

## Rekomendacja nr 78/2018

z dnia 23 sierpnia 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: **Rekovellet (folitropinum delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Rekovellet (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033,
- Rekovellet (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026,
- Rekovellet (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, **pod warunkiem wprowadzenia mechanizmów skutkujących obniżeniem kosztów terapii po stronie pacjenta oraz zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego.**

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na dwóch badaniach klinicznych (jedno badanie RCT wraz z badaniem stanowiącym jego kontynuację). Uwzględnione badania porównywały stosowanie folitropiny delta z foliotropiną alfa. Wyniki analizy skuteczności nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych. Natomiast w zakresie drugorzędnych punktów końcowych różnice istotne statystycznie wykazano jedynie w przypadku: średniego czasu trwania stymulacji jajników



- Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026, cena zbytu netto: [REDACTED];
- Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019, cena zbytu netto: [REDACTED];

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością ryczałtową, w ramach grupy limitowej 69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego, definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego, bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu, następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem. Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną.

Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 m-cy. Inne źródła podają, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że u pacjentek z kontrolowaną stymulacją jajników (ang. controlled ovarian stimulation, COS) do stymulacji mnogiego jajczkowania stosowany jest protokół krótki lub długi z agonistami gonadoliberyny (ang. gonadotropin-releasing hormone, GnRH) oraz protokół z antagonistami GnRH (PTG/PTMR 2012). Dodatkowo rekomendacje zalecają, jako opcje terapeutyczne powodujące wzrost pęcherzyków w jajnikach, zastosowanie gonadotropiny uzyskanej metodą rekombinacji genetycznej tj. rekombinowane preparaty FSH (hormon folikulotropowy), LH (hormon luteinizujący) lub preparaty mieszane FSH i LH oraz gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie (gonadotropiny menopauzalne, ang. human menopausal gonadotropins, HMG), tj. FSH lub mieszane preparaty o aktywności FSH i LH (PTG/PTMR 2012, NICE 2013).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych alternatywnymi technologiami wobec folitropiny delta w ocenianym wskazaniu są: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 51) we wnioskowanym wskazaniu w Polsce refundowane są produkty lecznicze zawierające substancje czynne: folitropinę alfa, folitropinę beta, menotropinę, urofolitropinę oraz koryfolitropinę alfa w ramach grupy limitowej 69.1. Hormony płciowe – gonadotropiny. Należy wskazać, iż większość substancji czynnych w ramach grupy 69.1 są refundowane we wskazaniu: „kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub

hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu kломifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy - FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyklu lub hormon antymüllerowski - AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)) – refundacja do 3 cykli; Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH – refundacja do 3 cykli“.

Wnioskodawca jako komparatory dla Rekovelie (folitropinum delta) wskazał terapię folitropiną alfa, folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Rekovelie zawiera substancję czynną foliotropinę delta, która jest rekombinowanym ludzkim FSH (hormon folikulotropowy). Sekwencje aminokwasowe dwóch podjednostek FSH w folitropinie delta są identyczne z sekwencjami endogennego ludzkiego FSH. Podanie FSH powoduje rozwój wielu dojrzałych pęcherzyków Graafa.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Rekovelie wskazany jest w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (ang. assisted reproductive technologies – ART), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. in vitro fertilisation – IVF) lub wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. intracytoplasmic sperm injection – ICSI).

Wnioskowane wskazanie (kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne ocenianego leku, które jednoznacznie wskazuje, iż stymulacja jajników folitropiną delta może być prowadzona u kobiet poddanych technikom rozrodu wspomaganego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono 2 badania kliniczne (jedno badanie RCT wraz z badaniem stanowiącym jego kontynuację) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta w porównaniu z folitropiną alfa stosowanych w pierwszym cyklu kontrolowanej stymulacji jajników (ESTHER-1) oraz drugim i trzecim cyklu stymulacji u kobiet, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu ESTHER-1 (ESTHER-2):

- ESTHER-1 – wielośrodkowe badanie randomizowane, kontrolowane z zaślepieniem oceniającego; liczebność populacji uwzględniona w badaniu: grupa badana – 665 (mITT, ang. modified intention-to-treat; analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność), 623 (PP, ang. per protocol; populacja zgodna z protokołem), grupa kontrolna – 661 (mITT), 632 (PP); okres

leczenia: maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu; okres obserwacji zależał w badaniu od punktu końcowego;

- ESTHER-2 (kontynuacja badania ESTHER-1) - wielośrodkowe badanie kontrolowane, bez randomizacji; liczebność populacji uwzględniona w badaniu: grupa badana – 252 (cykl II), 95 (cykl III), grupa kontrolna – 261 (cykl II), 93 (cykl III); okres leczenia: maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu; okres obserwacji zależał w badaniu od punktu końcowego.

We włączonych badaniach wykorzystywano poniższe współczynniki:

- trwająca ciąża - obecność co najmniej 1 wewnątrzmacicznego żywego płodu 10-11 tygodni po przeniesieniu;
- wskaźnik utrzymującej się implantacji - liczba zarodków wewnątrz macicy 10-11 tygodni po implantacji podzielona przez liczbę implantowanych blastocyst;
- hCG - pozytywny wynik testu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej 13-15 dni po implantacji, zgodnie z zakresami wartości referencyjnych w lokalnych laboratoriach;
- wskaźnik implantacji - liczba wewnątrzmacicznych pęcherzyków ciążowych 5-6 tygodni po implantacji, podzielona przez liczbę implantowanych blastocyst;
- wskaźnik zapłodnienia - liczba oocytów z 2 przedjądrzami (ang. pronuclei) podzielona przez liczbę pobranych oocytów;
- odpowiedź jajników - uzyskanie od 8 do 14 oocytów.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania ESTHER-1 oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na:

- niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie;
- wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów.

Wiarygodność metodologiczna badania ESTHER-2 została oceniona na 7/9 pkt wg kwestonariusza NOS.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta z pozostałymi komparatorami tj. folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną, we wnioskowanej populacji.

#### *Skuteczność kliniczna*

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem folitropiny delta względem folitropiny alfa w odniesieniu do punktów końcowych związanych z ciążą:

- w badaniu ESTHER-1:
  - częstość występowania trwającej ciąży (populacja PP);
  - utrzymująca się implantacja (populacja PP);
  - kobiety, które urodziły co najmniej 1 żywe dziecko (populacja mITT);
  - kobiety, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie (populacja mITT);
  - częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG (populacja PP);
  - częstość występowania ciąży klinicznej (populacja PP);
  - częstość występowania żywej ciąży (populacja PP);

- wskaźnik implantacji (populacja PP);
- w badaniach ESTHER-1 oraz ESTHER-2:
  - częstość występowania trwającej ciąży (populacja mITT);
  - skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych);
  - utrzymująca się implantacja (populacja mITT);
  - skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych);
  - częstość występowania ciąży klinicznej (populacja mITT);
  - częstość występowania żywej ciąży (populacja mITT);
  - wskaźnik implantacji (populacja mITT).

Ocena punktów końcowych związanych z odpowiedzią jajników i embriologią w badaniach ESTHER-1 oraz ESTHER-2 wykazała:

- istotną statystycznie przewagę folitropiny delta nad folitropiną alfa w zakresie:
  - średniego czasu trwania stymulacji jajników w I cyklu stymulacji - różnica średnich (ang. mean difference, MD) wynosiła MD (95% CI)= 0,30 (0,11; 0,49);
  - średniej dawki całkowitej zastosowanej folitropiny:
    - w I cyklu stymulacji - różnica średnich wynosiła MD (95% CI)= -13,70 (-16,90; -10,50);
    - w II cyklu stymulacji - różnica średnich wynosiła MD (95% CI)= -14,00 (-21,24; -11,97);
  - nieprawidłowej odpowiedzi jajników:
    - u chorych ze stężeniem AMH <15 pmol/l (chore z ryzykiem uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na stymulację) wykazano, że mniej niż 4 oocyty uzyskano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 11,8% vs 17,9%);
    - u chorych ze stężeniem AMH ≥15 pmol/l (ryzyko wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację), co najmniej 15 oocytów częściej odnotowano w przypadku chorych z grupy badanej niż kontrolnej (odpowiednio 27,9% vs 35,1%);
    - u chorych ze stężeniem AMH ≥15 pmol/l (ryzyko wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację), co najmniej 20 oocytów rzadziej odnotowano w przypadku chorych z grupy badanej niż kontrolnej (odpowiednio 10,1% vs 15,6%);
  - nadmiernej odpowiedzi jajników - tj. powstanie 25-35 pęcherzyków o średnicy ≥12 mm, wymagającej zastosowania agonisty GnRH stwierdzono u 10 (1,5%) kobiet w grupie badanej i u 23 (3,5%) kobiet w grupie kontrolnej.
- brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie m.in.:
  - średniego czasu trwania stymulacji jajników w II i III cyklu;
  - średniej dawki całkowitej zastosowanej folitropiny w III cyklu stymulacji;
  - częstości dostosowanie dawki;
  - docelowej odpowiedzi jajników (8-14 oocytów);

- nieprawidłowej odpowiedzi jajników w podgrupach:
  - chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków w I cyklu;
  - chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 lub  $\geq 15$  oocytów w I, II i III cyklu;
  - chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 lub  $\geq 20$  oocytów w I, II i III cyklu;
- średniej liczby pęcherzyków podczas stymulacji;
- niewystarczającej odpowiedzi na stymulację prowadzącej do przerwania cyklu;
- nadmiernej odpowiedzi na stymulację prowadzącej do przerwania cyklu;
- zastosowania agonisty GnRH.

### *Bezpieczeństwo*

Wyniki dot. bezpieczeństwa ocenianej technologii nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- działań niepożądanych: zaburzenia układu nerwowego, w tym ból głowy oraz zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
- zdarzeń niepożądanych szczególnie zainteresowania: OHSS (OHSS, ang. ovarian hyperstimulation syndrome), wczesna utrata ciąży, późna utrata ciąży, brak urodzenia żywego dziecka, poronienia, ciąża mnoga, częstość występowania przeciwciał anty-FSH, zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, błędy medyczne.

Ponadto analiza bezpieczeństwa wykazała, że:

- ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 20 (2,0%) chorych w grupie folitropiny delta oraz u 15 (1,5%) chorych w grupie folitropiny alfa.

Do raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zakażenia po zabiegu, zmienność emocjonalna, zaburzenia żołądka i jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, kamica nerkowa, krwawienia w czasie ciąży, spontaniczne poronienie, ciąża biochemiczna, ciąża pozamaciczna, zagrażające poronienie, niepowściągliwe wymioty ciężarnych, wymioty u ciężarnych, zespół hiperstymulacji jajników skręt przydatków oraz krwawienia po zabiegu;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 15 chorych (1,5%) w grupie folitropiny delta i 14 chorych (1,4%) w grupie folitropiny alfa.

Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przedwczesnego zakończenia leczenia, zdarzenia te wystąpiły po zakończonej stymulacji i prowadziły do kancelacji transferu blastocysty lub kancelacji ostatecznego dojrzewania pęcherzyków. OHSS był najczęstszym zdarzeniem niepożądanim prowadzącym do przerwania transferu blastocysty i dotyczył 7 (0,7%) chorych w grupie badanej i 9 (0,9%) chorych w grupie kontrolnej;

- najczęstsze zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie obejmowały: ból głowy, wymioty w ciąży, ciąża biochemiczna, krwawienie w czasie ciąży, spontaniczne poronienie, ból miednicy, dyskomfort w obrębie miednicy (wynik istotny statystycznie na korzyść folitropiny delta) oraz ból proceduralny.

Nie określono istotności statystycznej dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ponieważ część chorych poddawana była więcej niż 1 cyklowi stymulacji.

### Dodatkowe informacje

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Rekovelle:

- najczęściej występujące działania niepożądane to: ból głowy, dolegliwości w obrębie miednicy, OHSS, ból miednicy, nudności, ból przydatków i macicy oraz uczucie zmęczenia;
- niezbyt często występujące działania niepożądane to: zmiany nastroju, senność, zawroty głowy, biegunka, wymioty, zaparcie, dyskomfort w jamie brzusznej, krwawienie z pochwy, ból piersi oraz tkliwość piersi.

ChPL Rekovelle jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania folitropiny delta wskazuje:

- produkt leczniczy Rekovelle zawiera silnie działającą substancję gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działań niepożądanych, i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia;
- leczenie gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu przez lekarza prowadzącego i wspomagający personel medyczny oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. Bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego Rekovelle wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG, lub USG w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Dawka produktu leczniczego Rekovelle jest ustalana indywidualnie dla każdej pacjentki, aby uzyskać reakcję jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Stopień reakcji na podawanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentek;
- przed rozpoczęciem leczenia należy określić przyczyny niepłodności pary oraz ocenić przypuszczalne przeciwwskazania do zachodzenia w ciążę. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy i hiperprolaktynemii, oraz zastosować odpowiednie leczenie;
- nie zaleca się wykorzystywania pomiarów uzyskanych za pomocą testów diagnostycznych innych niż ELECSYS AMH Plus immunoassay firmy Roche do ustalania dawki produktu leczniczego Rekovelle, ponieważ aktualnie nie ma standaryzacji dostępnych testów AMH;
- u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych może wystąpić powiększenie jajników oraz ryzyko rozwoju OHSS. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu leczniczego Rekovelle, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia minimalizuje częstość występowania takich zdarzeń.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zawierającego folitropinę delta (Rekovelle) na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) oraz w bazie ADRR (Europejska baza zgłoszeń o podejrzanym działaniu leków).

Komunikat WHO UMC dotyczył 3 reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem folitropiny delta (Rekovelle). Zareportowane zdarzenia dotyczyły zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

W bazie ADRR odnaleziono informacje o 11 zdarzeniach niepożądanych dotyczących zaburzeń układu rozrodczego i piersi, 1 zdarzeniu niepożądany dotyczącym urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz 1 zgłoszeniu dotyczącym zaburzeń ze strony układu pokarmowego.

Na stronach pozostałych organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu zawierającego folitropinę delta (Rekovelle).

*Ograniczenia analizy*



Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta z pozostałymi komparatorami, tj. folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną we wnioskowanej populacji chorych;
- Odstąpiono od porównania pośredniego, wskazując, iż odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia omawianego wskazania oraz przegląd dostępny w wytycznych NICE 2013 wskazują na podobną skuteczność gonadotropin bez względu na ich rodzaj;
- Włączone badania były badaniami o wysokiej jakości pomimo następujących ograniczeń: brak zaślepienia chorych, brak dostosowania dawki początkowej folitropiny alfa, brak randomizacji w badaniu ESTHER-2, brak publikacji części wyników.

Na niepewność wyników analizy klinicznej wpływa fakt, iż w badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia (brak generycznych, bądź specyficznych dla wnioskowanego wskazania skal dotyczących oceny jakości życia).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) zobowiązuje się do

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii stosowanej u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym, porównując folitropinę delta z folitropiną alfa i folitropiną beta (w scenariuszu dodatkowym). W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków oraz koszty pomiaru poziomu hormonu folikulotropowego (FSH, ang. follicle-stimulating hormone).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Rekovelie we wnioskowanym wskazaniu:

- w miejsce folitropiny alfa generuje:
  - z perspektywy płatnika zmniejszenie kosztów o [REDACTED]
  - z perspektywy wspólnej wzrost kosztów o [REDACTED]
- w miejsce folitropiny beta generuje:
  - z perspektywy płatnika zmniejszenie kosztów o [REDACTED]
  - z perspektywy wspólnej wzrost kosztów o [REDACTED]

Zgodnie z analizą wrażliwości dla porównania z folitropiną alfa z perspektywy NFZ największy spadek kosztów inkrementalnych zaobserwowano w przypadku przyjęcia kosztu za  $\mu\text{g}$  folitropiny delta na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny delta. Przyjęcie tego wariantu wiąże się z obniżeniem kosztów o [REDACTED]. Natomiast wariant, w którym przyjęto koszt za j.m. folitropiny alfa na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny alfa generuje wzrost kosztów o [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej najmniejszy wzrost kosztów inkrementalnych bez uwzględnienia RSS oraz największe oszczędności przy uwzględnieniu RSS generuje wariant, w którym przyjęto koszt za j.m. folitropiny alfa na podstawie najdroższej prezentacji folitropiny alfa. Natomiast największy wzrost wydatków inkrementalnych powoduje przyjęcie kosztu za j.m. folitropiny alfa na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny alfa [REDACTED].

Analiza wrażliwości dla porównania z folitropiną beta wykazała, że najniższe koszty inkrementalne generuje wariant, w którym przyjęto koszt za  $\mu\text{g}$  folitropiny delta na podstawie najdroższej prezentacji folitropiny delta w perspektywie płatnika publicznego. Największy wzrost oszczędności powoduje przyjęcie kosztu za  $\mu\text{g}$  folitropiny delta na podstawie najtańszej prezentacji folitropiny delta. Natomiast uwzględnienie minimalnej średniej dawki Rekovelie w III cyklu wiąże się z najmniejszym wzrostem wydatków z perspektywy wspólnej (bez RSS). Przyjęcie wariantu minimalnej średniej dawki Rekovelie w I cyklu spowoduje największe oszczędności (z RSS).

Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rekovelie, dla których koszt inkrementalny ocenianej terapii jest równy kosztowi terapii prowadzonej z zastosowaniem komparatorów wynoszą w perspektywie wspólnej odpowiednio:

- Dla porównania z folitropiną alfa:
  - Rekovelie 12  $\mu\text{g}/0,36$  ml: [REDACTED] PLN (bez RSS/ z RSS);
  - Rekovelie 36  $\mu\text{g}/1,08$  ml: [REDACTED] PLN (bez RSS/ z RSS);
  - Rekovelie 72  $\mu\text{g} /2,16$  ml: [REDACTED] PLN (bez RSS/ z RSS).
- Dla porównania z folitropiną beta:
  - Rekovelie 12  $\mu\text{g}/0,36$  ml: [REDACTED] PLN (bez RSS/ z RSS);
  - Rekovelie 36  $\mu\text{g}/1,08$  ml: [REDACTED] PLN (bez RSS/ z RSS);
  - Rekovelie 72  $\mu\text{g} /2,16$  ml: [REDACTED] PLN (bez RSS/ z RSS).

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Głównym ograniczeniem analizy jest niespójność analiz problemu decyzyjnego (APD) i klinicznej (AKL), polegająca na nieuwzględnieniu wszystkich refundowanych komparatorów. Wnioskodawca jako komparator w analizie ekonomicznej (AE) uznał folitropinę alfa,

a w ramach uzupełnienia przedstawił wyniki CMA uznając jako komparator także folitropinę beta oraz folitropinę alfa oraz beta łącznie. Dla pozostałych komparatorów wymienionych w analizie problemu decyzyjnego (APD) i analizie klinicznej (AKL): koryfolitropiny alfa, menotropiny i urofolitropiny wnioskodawca zestawiał jedynie koszty z perspektywy płatnika i wspólnej kosztami stosowania Rekovelle. Zasadne byłoby przeprowadzenie CMA względem ww. komparatorów.

- Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest założenie dotyczące DDD. W analizie wnioskodawcy wskazano, iż WHO nie publikuje danych o DDD dla folitropiny delta. Ze względu na fakt, iż wartość DDD jest niezbędna do oszacowania wysokości limitu finansowania poszczególnych opakowań leku Rekovelle, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono własne oszacowania tego parametru na podstawie DDD folitropiny alfa. Przede wszystkim należy zaznaczyć, że pomimo braku przedstawienia DDD dla folitropiny delta przez WHO, na stronie WHO zamieszczono informację, iż DDD dla wielu preparatów hormonalnych mogą się znacznie różnić w zależności od drogi podania z powodu różnic w biodostępności. W przypadku gonadotropin wskazano, iż oszacowania DDD opierają się na początkowym leczeniu braku jajczkowania. Ponadto parametr ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.
- Należy także zaznaczyć, że oszacowania kosztów dotyczących komparatorów oparto o Obwieszczenie MZ, w związku z czym nieznanne są rzeczywiste koszty ponoszone na refundację tych preparatów (m.in. uwzględniające RSS), a co za tym idzie możliwe jest zawyżenie kosztów terapii alternatywnych.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Z uwagi na wątpliwości związane z oszacowaniami wnioskodawcy w zakresie DDD folitropiny delta Agencja przeprowadziła oszacowania własne uwzględniające wielkość DDD folitropiny delta równą 10 µg, wynikającą ze średniej dawki folitropiny delta w I cyklu leczenia (90 µg) i mediany okresu stosowania leku w I cyklu (9 dni) na podstawie badania ESTHER 1.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, stosowanie produktu leczniczego Rekovelle we wnioskowanym wskazaniu:

- w miejsce terapii folitropiną alfa:

- w perspektywie płatnika wykazuje zmniejszenie kosztów w wysokości [redacted]
- w perspektywie wspólnej generuje wzrost kosztów w wysokości [redacted]

- w miejsce terapii folitropiną beta:

- w perspektywie płatnika wykazuje zmniejszenie kosztów w wysokości [redacted]
- w perspektywie wspólnej generuje wzrost kosztów w wysokości [redacted]

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono randomizowane badanie kliniczne ESTHER-1 bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię z folitropiną alfa. W badaniu wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych dla porównania folitopiny delta z pozostałymi alternatywnymi technologiami, w związku z czym nie ma możliwości wnioskowania w zakresie różnic w skuteczności pomiędzy tym substancjami.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Rekovelle (folitropinum delta) roztwór do wstrzykiwań: 12 mikrogramów/0,36 ml; 36 mikrogramów/1,08 ml; 72 mikrogramy/2,16 ml stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji, która będzie stosowała lek oszacowano w scenariuszu podstawowym na ok. [ ] osoby w I roku refundacji oraz ok. [ ] osoby w II roku refundacji.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze spadkiem wydatków ze środków publicznych w wysokości:

- Z uwzględnieniem RSS – [ ] w I oraz [ ] w II roku refundacji;
- Bez zastosowania RSS – [ ] w I oraz [ ] w II roku refundacji;

Natomiast wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy wspólnej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków w wysokości:

- Z uwzględnieniem RSS – [ ] w I oraz [ ] w II roku refundacji;
- Bez zastosowania RSS – [ ] w I oraz [ ] w II roku refundacji.

Koszty ponoszone przez pacjenta, przy założeniu zastosowania 3 cykli leczenia, wzrosną o [ ] w I roku refundacji oraz o [ ] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że wydatki z perspektywy płatnika publicznego spadną o:

- [ ] w wariancie minimalnym oraz [ ] w wariancie maksymalnym w I roku refundacji;

- [redacted] w wariantach minimalnym oraz [redacted] w wariantach maksymalnym w II roku refundacji;

Natomiast wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej wykazały, że wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej wyniesie w I roku refundacji [redacted] w wariantach minimalnym oraz [redacted] w wariantach maksymalnym. W II roku refundacji wydatki wyniosą [redacted] i [redacted] odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Założenie przyjęte w analizie, dotyczące uwzględnienia jako komparatora jedynie foliotropiny alfa oraz foliotropiny beta, jest znacznym ograniczeniem, z uwagi na fakt, iż nie można wykluczyć, że objęcie refundacją foliotropiny delta będzie zmniejszało udziały w rynku również innych refundowanych gonadotropin.
- Oszacowania dotyczące populacji docelowej w analizie przyjęto m.in. na podstawie dostępnych danych dot. zużycia aktualnie refundowanej foliotropiny alfa i beta. Należy jednak zaznaczyć, że obecnie stosowane terapie alternatywne zawężone są do wskazania „kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyku lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli”. Wnioskowane wskazanie dla foliotropiny delta jest zatem szersze, niż wskazanie refundacyjne komparatorów, co może sugerować niedoszacowanie populacji docelowej. Biorąc powyższe pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać faktycznych kosztów ponoszonych przez NFZ po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mimo, iż wnioskodawca zaproponował RSS to jego zastosowanie nie skutkuje zrównaniem miesięcznych kosztów terapii Rekovelle z perspektywy pacjenta przy cenie wnioskowanej w stosunku do obecnie refundowanych produktów w ramach grupy docelowej. Natomiast w analizie klinicznej nie wykazano różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych. Tym samym wskazane byłoby pogłębienie proponowanego instrumentu do poziomu, pozwalającego na obniżenie kosztów terapii ponoszonych przez pacjenta przy objęciu leku refundacją do aktualnego poziomu wydatków przy terapii obecnie refundowanymi gonadotropinami.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono wytyczne kliniczne dotyczące postępowania klinicznego w przebiegu kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków poniższych organizacji i towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów (PTG) 2012 (Polska);
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (PTMR) 2008 (Polska);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013 (Wielka Brytania).

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu wskazują, że u pacjentek z COS do stymulacji mnogiego jajeczkowania stosowany jest protokół krótki lub długi z agonistami GnRH oraz protokół z antagonistami GnRH. W wytycznych klinicznych w COS do stymulacji mono owulacji zalecane jest również zastosowanie następujących opcji terapeutycznych powodujących wzrost pęcherzyków w jajnikach: gonadotropiny uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (tj. rekombinowane preparaty FSH, LH lub preparaty mieszane FSH i LH) oraz gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie (tj. FSH lub mieszane preparaty o aktywności FSH i LH). W polskich wytycznych klinicznych podkreślono, że nie wykazano jednoznacznie przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi. Dawka początkowa gonadotropin powinna być ustalana indywidualnie.

W wytycznych NICE podkreślano również, że do stymulacji jajników zaleca się użycie zarówno gonadotropin rekombinowanych, jak i pochodzących z moczu. Dawka początkowa powinna zostać ustalona indywidualnie na podstawie analizy wieku, BMI, obecności jajników wielotorbielowatych oraz oceny rezerwy jajnikowej. Maksymalna dawka FSH nie powinna przekraczać 450 j.m./dobę.

Odnaleziono jedną pozytywną i dwie negatywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Rekovelle we wnioskowanym wskazaniu wydane przez:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2017 (Francja) – wydano pozytywną rekomendację w sprawie włączenia produktu leczniczego Rekovelle do wykazu leków refundowanych i produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu i dawkach wymienionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017 (Walia) – wydano negatywną opinię w sprawie produktu Rekovelle z powodu niezłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017 (Szkocja) – rekomendacja negatywna z powodu niezłożenia wniosku do SMC przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Rekovelle jest refundowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Belgia, Czechy, Dania, Hiszpania, Holandia, Islandia, Niemcy, Słowenia, Wielka Brytania. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rekovelle jest aktualnie refundowane w jednym z państw o PKB per capita zbliżonym do Polski – Słowenii.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.04.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.574.2018.2.IS, PLR.4600.573.2018.2.IS, PLR.4600.572.2018.2.IS) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków: Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033, Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026, Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019, we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2018 z dnia 20 sierpnia 2018

roku w sprawie oceny leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4330.8.2018; data ukończenia: 09.08.2018 r.