 let	1,99	2 392 572 Kč	1,08	188 947 Kč	2 423 950
Změna časového horizontu: 15 let	2,14	2 395 314 Kč	1,10	189 335 Kč	2 117 727
Změna časového horizontu: 25 let	2,26	2 397 464 Kč	1,10	189 484 Kč	1 907 312
Změna časového horizontu: 30 let	2,29	2 397 956 Kč	1,10	189 505 Kč	1 862 219
2. PFS extrapolace (intervenční rameno)	2,22	2 396 679 Kč	1,10	191 850 Kč	1 972 134
3. OS extrapolace (intervenční rameno)	1,60	2 388 293 Kč	0,96	187 111 Kč	3 455 442
4. TTOT extrapolace (azetolizumab)	2,21	2 315 015 Kč	1,10	189 443 Kč	1 908 197
5. TTOT extrapolace (nab-paclitaxel)	2,21	2 472 127 Kč	1,10	189 443 Kč	2 049 241
6. Použití shodných utilit pro PFS v obou ramenech	2,20	2 396 678 Kč	1,11	189 443 Kč	2 023 290
7. Diskontace 0%	2,46	2 427 837 Kč	1,15	191 704 Kč	1 699 014
Diskontace 5%	2,08	2 377 726 Kč	1,07	188 111 Kč	2 168 167

OWSA



Co je nezbytné předložit

Všechny
požadované typy AS

- OWSA
- PSA
- Analýza scénářů

Testovat další
alternativní scénáře

- K ověření vlivu všech zásadních parametrů (extrapolace, časový horizont, utility,...)

Aktualizace AS

- Při změně nastavení základního scénáře vždy předložit i novou komplexní AS (platí i pro BIA)

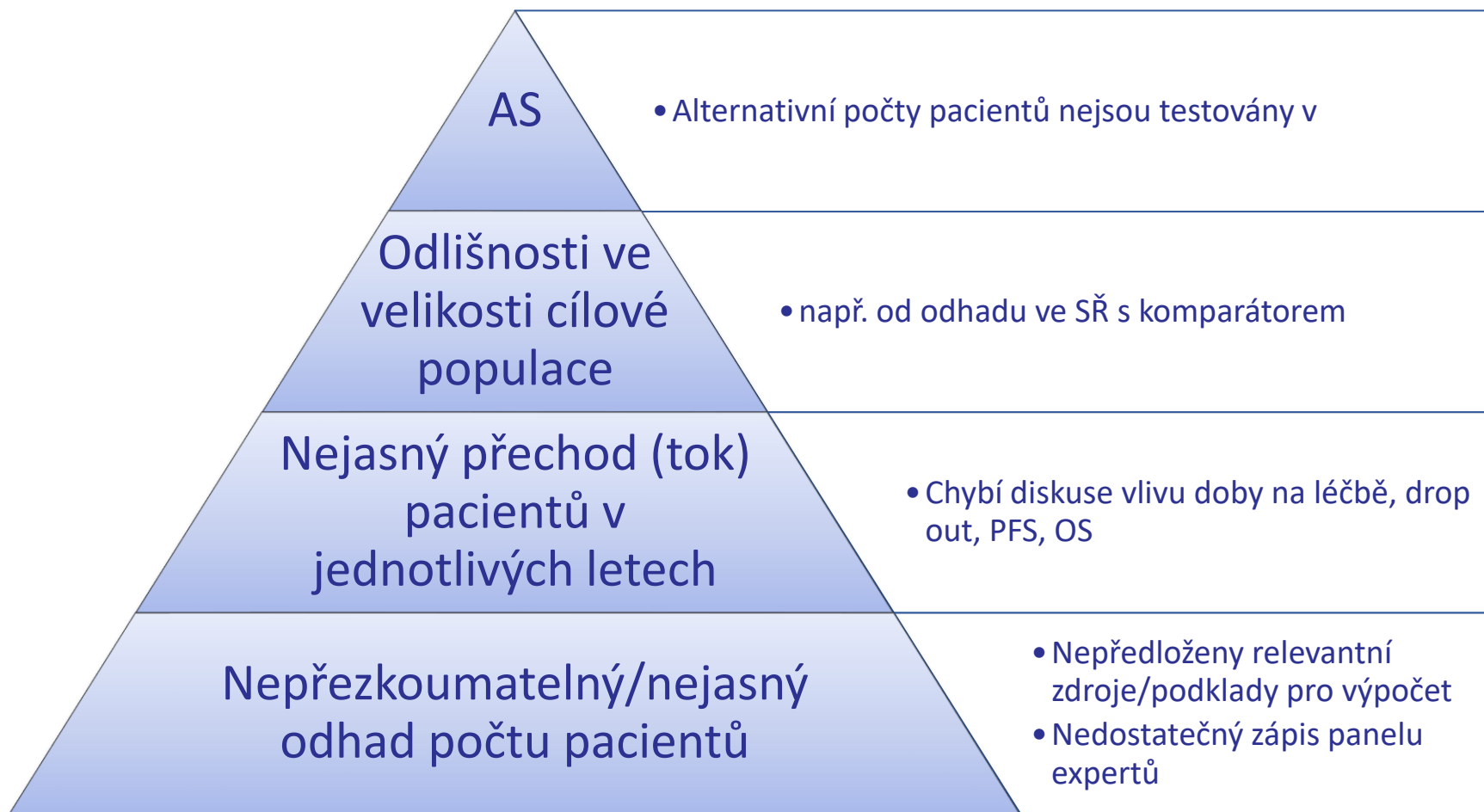
**AS založená na nesprávném základním scénáři je
nepoužitelná pro rozhodování**

ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET

Počet pacientů



Časté nedostatky



Vhodný způsob prezentace údajů k odhadu počtu pacientů

Upřesnění vývoje počtu pacientů v modelu BIA:

ROK	1	2	3	4	5
Počet nově léčených pacientů	33	34	35	37	38
T-1		19	19	20	21
T-2			11	11	11
T-3				6	6
T-4					3
Počet léčených pacientů nmCRPC	33	53	66	74	80

Vyčíslení nákladů na léčbu 1 pacienta:

Cost per patient

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
HI	858 440,30	654 717,26	535 517,46	454 877,88	379 348,49
Komparátor	16 195,05	8 437,50	4 647,09	2 796,66	1 797,22

Bez uvedení těchto údajů **nelze** relevantně přezkoumat předloženou analýzu a **provést přepočet dopadu na rozpočet ze strany Ústavu**

Co je nezbytné předložit

Podrobný popis
odhadu počtu
pacientů

- Průběh (tok) pacientů v jednotlivých letech musí být srozumitelně popsán

Předložení všech
relevantních
podkladů

- Ověřitelné zdroje
- Panel expertů předložen v přezkoumatelné podobě

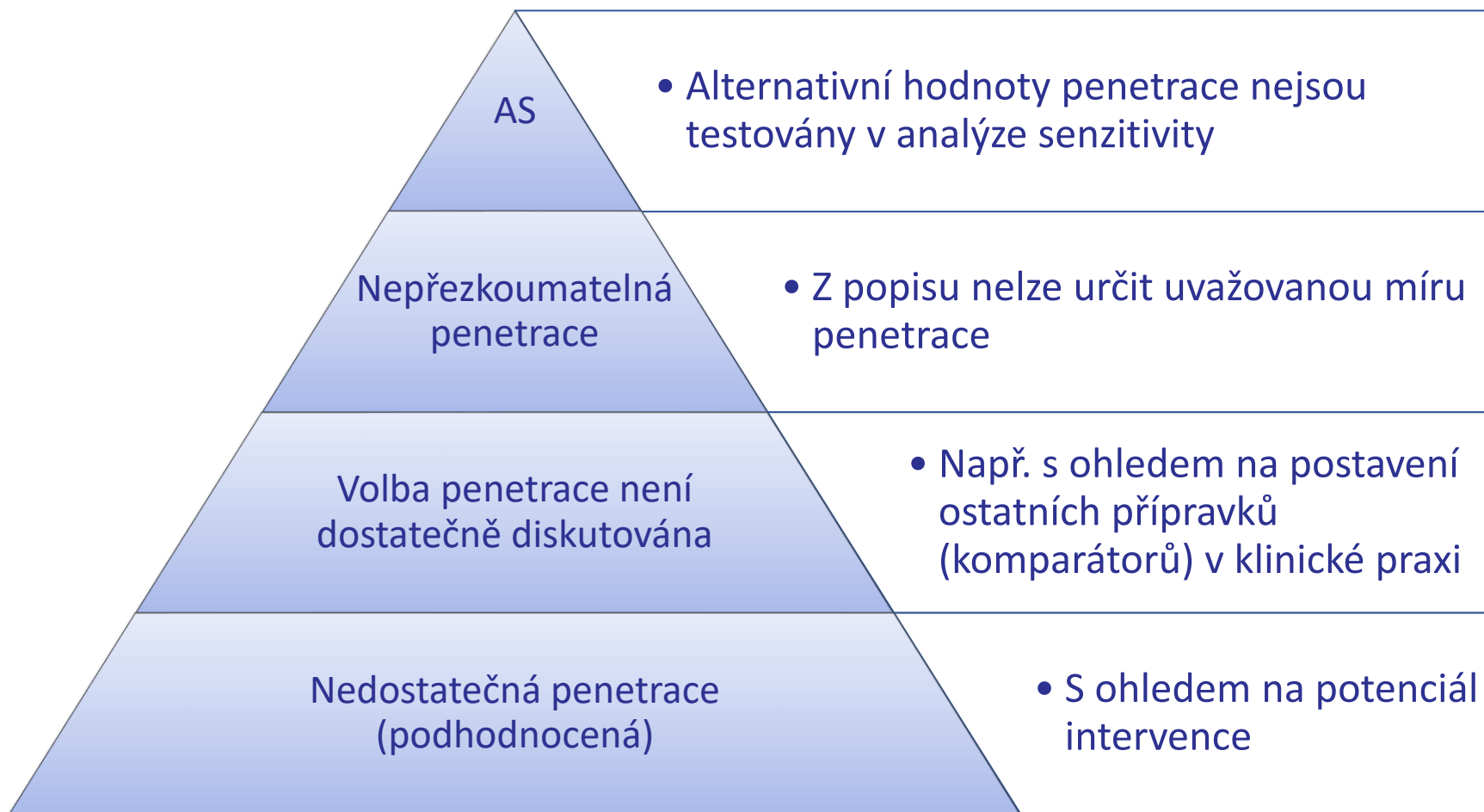
Testovat v AS

- Alternativní počty pacientů

ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET Penetrace



Časté nedostatky



Vhodný způsob prezentace údajů k penetraci

Tabulka 8. Současný terapeutický mix

Léčba	Zastoupení
Komparátor č. 1	50 %
Komparátor č. 2	50 %

Tabulka 9. Budoucí terapeutický mix

Léčba	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
HI	30 %	60 %	60 %	60 %	60 %
Komparátor č. 1	35 %	20 %	20 %	20 %	20 %
Komparátor č. 2	35 %	20 %	20 %	20 %	20 %

Co je nezbytné předložit

Zvolit adekvatní míru penetrace

- podrobně popsat uvažovanou míru penetrace „ve světě“ bez hodnocené intervence a s hodnocenou intervencí

Diskutovat míru penetrace

- zohlednit dostupnost ostatních komparátorů v klinické praxi

Testovat v AS

- alternativní hodnoty penetrace

Závěr



Faktory ovlivňující vydání výzvy





Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz