



Diagn. Wypracowanie
 Martyna
 Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
 i Taryfikacji
 z dnia 2 stycznia 2015 r.



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.38.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Keytruda we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”

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 przesać 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: Piotr Łobodziński, Kierownik ds. Farmakoekonomiki i Polityki zdrowotnej, MSD Polska

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

SzP A Mnaak
 do sprawy
 05.01.17
 [Signature]

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

Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....
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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą 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.

Pełnomocnik MSD Polska Dystrybucja.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DK 05.01.2017, *Prof. Słodkiński*

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 4.2.1.1 str. 46, Rozdz. 4.3, str. 63 Rozdz. 12, str. 96</p>	<p>Przy ocenie przeżycia całkowitego pacjentów istotnym parametrem jest wartość HR, która dla porównania PEMBR vs DCT wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę PEMBR (0,54 [0,38; 0,77]). Przedziały ufności dla median OS i PFS zachodzą na siebie w minimalnym stopniu, aczkolwiek na tej podstawie nie można wnioskować istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, a tym bardziej o istotności klinicznej różnic pomiędzy grupami.</p> <p>Należy podkreślić, że zdarzają się sytuacje, w których różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie, a mimo tego przedziały ufności dla wyników uzyskanych w poszczególnych grupach zachodzą na siebie.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że na podstawie pokrywania się przedziałów ufności nie można wnioskować o istotności klinicznej, która oceniana jest na podstawie różnicy w wielkości efektu. Mediana OS uzyskana w ramach terapii PEMBR (14,9 mies.) była prawie 2-krotnie wyższa (o blisko 7 miesięcy) w porównaniu z medianą uzyskaną dla leczenia będącego aktualnie standardem postępowania (DCT 8,2 mies.), a co za tym idzie uzyskany wynik jest istotny klinicznie. Warto zauważyć, że przyjęcie przeciwnej tezy (o braku istotności klinicznej różnicy) prowadziłoby do wniosku, że stosowanie schematów zawierających DCT, a więc aktualnego standardu postępowania jest bezzasadne, gdyż mediana przeżycia w tej grupie wynosi 8 mies., czyli niewiele więcej niż różnica median dla PEMBR i DCT.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.2, str. 54 Rozdz. 4.3., str. 61–62 Rozdz. 12, str. 96–97</p>	<p>W AWA podano informację, że analiza bezpieczeństwa PEMBR została przeprowadzona dla dawki 2 mg/kg m.c. oraz dla dawek 2 i 10 mg/kg m.c.</p> <p>Należy podkreślić, że w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wyłącznie dla dawki zarejestrowanej tj. 2 mg/kg m.c. W publikacji do badania KEYNOTE-010 ujęto wyniki dla dawki 10 mg/kg m.c., jednak nie zostały one przedstawione w analizie klinicznej. Wyniki i wnioski odnośnie do bezpieczeństwa obejmują PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c., a nie jak zapisano w AWA – 2 i 10 mg/kg m.c. Kumulacja wyników dla obu dawek byłaby bezzasadna, gdyż:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowanie dawki 5 krotnie wyższej najpewniej będzie się wiązać z wyższą częstością działań niepożądanych, co wydaje się oczywiste 2) Dawka 10 mg/kg m.c. nie została zarejestrowana, a zatem jej uwzględnianie w analizach nie odzwierciedlałoby warunków rzeczywistej praktyki klinicznej
<p>Rozdz. 4.3, str. 62 Rozdz. 12, str. 96</p>	<p>Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w 3 wariantach, których wyniki były do siebie bardzo zbliżone. W każdym z wariantów wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad PMX odnośnie do OS, PFS i ORR.</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę, że w porównaniu bezpośredni wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT odnośnie do OS, PFS i ORR. Jednocześnie, istniejące dowody naukowe z badań RCT oraz przeglądów systematycznych potwierdzają porównywalną skuteczność PMX oraz DCT. Wobec powyższego całkowicie uprawnione jest stwierdzenie, że PEMBR jest bardziej skuteczny od obu ocenianych komparatorów zarówno DCT, jak i PMX.</p>
<p>Rozdz. 4.3, str. 63 Rozdz. 12, str. 96</p>	<p>Wnioskowanie o względnej skuteczności pembrolizumabu i niwolumabu na podstawie prostego zestawienia wyników z różnych badań, bez oceny homogeniczności badań, wykonane w ramach AWA, cechuje się niską wiarygodnością i nie jest wystarczające do wnioskowania o różnicach w efektach zdrowotnych. Zaprezentowanie powyższych danych w AWA oraz wnioskowanie na ich podstawie musi budzić uzasadnione zdumienie, zwłaszcza w kontekście uwag zgłaszanych przez autorów AWA do porównania pośredniego PEMBR z PMX, które cechowało się jednak znacznie wyższą wiarygodnością metodyczną.</p>
<p>Rozdz. 4.3, str. 62–63</p>	<p>Uwagi dotyczące niezgodności analizy z wytycznymi AOTMiT opublikowanymi we wrześniu 2016 roku należy uznać za niezasadne z uwagi na fakt, że analizy zostały złożone w sierpniu 2016 roku, a więc przed datą wejścia w życie nowych wytycznych.</p>

<p>Rozdz. 9. str. 89 i 90 (Tabela 62)</p>	<p>W AWA podano nieprawdziwe informacje odnośnie do rekomendacji wydanej przez AWMSG. Nie jest to rekomendacja negatywna, a jedynie informacja o odejściu od wydania rekomendacji spowodowana faktem, że pembrolizumab miał być także oceniony przez NICE („Product meets AWMSG exclusion criteria due to NICE appraisal”).</p> <p>Zgodnie z opisem przedstawionym poniżej, AWMSG nie przeprowadza ocen terapii, które mają być także przedmiotem oceny NICE w przeciągu 12 mies. od momentu rejestracji leku. AWMSG nie wydał zatem żadnej rekomendacji dla pembrolizumabu. Pembrolizumab otrzymał natomiast pozytywną rekomendację NICE, która jest wiążąca także w obszarze działalności AWMSG (Walia).</p> <p>Medicines excluded by AWMSG due to NICE advice</p> <p>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) has or will be issuing advice for the following medicines. AWMSG will not normally consider appraising a medicine if NICE intends to publish their final appraisal of the same medicine within 12 months of the date of marketing authorisation. Please refer to NICE for their latest advice.</p> <table border="1" data-bbox="395 622 1364 757"> <thead> <tr> <th>Ref No.</th> <th>Generic Name (Trade Name)</th> <th>Company</th> <th>Excluded date</th> <th>Indication</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2236</td> <td>pembrolizumab (Keytruda®)</td> <td>Merck Sharp & Dohme Ltd</td> <td>15/09/2016</td> <td>Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or</td> </tr> </tbody> </table> <p>http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/reportexclusion?execution=e1s1 (data dostępu 04.01.2017)</p>	Ref No.	Generic Name (Trade Name)	Company	Excluded date	Indication	2236	pembrolizumab (Keytruda®)	Merck Sharp & Dohme Ltd	15/09/2016	Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or
Ref No.	Generic Name (Trade Name)	Company	Excluded date	Indication							
2236	pembrolizumab (Keytruda®)	Merck Sharp & Dohme Ltd	15/09/2016	Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or							
<p>Rozdz. 5.3.1 str. 73, akapit 3</p>	<p>W analizie głównej przyjęto 20-letni horyzont czasowy, gdyż zdaniem wnioskodawcy odzwierciedla on charakter analizowanej jednostki chorobowej. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez analityków Agencji, po 10 latach w ramieniu pembrolizumabu żyje około 1,8% pacjentów, co nie przeczy poprawności przyjętego w analizie horyzontu czasowego. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na fakt, iż przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy, zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi przez analityków Agencji, powoduje zmianę wartości ICUR jedynie na poziomie 3%, co nie jest determinantą zmiany wnioskowania.</p> <p>Należy również zaznaczyć, iż krótszy horyzont czasowy (28-miesięczny) został przetestowany w ramach analizy wrażliwości w związku z uwagami zawartymi w piśmie dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań. Po tym czasie w modelu przeżywa około w ramieniu pembrolizumabu 35% pacjentów, w ramieniu docetakselu około 13% pacjentów i w ramieniu pemetreksedu około 15% pacjentów, a zatem tak krótki horyzont czasowy nie jest wystarczający do oceny wszystkich różnic w kosztach i efektach zdrowotnych. Nieodpowiednim byłoby również przyjęcie średniego czasu przeżycia na podstawie danych epidemiologicznych, wynoszącego, zgodnie z opinią eksperta, ok 6-8 tygodni. Wartość średnia nie jest prawidłową wartością do określenia horyzontu czasowego analizy polegającej na modelowaniu czasu przeżycia. Dodatkowo wartości podane przez eksperta klinicznego najprawdopodobniej nie uwzględniają pacjentów stosujących pembrolizumab, w przypadku którego wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu do komparatorów.</p>										
<p>Rozdz. 5.3.1 str. 73 akapit 4 (ostatni)</p>	<p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej rodzaj zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (a więc zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, które zostały zdefiniowane <i>a priori</i> w oparciu o ich prawdopodobną etiologię immunologiczną) wykazano, że stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia niedoczynności i nadczynności tarczycy. Należy jednak zauważyć, że wszystkie te przypadki dotyczyły stopnia 1 lub 2, ponieważ w analizie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3–5 nie odnotowano żadnego przypadku nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W analizie ekonomicznej uwzględnione zostały wyłącznie zdarzenia niepożądane w stopniu 3–5, jako mające największy wpływ na koszty oraz jakość życia pacjentów.</p>										
<p>Rozdz. 5.3.2. str. 74 akapit 1</p>	<p>Wybór horyzontu czasowego analizy został uzasadniony oraz testowany w ramach analizy wrażliwości. Uwagi dotyczące horyzontu czasowego zostały wyjaśnione powyżej. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt porównania długości horyzontu czasowego w Polsce oraz w cytowanych analizach zagranicznych (UK, Kanada). W analizie ocenionej przez NICE za prawidłowy uznany został dwuletni horyzont czasowy przy uwzględnieniu ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii, wynoszącego 2 lata. W warunkach polskich nie ograniczono czasu trwania terapii pembrolizumabem. W modelowanej krzywej czasu trwania leczenia po dwóch latach ponad 13% pacjentów pozostaje wciąż na terapii pembrolizumabem, a zatem przyjęcie dwuletniego horyzontu czasowego byłoby założeniem wpływającym na niedoszacowanie kosztów terapii pembrolizumabem ponoszonych w warunkach polskich. W analizie ocenionej przez CADTH uwzględniono horyzont 10-letni, który oceniony został jako długi. Również w warunkach kanadyjskich terapia pembrolizumabem została ograniczona do dwóch lat.</p>										

Rozdz. 5.3.2 str. 74 akapit 2	Krzywe przeżycia uwzględnione w analizie wrażliwości wybierano w oparciu o współczynniki dopasowania modelu AIC i BIC. W przypadku krzywej PFS dla pembrolizumabu najlepsze dopasowanie odnotowano dla krzywej Weibulla uwzględnionej w analizie podstawowej, zaś drugie najlepsze dopasowanie odnotowane zostało dla krzywej log-logistycznej. W konsekwencji model log-logistyczny został zastosowany w analizie wrażliwości.
Rozdz. 5.3.2 str. 74 akapit 3	W analizie nie uwzględniono ograniczenia czasu trwania terapii do 2 lat, gdyż takie ograniczenie nie jest zawarte w zapisach projektu programu lekowego oraz w charakterystyce produktu leczniczego. W modelu po dwóch latach terapii ponad 13% pacjentów pozostaje wciąż aktywnie leczonych pembrolizumabem.
Rozdz. 5.4 str. 75 akapit 3	Wyjaśnienia dotyczące aspektów przedstawionych w niniejszym akapicie zostały przedstawione powyżej.
Rozdz. 5.4 str. 76, akapit ostatni	W nowej wersji wytycznych (wersja 3.0 z sierpnia 2016 r., opublikowana 13.09.2016) zawarte jest zalecenie dotyczące rodzajów przeszukiwanych baz informacji medycznych. W związku z tym, brak przeszukania bazy Cochrane nie można uznać za niezgodność z wytycznymi oceny technologii medycznych, gdyż nie jest to warunek konieczny. Niemniej jednak przeszukiwanie przeprowadzone przez analityków AOTMiT nie wskazało na jakiegokolwiek źródła danych nie ujęte w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Dodatkowo należy podkreślić, że analiza została zakończona dnia 18.08.2016, a zatem wcześniej, niż zostały opublikowane wytyczne Agencji w nowej wersji.
Rozdz. 6.3.1 str.81	Analiza BIA, zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, powinna zawierać ilościową prognozę rocznych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, a więc w tym przypadku z potwierdzoną ekspresją PD-L1. Zatem pomimo tego, iż test PD-L1 może zostać wykonany u pacjentów bez ekspresji PD-L1, to koszty przedstawione w analizie zostały oszacowane prawidłowo.
Rozdz. 6.4 str.82	Rozbieżności w oszacowaniu populacji docelowej w analizie BIA oraz podanej przez ekspertów wynikają przede wszystkim z faktu, iż eksperci założyli wykonanie testu u wszystkich pacjentów z zaawansowanym NRDP w kolejnej linii. W rzeczywistości nie wszyscy pacjenci zostaną poddani badaniu. Dodatkowo dr hab. Maciej Krzakowski założył, że spośród 1000–1500 pacjentów z zaawansowanym NRDP w kolejnej linii 1000 będzie kwalifikowało się do programu lekowego, a zatem występowanie ekspresji PD-L1 wyniesie 67–100%. Natomiast dr n. med. Robert Kieszko założył, że występowanie ekspresji wśród pacjentów drugiej linii wyniesie 50%. Należy podkreślić, iż niedostępne są polskie dane na temat wykonywania testu potwierdzającego ekspresję PD-L1 oraz odsetka występowania tej mutacji wśród zaawansowanego NRDP w kolejnych liniach leczenia, dlatego nie sposób porównać założeń ekspertów z rzeczywistą sytuacją. Jednakże na podstawie danych literaturowych występowanie ekspresji PD-L1 ponad 50% komórek wśród osób z zaawansowanym NRDP wynosi jedynie 28,5%. Stąd też należy przy puszczać, że rzeczywista populacja osób włączanych do programu będzie niższa, niż wskazano. Podsumowując, liczebność populacji wskazaną przez ekspertów należy interpretować jako liczebność populacji, u której można wykonać test na obecność PD-L1, a u której spełnione są pozostałe kryteria włączenia do programu
Rozdz. 6.4 str.83	Analitycy agencji wskazali niezgodność z wytycznymi HTA 2016 polegającą na braku testowania różnych propozycji cenowych dla ocenianego leku, jednak zauważyć należy, iż w ramach analizy testowano wpływ na budżet płatnika 2 propozycji cenowych – cena preparatu bez uwzględnienia RSS oraz cena preparatu z uwzględnieniem RSS.

* 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
---	-------

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.)

* 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

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

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