



Opinia nr 172/2020

z dnia 23 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) 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 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wnioskowane wskazanie tj. nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej zawiera się we wskazaniu leku Imbruvica zarejestrowanym przez FDA.

Uwzględniono wnioski z analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania II fazy (publikacje: Noy 2017, Noy 2020) dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu u chorych z chłoniakiem strefy brzeżnej po minimum jednej linii leczenia (N=64). W badaniu uczestniczyło 17 pacjentów z podtypem węzłowym chłoniaka. W tej podgrupie zaobserwowano ORR na poziomie 47% (mediana okresu obserwacji wynosiła 33 m-ce). U 8 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, natomiast u 6 odnotowano stabilizację choroby. Do progresji doszło u 2 z 17 chorych z węzłowym podtypem chłoniaka. Czas przeżycia od wolnego od progresji choroby wynosił 8,3 miesiąca i był krótszy niż raportowany w podgrupach śledzionowego i pozawęzłowego MZL (odpowiednio 18,5 i 22,5 m-ca).

Pod uwagę wzięto również fakt, że wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają zastosowanie ibrutynibu u pacjentów z opornym/nawracającym chłoniakiem strefy brzeżnej.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde 140 mg, opakowanie 90 kapsułek, we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) 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 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, do których należą:

- śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, splenic marginal zone lymphoma),
- węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, nodal marginal zone lymphoma),
- pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (mucosa-associated lymphoid tissue),
- dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (pediatric nodal marginal zone lymphoma).

Zaobserwowano związek epidemiologiczny między występowaniem MZL a:

- przewlekłymi infekcjami (poszczególne patogeny opisano w dalszej części rozdziału);
- chorobami autoimmunizacyjnymi;
- reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, układowym toczeniem rumieniowatym czy ziarniniakiem Wegenera. Uważa się, że początkowo hiperplazja chłonna zostaje wywołana przewlekłą długotrwałą stymulacją antygenową, natomiast powstanie chłoniaka jest skutkiem aktywacji szlaków sygnałowych spowodowanej zdarzeniem onkogenym (w tym powstaniem onkogennej translokacji).

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

Prowizoryczną kategorią w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku jest dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, który należy do wyjątkowo rzadko występujących chłoniaków w tej grupie wiekowej.

U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkoci. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości.

Szpicik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes).

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.

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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z opornym/nawracającym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, kopansilib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo w 4 dawkach).

Ibrutynib, kopansilib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie kopansilib nie jest lekiem zarejestrowanym do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Imbruvica zawiera substancją czynną ibrutynib, który jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Imbruvica jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z następującymi nowotworami krwi:

- chłoniak z komórek płaszczą u pacjentów, u których choroba nie reaguje na leczenie lub powróciła po wcześniejszym leczeniu;
- przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) zarówno u wcześniej leczonych, jak i wcześniej nieleczonych pacjentów;
- makroglobulinemia Waldenströma (WM) (zwana także chłoniakiem limfoplazmatycznym).

U pacjentów z CLL lek Imbruvica można stosować w monoterapii, lecz również w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, lub też albo z obinutuzumabem, albo rytuksymabem. Pacjentom z makroglobulinemią Waldenströma lek Imbruvica można podawać w skojarzeniu z rytuksymabem.

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu Imbruvica (off-label).

Warto jednak nadmienić, że wnioskowane wskazanie tj. nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA leku Imbruvica.

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

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie II fazy (Noy 2017, Noy 2020), w którym uczestniczyli chorzy z chłoniakiem strefy brzeżnej po minimum jednej linii leczenia (opartej na rytuksymabie). Węzłowy podtyp chłoniaka strefy brzeżnej zdiagnozowano u 17 z 64 włączonych do badania chorych, natomiast ibrutynib w \geq III linii był podawany u 22 chorych.

Skuteczność kliniczna

Noy 2017

ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL (N = 60):

- 48% (95% CI 35; 62) w ocenie niezależnej komisji oceniającej (IRC);
- 53% (95% CI 40; 66) w ocenie badaczy.

W podgrupie chorych z węzłowym MZL (N=17) uzyskano ORR na poziomie: 41% (95% CI 22; 64). U 7 pacjentów zaobserwowano odpowiedź częściową (PR), natomiast u 7 stabilizację choroby. Do progresji doszło u 4 z 17 chorych z węzłowym podtypem MZL.

Mediana czasu leczenia w badaniu wyniosła 11,6 miesiąca, mediana czasu obserwacji 19,4 miesiąca.

Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI 8,3; nd).

Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta (95% CI nd).

Mediana czasu do odpowiedzi 4,5 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi 5,2 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4).

Autorzy konkludują, że zastosowanie ibrutynibu skutkowało wysokim wskaźnikiem ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL – wniosek ten był niezależny od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL.

Noy 2020

Ocena długoterminowa skuteczności ibrutynibu w monoterapii chłoniaka węzłowego strefy brzeżnej (mediana obserwacji 33,1 m-ca)

W populacji ogólnej badania ORR wzrósł z 48% w 1 roku do 58% po 3 latach.

W podgrupie chorych z węzłowym MZL (N=17) uzyskano ORR na poziomie: 47%.

U 8 pacjentów zaobserwowano odpowiedź częściową (PR), natomiast u 6 stabilizację choroby. Do progresji doszło u 2 z 17 chorych z węzłowym podtypem MZL. Były to najmniej korzystne wyniki spośród analizowanych podtypów MZL (ORR odpowiednio 62% i 63% w grupie z podtypem śledzionowym i pozawęzłowym MZL).

W podgrupie z węzłowym MZL (N=17) uzyskano najkrótszy czas przeżycia wolnego od progresji względem typów: śledzionowego i pozawęzłowego MZL, odpowiednio 8,3 miesiąca vs 18,5 i 22,5 miesiąca.

Bezpieczeństwo kliniczne

Noy 2017

Odnotowano 3 zgony w wyniku AE związane z leczeniem (progresja choroby, krwotok mózgowy, niewydolność wielonarządowa).

Przerwanie leczenia z powodu AE (N = 63) dotyczyło 11 pacjentów, w tym 7 z powodu AE stopnia 3-4 i 2 z powodu AE stopnia 5.

łącznie 39 pacjentów (62%) przerwało leczenie – 20 z powodu progresji choroby, 11 z powodu AE, 4 wycofało zgodę na udział w badaniu (6%), 4 decyzją badacza (6%).

W opinii autorów badania leczenie ibrutynibem było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa nie odbiegał raportowanego w innych badaniach, gdzie stosowano ibrutynib w populacji pacjentów

NHL i CLL. Większość AE wystąpiła w stopniu 1-2, a odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE był niski.

Noy 2020

U wszystkich pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE), u 71% (n=45) zareportowano TEAE stopnia 3 lub wyższego. Najczęstszymi TEAE dowolnego stopnia były biegunka (48%; n=30), zmęczenie (46%;n=29), niedokrwistość (37%;n=23) i nudności (32%;n=20).

Najczęstszym TEAE stopnia 3 lub wyższego była niedokrwistość (16%; n=10).

Ogółem 5% pacjentów (n=3) miało TEAE prowadzące do zgonu: zaostrzenie choroby (n=1), zakażenie wirusem paragrypy prowadzące do zespołu dysfunkcji wielonarządowej (n=1) i krwotok mózgowy (n=1).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Imbruvica do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zapalenie płuc (14% pacjentów), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), zakażenie skóry (15%), neutropenia (38%), małopłytkowość (32%), limfocytoza (19%), hiperurykemia (10%), krwotok (32%), siniaczenie (25%), nadciśnienie (18%), biegunka (42%), wymioty (14%), zapalenie jamy ustnej (14%), nudności (28%), zaparcia (16%), wysypka (35%), ból stawów (20%), skurcze mięśniowe (14%), ból mięśniowo-szkieletowy (37%); gorączka (22%), obrzęk obwodowy (18%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (11%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem off-label relacja korzyści do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- badanie obejmuje szerszą populację pacjentów niż wnioskowana, zgodnie z wnioskiem charakterystyka pacjentów powinna obejmować pacjentów z węzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej oraz trzecią linię leczenia po zastosowanych schematach R-CHOP, R-B, w badaniu nMZL zdiagnozowano u 28% badanych, ibrutynib w III linii został podany u 29% przypadków. Brak dokładnej charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu oraz informacji dotyczących rodzaju leczenia.
- w badaniu nie przedstawiono analiz w podgrupach ze względu na linię leczenia.
- jakość dowodu oceniono na średnią, obarczoną ryzykiem niepewności, metodologicznie jest to badanie przeprowadzone poprawnie, aczkolwiek z uwagi na fazę badania – II faza, wnioskowanie jest ograniczone.

Efektywność technologii alternatywnych

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie odnalezionych badań przedstawionych w wytycznych NCCN 2020.

Sacchi 2016

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej lenalidomid + rytuksymab w badaniu II fazy. W badaniu wzięło udział 39 chorych z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL).

Spośród 39 pacjentów 21 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą CR, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą CRu lub odpowiedź częściową PR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł ORR = 54% (95% CI: 37-70). Wskaźnika kontroli nowotworu (definiowany jako stosunek liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę (SD) w stosunku do wszystkich pacjentów) wyniósł TCR = 72% (95% CI: 55-85).

U 7 pacjentów (18%) (95% CI: 7-34) osiągnęło odpowiedź całkowitą, a u 6 pacjentów (15%) (95% CI: 6-30) wykazano progresję choroby. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy (zakres od 6 do 73 miesięcy) odnotowano 14 (36%) zgonów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące (95% CI: 11-39).

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenie (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

Witzig 2009

Badanie dotyczyło pacjentów z opornym/nawracającą chłoniakiem nieziarniczym. Czterdziestu trzech włączonych pacjentów oceniono pod kątem uzyskania odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwa stosowania monoterapii lenalidomidem. Mediana zastosowanych wcześniej terapii wyniosła 3 (zakres od 1 do 17), a u 50% pacjentów wykazano oporność na ostatnią zastosowaną terapię.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł ORR = 23% (10 z 43), w tym u 7% pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą (CR). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie wyniosła 3,6 miesiąca (zakres od 1,7 do 4,2), a mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 4,2 miesiąca (zakres od 1,9 do 11,1). Mediana PFS dla całej grupy wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 2,5-10,4 miesiąca).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. dotyczyły neutropenii (odpowiednio 30% i 16%) i trombocytopenii (odpowiednio 14% i 5%).

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto trzech miesięcy terapii ibrutynibem (4 opakowania po 90 kapsułek) wynosi ██████ zł.

Wnioskowany sposób dawkowania to 4 kapsułki 140 mg/dzień, a określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie trzech miesięcy terapii.

Jako technologię alternatywną przyjęto stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu.

Koszt 3-miesięcznej terapii lenalidomidem (3 cykle po 28 dni, 20 mg dziennie przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy; max 6 cykli, za Sacchi 2016) wynosi 89 944,86 zł. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny pochodzące z aktualnego obwieszczenia MZ, op. Revlimid 10 mg, 21 tab. Do kosztu terapii lenalidomidem należy dodać koszty terapii refundowanym rytuksymabem (375 mg/m² w 14. dniu każdego 28-dniowego cyklu, za Sacchi 2016).

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

Do oszacowania wpływu na system ochrony zdrowia wykorzystano dane epidemiologiczne oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów:

- Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki;

- dla rozpoznania w kodzie ogólnym C85 - inne i nieokreślone postacię chłoniaków nieziarniczych, odnotowano 848 zachorowań, C81 choroba Hodgkina – 753, C82 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) – 442, C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane – 1 535, C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek t - 244. (KRN w 2017 r.).

Na podstawie powyższych założeń liczebność populacji docelowej oszacowano na 77 chorych. Wówczas oszacowano, że koszt brutto finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 77 pacjentów przez trzy miesiące terapii (4 opakowania po 90 kapsułek) mógłby wynieść ok. ██████ 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 leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z opornym/nawracającym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, kopansilib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3181.2020.2.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) 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 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 347/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) oraz raportu nr OT.422.158.2020 leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 15 grudnia 2020 r.