

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.34.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:Kinga Adamczyk.....

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

.....w dniu 27 września 2021 r.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:

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 2021 r., poz. 523)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 2017 r., poz.1938 z późn. zm.),

- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1938 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 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.

.....
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

23.09.2021 r.

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

23.09.2021 r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p>Produkt leczniczy Cablivi® (kaplacyzumab) to pierwsza i obecnie jedyna opcja terapeutyczna zarejestrowana do leczenia epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (<i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP</i>) u dorosłych i młodzieży [1].</p> <p>aTTP jest pojawiającym się gwałtownie i nagle rzadkim schorzeniem hematologicznym, które wiąże się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi spowodowanymi powstawaniem zakrzepów i uszkodzeniem narządów wewnętrznych pacjenta. Leki immunosupresyjne aktualnie stosowane w terapii epizodu aTTP nie dają natychmiastowego efektu, są ponadto mało specyficzne i charakteryzują się przede wszystkim działaniem autoimmunologicznym, nie wpływając na stanowiące duże zagrożenie dla życia powstawanie zakrzepów. Pierwszą i do tej pory jedyną opcją terapeutyczną blokującą powstawanie zakrzepów w przebiegu epizodu aTTP jest lek biologiczny – kaplacyzumab.</p> <p>FDA objęło kaplacyzumab procedurą przyspieszonej rejestracji (<i>priority review</i> [2]), co potwierdza wysokie znaczenie tej opcji leczenia dla zdrowotności społeczeństwa. Mimo, że oceniana jednostka chorobowa występuje bardzo rzadko, terapię kaplacyzumabem oceniono w dużym, obejmującym blisko 150 pacjentów, dobrze zaprojektowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją HERCULES [3].</p> <p>Terapia z wykorzystaniem kaplacyzumabu dodanego do leczenia standardowego obejmującego procedurę wymiany osocza (plazmafereza, PEX) oraz leczenie immunosupresyjne przynosi pacjentom korzyści kliniczne poprzez skrócenie czasu trwania mającego negatywny wpływ na organizm chorego epizodu aTTP, znacznie skracając czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania hospitalizacji i liczbę oraz objętość przyjmowanych plazmaferez ([3, 4]). Wysoki efekt terapeutyczny potwierdziła EMA uznając wyniki uzyskane w badaniu HERCULES za klinicznie istotne [5].</p> <p>Kaplacyzumab jest rekomendowany do stosowania w terapii epizodu aTTP w opublikowanych w 2020 roku wytycznych Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis [6]). Jednocześnie należy wskazać, że uznane na świecie agencje HTA (francuska HAS [7], niemiecka IQWiG [8, 9], brytyjska NICE [10] oraz szkocka SMC [11]) rekomendują finansowanie kaplacyzumabu ze środków publicznych argumentując wydane stanowiska wykazaniem wysokich korzyści klinicznych u pacjentów z epizodem aTTP.</p>

	<p>Bibliografia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EMA (2021) ChPL Cablivi (kaplacizumab) 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf (22.9.2021). 2. FDA (2019). APPLICATION NUMBER: 761112Orig1s000. ADMINISTRATIVE and CORRESPONDENCE DOCUMENTS. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761112Orig1s000AdminCorres.pdf (22.9.2021). 3. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK, HERCULES Investigators. (2019) Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). <i>N. Engl. J. Med.</i> 380(4):335–346. 4. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, DUBY C, Tersago D. (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <i>N. Engl. J. Med.</i> 374(6):511–522. 5. EMA. (2018) Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf. 6. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. (2020) ISTH Guidelines for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32914582/. <i>J. Thromb. Haemost.</i> 18(10):2486–2495. 7. HAS. (2019) Commission de la Transparence. Cablivi. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17389_CABLIVI_PIC_INS_Avis3_CT17389.pdf (26.7.2019). 8. IQWiG. (2019) Caplacizumab (Cablivi). IQWiG recommendation. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/G18-17_Caplacizumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf. (22.9.2021). 9. IQWiG. (2019) Beschluss. des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Caplacizumab. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3726/2019-03-22_AM-RL-XII_Caplacizumab_D-387_BAnz.pdf. (22.9.2021). 10. NICE. (2020) Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185] Final appraisal document. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10361/documents/final-appraisal-determination-document. (22.9.2021). 11. SMC. (2020) Medicine: caplacizumab (brand name: Cablivi®). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5367/caplacizumab-cablivi-final-august-2020docx-for-website.pdf. (22.9.2021).
<p>Rozdz. 5.3.1, str. 64</p>	<p>W ramach analizy ekonomicznej rozrózniono pojęcia „nawrotu objawów” i „kolejnego epizodu aTTP”.</p> <p>W badaniu HERCULES nawrót objawów choroby definiowano jako ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX. Ze względu na moment pojawienia się nawrotów choroby zdarzenia te dzielono na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaostrzenie aTTP (ang. <i>exacerbation</i>) definiowane jako nawrót objawów choroby w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania PEX, - nawrót odległy aTTP (ang. <i>relapse</i>) definiowane jako nawrót objawów choroby w okresie 1 miesiąca następującego po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX. <p>Zgodnie z konstrukcją oryginalnego modelu, nawroty objawów aTTP, które występują w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia pierwszego epizodu aTTP, zostały przypisane do tego epizodu aTTP. Nawrót taki nie jest traktowany zatem jako osobny epizod aTTP, a został utożsamiony z występującym uprzednio epizodem jako jego</p>

kontynuacja. Częstość występowania tych nawrotów przyjęto zgodnie z danymi z badania HERCULES (12,7% w ramieniu KPL + SoC i 38,4% w ramieniu SoC).

„Kolejny epizod aTTP” definiowano z kolei jako nowy epizod aTTP, niezwiązany z pierwszym epizodem. Przyjęto, że kolejne epizody aTTP (określane jako *true relapse*) mogą wystąpić w kolejnych 3-miesięcznych cyklach modelu. Uwzględniono możliwość wystąpienia tylko jednego kolejnego epizodu aTTP, co oznacza, że u pacjenta w ramach modelu mogą wystąpić maksymalnie 2 epizody aTTP. Uwzględnienie możliwości wystąpienia większej liczby tych zdarzeń wiązałoby się z koniecznością znacznej komplikacji struktury modelu przy jednoczesnym znikomym wpływie na wyniki modelowania (ze względu na niskie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP).

Roczną częstość występowania kolejnych epizodów aTTP przyjęto na poziomie 1% na podstawie opinii eksperta klinicznego w oryginalnym modelu. Roczne ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu aTTP równe 1% odpowiada ryzyku wystąpienia tego zdarzenia w horyzoncie dożywotnym na poziomie 16%. W ramach oceny modelu opracowanej przez NICE wskazano, że zgodnie z publikacją Shin 2019 odsetek pacjentów z kolejnym epizodem aTTP wśród pacjentów z brytyjskiego rejestru TTP w latach 2009-2018 wyniósł 19%, zaś zgodnie z opiniami ekspertów 10% pacjentów z aTTP doświadczy kolejnego epizodu choroby w ciągu swojego życia. Przyjęte w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP na poziomie 1% rocznie wpisuje się zatem w zakres określony przez ekspertów oraz dane literaturowe. Danych tych nie należy porównywać z danymi dotyczącymi nawrotów objawów z badania HERCULES. Terapia KPL ma istotny wpływ na leczenie epizodu aTTP poprzez skrócenie czasu jego trwania – znacznie skraca czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania hospitalizacji i liczbę oraz objętość przyjmowanych plazmaferez. Ze względu na mechanizm działania leku, terapia KPL ukierunkowana jest na leczenie pojedynczego ostrego epizodu aTTP i nie zmniejsza ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu aTTP. W związku z tym przyjęte w analizie prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia są takie same niezależnie od rozważanej interwencji.

Bibliografia:

(2019) Single technology appraisal. Caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185] Document B. Company evidence submission. NICE.

Shin J, Alwan F, Austin S, Maeve C, Dutt T, A C, W L, R R, Biss T, Witter T, N C, T C, K D, J V, Hill Q, i in. Thrombotic thrombocytopenic purpura: demographic analysis of the UK TTP registry from 2009 to 2018. *British Society for Haematology 59th Annual Scientific Meeting Glasgow, Scotland*; kwiecień 2019.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK, HERCULES Investigators. (2019) Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). *N. Engl. J. Med.* 380(4):335–346.

	<p>Caplacizumab for treating adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185]. Technical engagement response form. NICE 2020.</p> <p>Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura - Final appraisal document. NICE 2020.</p>
<p>Rozdz. 13, str. 89</p>	<p>W ramach analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (AWB, rozdz. 4.1) nie zidentyfikowano dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii (sprzętowych, osobowych i innych).</p> <p>Z uwagi na fakt, że pierwszą dawkę produktu leczniczego Cablivi® we wstrzyknięciu dożylnym oraz kolejne we wstrzyknięciach podskórnych podaje się podczas hospitalizacji związanej z zabiegiem plazmaferezy, założono że pacjent lub jego opiekun zostanie przeszkolony w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych w ramach ww. hospitalizacji, aby po zakończeniu hospitalizacji wstrzyknięcia leku mogły być wykonywane samodzielnie przez pacjenta lub jego opiekuna, nie generując tym samym dodatkowych obciążeń finansowych dla systemu ochrony zdrowia.</p> <p>Koszty diagnostyki wymaganej zapisami wnioskowanego programu lekowego m.in. badania na aktywność ADAMTS13 i obecność inhibitora ADAMTS13 zostały uwzględnione w koszcie kwalifikacji do programu lekowego. Wykonanie badań ADAMTS13 jest obecnie elementem standardowego postępowania diagnostycznego i jedynie precyzyjnie określony w programie lekowym czas oczekiwania na te wyniki może wymagać intensyfikacji działań diagnostycznych w niektórych ośrodkach.</p> <p>Jako że leczenie z zastosowaniem KPL stanowi terapię dodaną do obecnie stosowanej standardowej praktyki klinicznej, w analizie brak jest informacji dotyczących zmniejszenia nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię. Jednocześnie zmniejszenie kosztów związane z ograniczeniem częstości i długości hospitalizacji, występowaniem powikłań długoterminowych i innymi zostało ujęte w AWB (w ramach kategorii <i>Pozostałe koszty</i>), zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z podziałem na najbardziej istotne kategorie kosztowe: koszty KPL, koszty podania KPL oraz pozostałe koszty (obejmujące koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania pacjentów, hospitalizacji, plazmaferez, leczenia immunosupresyjnego, leczenia powikłań długoterminowych w remisji oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych). Ze względu na konstrukcję adaptowanego w ramach AWB modułu <i>Budget Impact</i>, nie wyszczególniono poszczególnych kosztów uwzględnionych w kategorii <i>Pozostałe koszty</i>.</p>

	Podsumowując powyższe, w analizie wpływu na budżet ujęto wszystkie rodzaje kosztów różnicujące analizowane interwencje oraz ich wpływ na liczbę / czas udzielania świadczeń opieki zdrowotnej.

* 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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* 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.