



Opinia nr 59/2020
z dnia 5 czerwca 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Everolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu
rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami
do wątroby i węzłów chłonnych krezki

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, z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Everolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Technologia lekowa będąca przedmiotem niniejszej oceny była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2018 roku. Wówczas interwencję stanowił produkt leczniczy z inną nazwą, a problem zdrowotny (nowotwór neuroendokryny jelita krętego z zespołem rakowiaka i przerzutami) ujęto z innym kodem ICD-10.

Pod uwagę wzięto wyniki oceny efektywności klinicznej, które wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w przeżyciu całkowitym w porównaniu do placebo (wyniki szczegółowe: przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynym powiązany z zespołem rakowiaka była wyższa w grupie kontrolnej niż w grupie badanej i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesiące, a zastosowanie ewerolimusu w porównaniu do placebo związane było z 17% wzrostem ryzyka zgonu). Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji również były nieistotne statystycznie (wyniki szczegółowe 16,4 vs 11,3 miesiąca odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Pod uwagę wzięto również niepewność oszacowań, które związane są z ograniczeniami przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, tj. nie odnaleziono badań odnoszących się do populacji pacjentów z nowotworem neuroendokrynym jelita cienkiego z zespołem rakowiaka. Badanie uwzględnione w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa EWE vs PLC obejmuje szerszą niż wnioskowana populację. Ponadto w badaniu RADIANT-2 nie wyodrębniano wyników w odniesieniu do poszczególnych subpopulacji, w tym pacjentów



z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego, co także wpływa na wiarygodność wniosku.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wymienia ewerolimus jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym kilka w leczeniu hormonalnie czynnych postaci NET, przy czym głównie rekomenduje się połączenie ewerolimusu z analogami somatostatyny. Odnalezione rekomendacje kliniczne bazują jednak na publikacji Pavel 2011 i nie uwzględniają publikacji Pavel 2017 wykazującej gorsze przeżycie całkowite w grupie ewerolimusu.

Ponadto, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Afinitor, zawierającego tę samą substancję czynną co produkt leczniczy Ewerolimus Stada przedstawiono także informacje dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w rakowiakach. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, ewerolimus w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. progression free survival), a pośrednia analiza przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ewerolimusu u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Everolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu rak neuroendokrynnym jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki 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.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne – 3x (odcinkowa resekcja jelita cienkiego oraz wycięcia guzka wątroby, resekcja ziarniniaka wątroby i okolicznych w. chłonnych, usunięcie meta do okolicy pachwinowej), zimne analogi somatostatyny (Somatulina Autogel), 4x Lu-DOTATATE. Dodatkowo w zleceniu podano, że: w scyntygrafii całego ciała występują przerzuty do wątroby, tkanek miękkich, oraz kości; występują objawy zespołu rakowiaka

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwory neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo--trzustkowe – GEP-NEN, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka.

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, gastroenteropancreatic tumors) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory

neuroendokryne jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32–1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (midgut). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokryne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego są często wieloogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

Pięcioletnie przeżycie uzyskuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium I i II, 97,1% w stadium III oraz 84,8% w stadium IV. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3. W innych opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku zajęcia miejscowego, 55% zaś przy obecności przerzutów odległych. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, w przypadku rozpatrywania zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) oceniane leczenie ma zastosowanie w sytuacji, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W odnalezionych wytycznych wskazano że w przypadku nowotworów neuroendokrynnych zlokalizowanych w jelicie cienkim, poza ewerolimusem, można zastosować być terapia PRRT z wykorzystaniem 177 Lu-DOTATATE, interferon alfa-2b lub chemioterapię.

Mając na uwadze informacje zawarte w zleceniu dotyczące wcześniejszego leczenia oraz fakt, że chemioterapia zalecana jest w celu łagodzenia objawów i wymieniana jest jako ostania z opcji terapeutycznych, za możliwą alternatywną opcję terapeutyczną uznano interferon alfa-2b, która obecnie nie jest finansowana w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus (EWE) jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptorów HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji choroby po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy
- w leczeniu nieoperacyjnych lub rozsianych nowotworów neuroendokrynnych trzustki o wysokim lub pośrednim stopniu zróżnicowania, u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym
- w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii antyVEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyńniowego).

Wskazanie, którego dotyczy wniosek obejmuje pacjentów z rakiem neuroendokryny jelita cienkiego (ICD10: C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki i stanowi wskazanie pozarejestacyjne dla produktu leczniczego Everolimus Stada.

Należy jednak zaznaczyć, że oceniany produkt stanowi lek generyczny dla leku Afinitor, którego wskazania rejestracyjne obejmują wskazanie wnioskowane.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne RADIANT-2, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu w porównaniu do placebo (oba skojarzone z oktreotydem) u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka. W badaniu udział wzięło 429 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 28 miesięcy.

Skuteczność

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. progression free survival, PFS) w ocenie niezależnej komisji u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka, wynosiła w grupie EWE 16,4 mies. zaś w grupie PLC 11,3 miesięcy. Różnice były nieistotne statystycznie (HR=0,77 (95%CI: 0,59-1,00)).

Mediana PFS wg lokalnej oceny badaczy wyniosła odpowiednio dla EWE 12 mies. oraz dla PLC 8,6 miesięcy. Wynik był istotny statystycznie. (HR=0,78 (95%CI: 0,62-0,98)).

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) była dłuższa w grupie PLC niż w grupie EWE i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesięcy. Wynik nie był istotny statystycznie (HR=1,17 (95%CI: 0,92-1,49)).

W abstrakcie konferencyjnym zaprezentowanym na ASCO w 2012 roku, przedstawiono wyniki badania RADIANT z uwzględnieniem czynników rokowniczych. Dopiero analiza wieloczynnikowa uwzględniająca kilka czynników, tj. obecność przerzutów do kości, stan zdrowia wg WHO, poziom chromograniny A, pierwotna lokalizacja nowotworu wskazała na różnice istotne statystycznie (HR 0,62; 95%CI: 0,51-0,87; p=0,003). Przy czym publikacja stanowi doniesienie konferencyjne i nie zmniejsza wątpliwości dotyczących struktury grupy kontrolnej oraz grupy badanej.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem i prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 40 pacjentów (19%) w ramieniu EWE i 7 chorych (3%) w grupie PLC.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym (3-4 stopnia) w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus plus oktreotyd LAR było: zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, infekcje i hiperglikemia, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo plus oktreotyd LAR było: zmęczenie, biegunka i nudności.

W badaniu zaobserwowano 19, 11 i 22 zgony związane z leczeniem odpowiednio w grupie ewerolimus + oktreotyd LAR (faza double-blind), placebo + oktreotyd LAR i ewerolimus + oktreotyd LAR (faza open-label), w publikacji nie przedstawiono informacji czy różnica była istotna statystycznie. Według obliczeń własnych, ryzyko względne zgonu było wyższe w grupie EWE + oktreotyd LAR (faza open-label) w porównaniu do grupy stosującej placebo, RR=2,48 (95% CI: 1,24; 4,97), p=0,01. Natomiast w grupie EWE + oktreotyd LAR (faza double-blind) w porównaniu do grupy stosującej placebo, ryzyko zgonu było wyższe jednak wartość nie była istotna statystycznie, RR=1,7 (95% CI: 0,83; 3,48), p=0,15.

Dodatkowe informacje nt. skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji dotyczących efektywności przedstawiono wyniki badania Radiant-4 (wskazywane przez ekspertów klinicznych i znajdujące się w ChPL Afinitor). Należy jednak podkreślić,

że badanie to nie odpowiada w pełni ocenianej populacji, gdyż uczestniczyli w nim pacjenci z nieczynną hormonalnie postacią nowotworu bez zespołu rakowiaka.

Mediana przeżycia wolnego od progresji według niezależnej oceny radiologicznej wyniosła 11.0 mies. (95%CI: 9.2-13.3) dla ewerolimus oraz 3.9 mies. (95%CI: 3.6-7.4) w grupie placebo. Oszacowano, że ewerolimus zmniejszał ryzyko progresji lub śmierci o 52% (HR=0.48, 95%CI: 0.35-0.67, $p < 0.00001$). Różnica była IS.

W analizach wspomagających obserwowano pozytywny wpływ leczenia we wszystkich podgrupach z wyjątkiem podgrupy pacjentów z guzem pierwotnym pochodzącym z jelita krętego (jelito kręte: HR=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; inne miejsca poza jelitem krętym: HR=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; Płuco: HR=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79])

Zgodnie z ChPL Ewerolimus Stada do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, niedokrwistość, pogorszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia, zaburzenia smaku, ból głowy, zapalenie płuc (pneumonitis), krwawienie, z nosa, kaszel, zapalenie jamy ustnej, biegunka, mdłości, wysypka, świąd, zmęczenie, osłabienie, obrzęki obwodowe, zmniejszenie masy ciała.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym dla produktu Everolimus Stada, Należy jednak podkreślić, że oceniany produkt leczniczy stanowi lek generyczny względem produktu Afinitor.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Afinitor została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

W ocenie ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem terapii

Ograniczenia analizy

- Brak randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi, tj. nowotwór neuroendokryny jelita cienkiego z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki.
- Włączone do analizy badanie nie obejmuje wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem PRRT z wykorzystaniem 177 Lu-DOTATATE.
- W RADIANT-2 nie wyodrębniano wyników na poszczególne subpopulacje, zaś umiejscowienie nowotworu w badaniu obejmowało również inne lokalizacje poza jelitem cienkim, m.in. trzustkę, wątrobę, płuco (49%).
- W badaniu ewerolimus stosowano w skojarzeniu z oktreotydem, we wniosku nie wskazano, natomiast, czy podanie leku będzie obejmowało monoterapię, czy również leczenie skojarzone.

Skuteczność technologii alternatywnej

Zgodnie z ChPL IntronA jest w skazany m.in. w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”.

Na podstawie przeglądu danych CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products zostało w 2004 r. zastąpione przez The Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczność (częściowo już ocenionych w procedurze harmonizacji na mocy art. 11 dyrektywy Rady 75/319 / EWG), CPMP uznało w drodze konsensusu, że profil korzyści do ryzyka

produktu leczniczego IntronA był korzystny w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”.

Dokumentacja dotycząca zastosowania produktu leczniczego Intron A w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka” składa się z opublikowanych i niepublikowanych badań, obejmujących 264 pacjentów z guzami rakowiaka, głównie pochodzącymi z jelita średniego oraz z przerzutami. Uznano, że odpowiedź wystąpiła u 101 pacjentów, chociaż kryteria odpowiedzi różnią się w zależności od badania. Odsetek odpowiedzi (remisja biegunek i zaczerwienienia) u pacjentów z zespołem rakowiaka wynosił 70%. Obiektywna regresja nowotworu występuje tylko u niewielkiego odsetka pacjentów. W badaniu „Norwegian Carcinoid Study”, w którym pacjenci byli leczeni dłużej niż rok przeżyli dłużej niż leczeni tylko przez jeden rok, co sugeruje przedłużenie życia. Jest to jednak jedyna publikacja sugerująca przedłużenie życia. Dokumentacja zawiera tylko jeden przypadek kompletnej odpowiedzi na Intron A, a czas trwania tej odpowiedzi jest nieznan.

Na tej podstawie CPMP podczas spotkania w dniu 21 października 1999 r. zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego IntronA dla wyżej wymienionego wskazania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDAKTOWANO] brutto. Koszt ten [REDAKTOWANO] na podstawie obwieszczenia MZ (15 445,08 zł)

Spośród wszystkich refundowanych produktów leczniczych zawierających ewerolimus, koszt 1 mg substancji czynnej jest najniższy w przypadku produktu Everolimus Stada.

Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku (peg)interferonu alfa-2b. Nie odnaleziono informacji o cenie produktów zawierających (peg)interferon alfa-2b, tj. IntronA i PegIntron.

Należy mieć na uwadze, że wartości wg aktualnej listy refundacyjnej, nie uwzględniają ewentualnych RSS oraz negocjacji pomiędzy świadczeniodawcą i dostawcą leku, zatem zaprezentowane obliczenia mogą nie uwzględniać rzeczywistego kosztu terapii.

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

Według opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem i historią leczenia u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie max. 20 osób.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 20 pacjentów przez 90 dni wyniesie [REDAKTOWANO] brutto [REDAKTOWANO] oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynosi 309 tys. zł.

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 trwania leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013,
- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN) 2017

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019,

Odnalezione wytyczne kliniczne spólnie zalecają zastosowanie ewerolimusu w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że tylko w wytycznych ESMO odniesiono się do sytuacji w której w pierwszej kolejności stosuje się PRRT, a później ewerolimus.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1140.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Everolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 , z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 128/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku oraz raportu nr OT.422.49.2020 „Everolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” Data ukończenia: 25 maja 2020 r.