

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-44/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vimizim (elosulfaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A) (ICD-10 E76.2)”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Anna Pisuk

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczące:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem przedstawicielem firmy BioMarin Europe w Polsce

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1
14/01/2016



⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
rozdział 4.1.2.2., str 20	<p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„Badanie MOR-008 zostało przez analityków Agencji ocenione na 3 punkty w skali Jadad. Punktację obniżono ze względu na brak szczegółowego opisu metody randomizacji i podwójnego zaślepienia.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Z uwagi na fakt, iż publikacja do badania MOR-008 jest już dostępna (Burton et al. American Journal of Medical Genetics Part A 2015; 167 (10): 2272–2281), w której znajduje się szczegółowy opis zaślepienia, jak wskazano poniżej:</p> <p><i>“Treatment assignment was unknown to study subjects, Investigators, site personnel, and BioMarin. The study drug was labeled with the study number and a unique identification number.”</i></p> <p>badanie to powinno być ocenione w skali Jadad na 4 punkty, nie zaś na 3.</p>
rozdział 4.1.2.2., str 21	<p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„Test ten nie był walidowany u pacjentów z MPS IVA i wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>6MWT został zwalidowany, EMA zaakceptowała wspomniane narzędzie, jako najlepszy miernik obciążenia chorobą MPS IVA. Dodatkowo, ten punkt końcowy jest wykorzystywany we wszystkich badaniach rejestracyjnych dla leków stosowanych w innych MPS. Minimalna klinicznie istotna różnica różni się pomiędzy chorymi w zależności od początkowej wartości wykazanej w 6MWT, dlatego nie jest możliwe ujednoczenie tej wartości dla wszystkich chorych. Ostatecznie, uzyskana relatywna poprawa w 6MWT jest wśród najwyższych odnotowanych i uznanych za klinicznie istotne w innych chorobach.</p> <p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„[...] przeprowadzono również analizę w podgrupach, m.in. ze względu na odległość przebytą w teście 6MWT (≤ 200 m i > 200 m). Nie przedstawiono jednak żadnego uzasadnienia dotyczącego wyboru granicznych odległości”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Uzasadnieniem wyboru granicznej odległości wynoszącej 200 m jest średnia, jaką uzyskują chorzy na MPS IVA w 6MWT.</p> <p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„24 tygodnie okresu obserwacji w badaniu MOR-004 [...] nie były wystarczające do oceny trwałości zaobserwowanego efektu”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Istotnie, 24 tygodnie okresu obserwacji w badaniu MOR-004 mogły nie być wystarczające by określić trwałość zaobserwowanego efektu, dlatego właśnie przedstawione zostały wyniki po 72 tygodniach z kontynuacji tego badania, czyli z MOR-005.</p>

	<p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„W badaniu RCT nie badano przeżycia ani czasu do progresji choroby [...]”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>W badaniu RTC nie zostały przedstawione dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego ani czasu do progresji choroby, ponieważ badanie to nie zostało zaprojektowane tak by oceniać tego typu punkty końcowe. Niemniej jednak, jak wynika z ostatnich danych dla leku Naglazyme® (stosowanego w podobnej chorobie), redukcja progresji choroby i poprawa obserwowana w punktach końcowych takich jak funkcjonowanie płuc, stan i funkcjonowanie układu krążenia, w długotrwałym okresie obserwacji mogą mieć odniesienie do przeżycia chorych (Giugliani et al. Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):1953-64).</p> <p>Progresja choroby została oceniona za pomocą twardych punktów końcowych jak i za pomocą surogatów. Do twardych punktów końcowych można zaliczyć ocenę konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego, co okazało się mieć znaczący wpływ na jakość życia chorego. W punktach końcowych będących surogatami wykazano poprawę. Warto podkreślić, że są to punkty końcowe wykorzystywane do oceny progresji choroby w praktyce klinicznej, na co wskazują wytyczne.</p> <p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„Dla niektórych punktów końcowych dostępne były wyniki dla kilku pacjentów w danym przedziale czasowym [...]”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Dla niektórych punktów końcowych dostępne były wyniki jedynie dla kilku chorych w danym przedziale czasowym. Przykładowo, dla danych z 48. tygodnia trwania badania wielu chorych nie zostało poddanych ocenie. Badanie MOR-005 zostało zaprojektowane w dwóch częściach. Pierwsza z nich stanowiła randomizowaną i podwójnie zaślepioną kontynuację badania MOR-004, aż do momentu, w którym pierwotna analiza w badaniu MOR-004 została zakończona (ocena wykonywana co 12 tygodni). Druga część badania była otwarta, w której kontynuowano przyjmowanie jednej z dawek na podstawie wyników badania MOR-004 (ocena wykonywana co 24 tygodnie). Przejście z części pierwszej badania do drugiej miało miejsce 1 grudnia – data odśledzenia badania MOR-004. Jednak chorzy, którzy nie zdążyli mieć wykonanej ostatniej oceny przed 1 grudnia nie zostali uwzględnieni w tym przedziale czasowym, a dopiero w kolejnym.</p>
<p>rozdział 4.1.3., str 22</p>	<p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano pomyłki i nieprawdziwe informacje [...]”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Błąd wskazany w tabeli 9. jest pojedynczą pomyłką i dotyczy dolnej granicy przedziału ufności, podana przy omawianym wyniku p-wartość jest już prawidłowa, więc pomyłka ta nie ma żadnego wpływu na wnioskowanie w analizie.</p>
<p>rozdział 4.2.1.1., str 24</p>	<p><u>Komentarz analityków Agencji:</u></p> <p>„Zdaniem analityków Agencji pacjenci przechodzący operacje ortopedyczne będą bardziej odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji pacjentów z MPS IVA [...]”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Należy podkreślić, że operacje ortopedyczne, którym poddawani byli chorzy w czasie trwania badania MOR-004 były zaplanowane, a nie związane z progresją choroby. Nie odzwierciedla to praktyki klinicznej, ponieważ przez pierwsze 12 tygodni wykonywanie zaplanowanych operacji nie było dozwolone, były więc opóźniane i wykonywane w kolejnych 12 tygodniach. W praktyce klinicznej operacje nie były by</p>

	opóźniane.
rozdział 5.2.1., str. 40	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT:</u> „W związku z odnalezieniem błędów w formułach dotyczących podliczania wyników o jeden rok dłużej niż wynikałoby z horyzontu czasowego oraz prawdopodobieństw przejść w pierwszym cyklu modelu (...)”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u> Model rzeczywiście zaprojektowano na 101 rocznych okresów (uwzględniany jest wiek 0 lat) jednak formuły podliczające wyniki kosztów i QALY swoim zasięgiem obejmują 100 okresów.</p> <p>Należy zauważyć, że w sytuacji gdyby model rzeczywiście kalkulował wyniki w horyzoncie o rok dłuższym to nie powinno to mieć żadnego znaczenia, ponieważ w założeniach raportu przyjęty horyzont czasowy jest dożywotni, natomiast kalkulacja dla 100 bądź 101 lat jest rozwiązaniem czysto technicznym. Dodatkowo wyniki przeliczone przez AOTMiT są nieistotnie różne w stosunku do zaprezentowanych przez Wnioskodawcę: różnica ICUR na poziomie 0,25 procent.</p>
rozdział 5.3.1., str. 41	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT:</u> „Duża część modelu w kontekście skuteczności została oparta o niepewne założenia, co obniża jego wiarygodność.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u> Powyższe stwierdzenie odzwierciedla specyfikę modelowania i przeprowadzania analiz kosztów użyteczności w przypadku chorób ultra-rzadkich, do których należy MPS IVA. Ponadto niepewność wynika z relatywnie niewielkiego doświadczenia w leczeniu choroby przy pomocy wnioskowanej technologii. Należy jednak zauważyć, że istnieją długookresowe wyniki badań dotyczące terapii enzymatycznych w innych MPS, które mają podobną patologię oraz mechanizm progresji. Znane są więc długookresowe wyniki leczenia dla innych terapii enzymatycznych, które pozwalają określić prawdopodobne długookresowe korzyści wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii w MPS IVA. Należy przyjąć, że wyniki te stanowią najlepszą podstawę wnioskowania w sytuacji niepewności. Ponadto warto podkreślić, że w procesie rejestracji leku w FDA i EMA, BioMarin założył międzynarodowy rejestr (MARS registry) w celu zbierania długookresowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elosulfazą alfa chorych na MPS IVA.</p> <p><u>Komentarz analityków AOTMiT:</u> „Pojawienie się objawów choroby, według opisu modelu AE wnioskodawcy, następuje w wieku 3 lat (...). Należy jednak zauważyć, że w modelu prawdopodobieństwo przejścia do stanu brak objawów do występowania objawów, ale braku konieczności używania wózka inwalidzkiego jest określone jako $e^{-\frac{A}{T}}$, gdzie A oznacza liczbę lat do wystąpienia objawów, co sprawia, że w przypadku komparatora po 3 latach jeszcze około 50% pacjentów w modelu znajduje się w stanie bezobjawowym.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u> Powyższe stwierdzenie jest prawdziwe, jednak nie oznacza to, że kalkulacje zostały przeprowadzone w sposób niewłaściwy. Wprost przeciwnie, oznacza to, że model działa zgodnie z założeniami wnioskodawcy, przy czym złożenie to sprowadza się do twierdzenia, że przeciętnie po 3 latach u chorych pojawiają się objawy choroby. Czasem może to nastąpić wcześniej, czasem później. Model oparty jest na analizie przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi stanami, które wskazują na coraz większe zaawansowanie choroby. Jeżeli więc po 3 latach modelowania do kolejnego stanu przechodzi 50% chorych stanowi to potwierdzenie zakładanego funkcjonowania formuły. Przyjęte rozwiązanie odzwierciedla zróżnicowane tempo rozwoju choroby, dzięki czemu jest właściwe dla rozpatrywanej jednostki chorobowej.</p> <p>Ponadto, z uwagi na zmiany w kształcie programu lekowego (zmiany wprowadzone podczas uzgodnienia treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą a ministrem właściwym do spraw zdrowia) ostateczna wersja modelu nie uwzględniała stanu „bezobjawowego” w związku z czym formuła przejścia od stanu brak objawów do występowania objawów, ale braku konieczności używania wózka inwalidzkiego nie była aktywna i zaimplementowane w modelu rozwiązanie nie miało żadnego wpływu na wyniki analizy.</p>

<p>rozdział 5.3.2., str. 42</p>	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT</u>: „Wskaźniki śmiertelności oraz jakości życia w poszczególnych stanach zostały zróżnicowane między grupę leczoną oraz nieleżoną co może prowadzić do podwójnego naliczania korzyści klinicznej płynącej z zastosowania ELS.” Oraz komentarz dotyczący modelowanego dłuższego przeżycia chorych stosujących ELS.</p> <p><u>Uwaga do komentarza</u>: Doświadczenia długookresowych terapii enzymatycznych w innych MPS pozwalają zakładać, że jest to najbardziej prawdopodobny scenariusz.</p> <p><u>Komentarz analityków AOTMiT</u> dotyczący utrzymywania się stałej wagi pacjentów i wpływu na wyniki oszacowania.</p> <p><u>Uwaga do komentarza</u>: Przyjęte przez Wnioskodawcę rozwiązanie oznacza, że pacjenci utrzymują stałą masę ciała jedynie w przypadku pozostania w danym stanie. W innym przypadku pacjenci przechodzą do kolejnego stanu zaawansowania choroby z inną średnią masą ciała. Ważne jest wskazanie, że rozwiązanie to bazuje na dowodach znajdujących odzwierciedlenie w literaturze przedmiotu, nie natomiast na subiektywnych założeniach. Dowody naukowe (<i>Montano 2008</i>; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412124) wskazują, że chorzy przestają rosnąć w wieku 8-10 lat. Stąd zakładając, że przeciętny wiek chorych we wszystkich stanach modelu (pomijając pierwszy stan wczesnego zaawansowania choroby, gdzie chorzy pozostają przez 3 lata w grupie nieleczonej i 9 lat w grupie leczonej) wynosi 12 lat żadne istotne zmiany masy ciała dla poszczególnych stanów nie powinny mieć miejsca.</p>
<p>rozdział 5.3.3., str.42</p>	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT</u> dotyczący identyfikacji błędów w formułach</p> <p><u>Uwaga do komentarza</u>: Analogiczna uwaga pojawiała się w rozdziale 5.2.1. gdzie przedstawiono stosowane wyjaśnienie.</p>
<p>rozdział 5.4., str. 42</p>	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT</u> dotyczący raportów analiz ekonomicznych odnalezionych dla wnioskowanego wskazania (NICE 2015, CADTH 2015)</p> <p><u>Uwaga do komentarza</u>: Zidentyfikowano dodatkową rozbieżność w metodyce analizy złożonej do CADTH, gdzie przyjęto stopę dyskonta wyników zdrowotnych na poziomie 5%. Ponadto należy podkreślić, że elosulfaza alfa ostatecznie uzyskała pozytywne rekomendacje w Wielkiej Brytanii (NICE, nice.org.uk/guidance/hst2) oraz we Francji i w Niemczech.</p>
<p>rozdział 6.3.1. str 46-47</p>	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT</u> dotyczący rozbieżności pomiędzy danymi pozyskanymi przez Wnioskodawcę a tymi pozyskanymi przez Agencję</p> <p><u>Uwaga do komentarza</u>: Dane pozyskane przez Wnioskodawcę są spójne z danymi pozyskanymi od Stowarzyszenia Chorych na MPS i Choroby Rzadkie.</p>
<p>rozdział 6.3.3., str. 47</p>	<p><u>Komentarz analityków AOTMiT</u> dotyczący sposobu podawania leku.</p> <p><u>Uwaga do komentarza</u>: Dane Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów Agencji nie ma pełnej zgodności odnośnie przewidywanych warunków podawania leku, a ponadto część chorych prawdopodobnie będzie przyjmowała lek również w warunkach domowych, w związku z czym koszty podania leku mogą finalnie okazać się nawet niższe niż zaprezentowane przez Wnioskodawcę. Zdaniem wnioskodawcy zasadne wydają się być obawy ekspertów klinicznych w świetle argumentacji: „z powodu nielicznych opisów stosowania preparatu (...)”.</p> <p>Jednak rozsądnym jest przyjęcie założenia, że w rozpatrywanym dożywotnim horyzoncie czasowym analizy lek ten zostanie dobrze poznany, a pacjenci <u>stosujący go przez całe życie</u>, którzy nie doświadczają żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (częstość określają badania kliniczne) nie będą wymagali pełnej hospitalizacji raz w tygodni aż do końca życia. Taki tok rozumowania wydawał się</p>

	<p>autorom opracowania racjonalny. Podążając tą logiką, jeśli nawet chorzy w ciągu pierwszych lat trwania terapii będą leczeni szpitalnie, to po tym okresie, o ile tolerancja leku okaże się zadowalająca, z pewnością będą przyjmować lek ambulatoryjnie (powinno to dotyczyć zgodnie z wynikami badań większości chorych). Wariant przeliczony przez Agencję należy uznać za krańcowy i konserwatywny. Ponadto analitycy Agencji wskazali, że wykonane przez nich kalkulacje nie mają wpływu na wynik oszacowania.</p>
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.