

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.41.2022
Tytuł:	Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)

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: Roman Markowski

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0).

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

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 2017, poz. 1938 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 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.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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.

.....Pracownik wnioskodawcy AbbVie Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

23 listopada 2022 r.

Signed by /
Podpisano przez:

abbvie

Roman Ryszard
Markowski

Date / Data:
2022-11-23 17:50

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 listopada 2022 r.

Signed by /
Podpisano przez:

abbvie

Roman Ryszard
Markowski

Date / Data:
2022-11-23 17:51

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p data-bbox="220 913 414 954">UWAGA 1</p> <p data-bbox="220 1093 414 1236">Rozdział 3.6, str.36 oraz Rozdział 4.1.3, str. 40</p>	<p data-bbox="443 358 1390 501">„<i>Ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab nie są aktualnie refundowane w umiarkowanej postaci choroby. Nierefundowane komparatory należy traktować jako dodatkowe.</i>” oraz</p> <p data-bbox="443 506 1390 869">„<i>Natomiast wyniki porównań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu z lekami refundowanymi w programie lekowym u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim (w tym porównania bezpośrednie z ustekinumabem i sekukinumabem oraz porównania pośrednie pochodzące z metaanaliz Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022), skrótkowe wyniki przeglądów systematycznych Almohideb 2021, Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Leonardi 2022, Naik 2022, Shear 2021, Singh 2021, Wright 2021, Wang 2021 oraz Yu 2022 oraz wyniki badania Torres 2021 można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.</i>”</p> <p data-bbox="443 909 624 940">Komentarz:</p> <p data-bbox="443 945 1390 1160">Wniosek refundacyjny dotyczy zarówno poszerzenia populacji o postać umiarkowaną, jak również zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania terapii w programie lekowym, tym samym wnioskowana populacja obejmuje zarówno chorych z postacią umiarkowaną choroby jak również, chorych z postacią ciężką.</p> <p data-bbox="443 1164 1390 1711">Wnioskodawca zgadza się, że ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab nie są finansowane ze środków publicznych w umiarkowanej postaci choroby, niemniej jednak dane przedstawione w AWA wskazują, że u części chorych stosowane są one przez okres przekraczający 96 tygodni. W AWA wskazano, że UST, SEK, IKS i GUS należy traktować jako dodatkowe komparatory. Jednocześnie w kolejnym akapicie podano informację, że: „<i>W przypadku technologii takich jak sekukinumab, iksekizumab oraz ustekinumab odnotowano, że decyzje Zespołu Koordynacyjnego dotyczące przedłużenia czasu trwania terapii były dość powszechną praktyką. Najwięcej decyzji odnotowano w przypadku ustekinumabu, gdzie około 70% pacjentów stosowało leczenie powyżej 96. tygodnia. Zarówno w przypadku iksekizumabu jak i sekukinumabu leczenie przedłużono u około jednego na czterech pacjentów.</i>”</p> <p data-bbox="443 1715 1390 1966">Tym samym nie jest zasadne traktowanie tych komparatorów, wyłącznie jako uzupełniające, zwłaszcza, że przedstawione w ramach przedłożonych analiz dowody kliniczne obejmują wyniki bezpośrednich porównań RIS względem dwóch z tych wykluczonych przez Analityków Agencji komparatorów, tj. UST i SEK. Zespół koordynacyjny wydał pozytywne decyzje o kontynuacji terapii powyżej 96 tygodni w przypadku 68,5% chorych leczonych</p>

	<p>UST i oraz 24,8% chorych leczonych SEK. Istnieje zatem populacja, dla której są to jak najbardziej zasadne komparatory.</p> <p>Ponadto dokonany przez Wnioskodawcę wybór komparatorów odnosi się zarówno do sytuacji aktualnej, jak również antycypuje zmiany w zapisach w programie lekowym, które w najbliższym czasie z dużym prawdopodobieństwem zostaną dokonane, na co wskazuje m.in. przebieg procesu refundacyjnego dla leku Tremfya® (guselkumab).</p> <p>Wykluczenie UST i SEK z grona komparatorów dla RIS i tym samym brak prezentacji wyników porównań bezpośrednich RIS vs UST i RIS vs SEK jest wyjątkowo niekorzystną i niezrozumiałą w kontekście wnioskowanych zmian w zapisach programu lekowego konsekwencją przyjęcia odmiennego od przedstawionego w analizach Wnioskodawcy wyboru komparatorów. Przyjęte podejście ma wpływ na prezentację danych w całej AWA. Uzyskane dla tych porównań wyniki pochodzą z wysokiej jakości badań RCT oraz bezspornie wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność RIS w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych, m.in. oceny odpowiedzi na leczenie PASI oraz oceny jakości życia w skali DLQI. Brak prezentacji wyników tych porównań ogranicza możliwość kompleksowego i wyczerpującego wnioskowania o wartości klinicznej RIS we wnioskowanej populacji chorych, wpływa na brak obiektywizmu oceny i tym samym znacząco dyskredytuje analizowaną interwencję. Zgodnie z dostępnymi aktualnie dowodami jest lekiem o najwyższej skuteczności spośród wszystkich finansowanych w programie lekowym B.47. Warto ponadto wskazać, że w żadnym innym procesie refundacyjnym toczącym się w roku 2022 dla leków stosowanych w programie lekowym dotyczącym łuszczycy Analitycy Agencji nie zdecydowali się na podobny sposób postępowania.</p>
<p>UWAGA 2</p> <p>Rozdział 4.1.3.2., str. 49</p>	<p><i>„Pomimo, iż warunkiem włączenia pacjentów do badania IMMvent była łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wynikiem w skali PASI wynoszącym 12 lub więcej oraz wynikiem w skali sPGA wynoszącym 3 lub więcej, w rzeczywistości w badaniu brali udział głównie pacjenci z łuszczycą o nasileniu ciężkim. (...) Zatem populacja pacjentów z badania IMMvent nie odpowiada populacji z wniosku refundacyjnego.”</i></p> <p>Komentarz: Populacja we wniosku refundacyjnym obejmuje zarówno chorych o nasileniu umiarkowanym choroby, jak również zniesienie ograniczenia czasowego leczenia w programie, niezależnie od nasilenia choroby, tym samym nie jest zgodne z prawdą twierdzenie, że wnioskowana populacja nie obejmuje chorych o ciężkim nasileniu choroby.</p> <p>Podkreślić należy ponadto, że analiza kliniczna nie zawiera wyników w podgrupach chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym oraz ciężkim z badania IMMvent. W badaniu uczestniczyli chorzy na łuszczycę zarówno o nasileniu</p>

	<p>umiarkowanym, jak i ciężkim. Badanie IMMvent dotyczy porównania RIS vs ADA, czyli komparatora, który zdefiniowano w AWA jako „<i>prawidłowy w umiarkowanej postaci choroby</i>”, jak również „<i>prawidłowy w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne powyżej 96 tyg.</i>” a więc również w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim.</p> <p>Nie ma podstaw do stwierdzenia, że skuteczność RIS w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym jest inna niż u chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. W analizie Wnioskodawcy przedstawiono wyniki świadczące o wysokiej skuteczności RIS w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, pochodzące z badań obserwacyjnych i wyniki te uznano za spójne z tymi, jakie uzyskano z badań randomizowanych. Dodatkowo, wyniki w podgrupach, zaprezentowane na podstawie badania RCT IMMerge dla porównania RIS vs SEK również wskazują na brak różnic pomiędzy tymi grupami. W przypadku, kiedy w innych badaniach przeprowadzonych dla leków biologicznych z udziałem chorych na łuszczycę przedstawiano wyniki w podgrupach, każdorazowo wskazywano na brak różnic skuteczności analizowanej interwencji pomiędzy grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia nasilenia choroby.</p>
<p>UWAGA 3</p> <p>Rozdział 4.1.3.3., str.50</p>	<p><i>„brak wyodrębnienia wyników z badań Sbidian 2022, Armstrong 2022 dla komparatorów przyjętych w analizie (przedstawiono wyniki dla wszystkich interwencji przyjętych w publikacjach źródłowych)”</i></p> <p>Komentarz: Wyniki NMA z publikacji <i>Sbidian 2022</i> oraz <i>Armstrong 2022</i> przedstawiono zarówno graficznie – dla wszystkich leków uwzględnionych w tych opracowaniach, jak również opisowo – ograniczając opis wyłącznie do opcji terapeutycznych wskazanych jako komparatory dla RIS w przedłożonej dokumentacji. Prezentacja szerszego zakresu danych wpływa korzystnie na ocenę wiarygodności wyników NMA i nie stanowi błędu, w związku z czym zarzut sformułowany w AWA należy uznać za nie mający wpływu na wnioskowanie.</p>
<p>UWAGA 4</p> <p>Rozdział 4.1.3.3., str.50</p>	<p><i>„oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu IMMvent według narzędzia The Cochrane Collaboration nie dokonano osobno dla każdego ocenianego punktu końcowego lub klasy punktów końcowych, ale zbiorczo dla całej publikacji”</i></p> <p>Komentarz: Standardem oceny ryzyka błędu systematycznego na podstawie narzędzia Cochrane jest dokonanie oceny całej publikacji a nie poszczególnych punktów końcowych. Podejście takie nie jest stosowane w przeglądach systematycznych opracowywanych przez Cochrane Collaboration (m.in. w <i>Sbidian 2022</i>, który został włączony do Analizy klinicznej dla leku Skyrizi®). Warto podkreślić również, iż ocena poszczególnych punktów końcowych jest związana bardziej z systemem GRADE, który nie jest wymagany</p>

	<p>Wytycznymi AOTMiT, niż z oceną ryzyka błędu systematycznego na potrzeby Analiz klinicznych stanowiących załączniki do wniosków refundacyjnych.</p>
<p>UWAGA 5</p> <p>Rozdział 4.2.1., str. 50</p>	<p><i>„Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania ryzankizumabu z wszystkimi lekami refundowanymi w programie lekowym B.47. Z uwagi na fakt, iż ryzankizumab jest obecnie refundowany w ramach tego programu lekowego u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki porównań ryzankizumabu z lekami stosowanymi w programie lekowym u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Wyniki pozostałych porównań można odnaleźć w analizie klinicznej wnioskodawcy.”</i></p> <p>Komentarz: Powyżej wskazany opis jest nieprecyzyjny i niekonsekwentny. Przedłożone analizy obejmują doniesienia zawierające wyniki skuteczności i bezpieczeństwa RIS uzyskane w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w porównaniu do wszystkich leków refundowanych obecnie w programie B.47. W powyżej wskazanym zapisie zamieszczono informację, że w AWA znalazły się wyniki właśnie dla tak zdefiniowanej populacji, jednak nie znajduje to w pełni odzwierciedlenia w treści AWA ze względu na decyzję Autorów AWA o odstąpieniu od prezentacji wyników dla porównań RIS z UST i RIS z SEK. Należy jednak podkreślić, że wyniki dla tych porównań również dotyczą populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i powinny zostać uwzględnione dla uzyskania szerokiego zakresu danych o skuteczności i bezpieczeństwie RIS i zgodności z wnioskiem refundacyjnym, który dotyczy zarówno postaci umiarkowanej jak i ciężkiej.</p>
<p>UWAGA 6</p> <p>Rozdział 4.2.1.1., str. 52 oraz Tabela 31 (str. 53)</p>	<p><i>„Wybrano wyłącznie wyniki dla leków refundowanych w programie lekowym B.47.”</i></p> <p>Komentarz: Zapis jest nieprecyzyjny. Autorzy AWA wybrali bowiem wyniki dla leków refundowanych w programie lekowym B.47, jednak z wykluczeniem tych, które wyeliminowali z grona komparatorów dla RIS, tj. UST, SEK, GUS i TIL, pomimo, iż Wnioskodawca przedstawił w przedłożonych analizach wyniki dla wszystkich tych porównań.</p>
<p>UWAGA 7</p> <p>Rozdział 4.2.1.2, str. 60</p>	<p><i>„Weryfikacja danych przedstawionych przez wnioskodawcę z publikacją źródłową Reich 2019 wskazuje na błędne tłumaczenie dwóch spośród wymienionych poniżej punktów końcowych, co zostało sprostowane”</i></p> <p>Komentarz:</p>

	<p>1) W AWA dokonano zmiany nazwy „Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem” na „Poważne zdarzenie niepożądane”. Sformułowanie zastosowane w Analizie klinicznej jest równoznaczne z uznanym za prawidłowe przez Autorów AWA. Kluczowe w prawidłowym rozumieniu klasyfikacji tego typu zdarzeń jest odwołanie się do stopnia ich nasilenia i odróżnienie ich od ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>2) W AWA dokonano zmiany nazwy „Działania niepożądane ogółem” na „Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE)”. W publikacji Reich 2019 (Tabela 3, str.8), z której pochodzą wyniki dla tego punktu końcowego, autorzy wskazali, iż są to „Drug-related adverse event” a więc „Działania niepożądane”. Tym samym nazewnictwo zastosowane w Analizie klinicznej Wnioskodawcy było prawidłowe.</p>
<p>UWAGA 8 Rozdział 4.2.1.2, str. 60</p>	<p><i>„analicy Agencji dodali jeden, pominięty przez wnioskodawcę punkt końcowy wraz z własnymi obliczeniami dla ilorazu szans (OR, ang. odds ratio) oraz różnicy ryzyk (RD, ang. risk difference) – pominiętym punktem końcowym było „jakikolwiek zdarzenie niepożądane”, a także obliczone wartości p dla wszystkich wartości OR i RD”</i></p> <p>Komentarz: W AWA nieprawidłowo wskazano, że w Analizie klinicznej pominięto wynik dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (nazwanych przez Autorów AWA „jakimkolwiek zdarzeniem niepożądany”). Wynik ten znajduje się na str. 168 Analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę, w przedostatnim wierszu Tabeli 46). Obliczenie wartości p dla parametrów OR i RD nie ma wpływu na wnioskowanie. Wynik uznawano za istotny statystycznie na podstawie przedziałów ufności. Żaden z nich nie zawierał wartości granicznych a więc nie było uzasadnione przedstawianie w Analizie klinicznej również wartości p dla tych wyników.</p>
<p>UWAGA 9 Rozdział 4.2.1.2, str. 60</p>	<p><i>„Liczby pacjentów, którzy zmarli pochodzą z publikacji źródłowej Reich 2019, nie jest znana przyczyna rozbieżności z analizą wnioskodawcy.”</i></p> <p>Komentarz: Nie istnieje żadna rozbieżność z analizą Wnioskodawcy. Dane na temat liczby zgonów przedstawione przez Autorów AWA są w pełni zgodne z tymi, jakie znajdują się w Analizie klinicznej, w Tabeli 46, na stronie 167 (pierwszy wiersz tabeli).</p>
<p>UWAGA 10 Rozdział 4.2.1.2, str. 60</p>	<p><i>„dane liczbowe pochodzą z publikacji Reich 2019, zaś obliczenia OR i RR stanowią obliczenia własne analityków Agencji (wnioskodawca pominął ten punkt końcowy w analizie klinicznej)”</i></p>

	<p>Komentarz: Powyższy zapis dotyczy punktu końcowego, który Autorzy nazwali w AWA „Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem”. Nie jest prawdą, że Wnioskodawca pominął ten punkt końcowy w Analizie klinicznej. Wynik ten znajduje się w przedłożonej Analizie, w Tabeli 46 pod nazwą „Ciężkie działania niepożądane ogółem” wraz z obliczonymi parametrami OR i RD. Obliczenia przedstawione przez Analityków Agencji są spójne z tymi pochodzącymi z AKL.</p>
<p>UWAGA 11 Rozdział 4.2.1.2., str. 61</p>	<p><i>„W uzupełnieniu przedstawionych przez wnioskodawcę danych, poniżej przedstawiono również wynik porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie częstości występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AE), ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) lub zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania terapii. Nie wiadomo, z jakiego powodu wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyniku porównania w analizie klinicznej.”</i></p> <p>Komentarz: Ponownie Autorzy AWA błędnie wskazali na braki w przedstawionych przez Wnioskodawcę danych. Wszystkie te dane znajdują się w Analizie klinicznej, w Tabeli 56, str. 199</p>
<p>UWAGA 12 Rozdział 4.2.1.2, str. 62/63</p>	<p><i>„W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ryzankizumabem w długim okresie obserwacji” oraz „Tabela 43. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs, ang. treatment emergent adverse events) oraz liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem specjalnego zainteresowania (TEAESI, ang. treatment emergent adverse events of special interest)”</i></p> <p>Komentarz: Wyniki badania Gordon 2019 przedstawione przez Autorów AWA w Tabeli 43 nie są „zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem” ani też „zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem specjalnego zainteresowania”. „Treatment emergent adverse events” to zdarzenia niepożądane które wystąpiły w trakcie trwania leczenia, ale nie takie, które można określić jako będące konsekwencją zastosowanej terapii. W Tabeli 43 w AWA przedstawiono wyłącznie kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem a nie działań niepożądanych (czyli zdarzeń związanych z leczeniem). Co więcej, Tabela 43 nie zawiera danych dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, które przedstawiono w Analizie klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę w Tabeli 67 (str. 253).</p>
<p>UWAGA 13 Rozdział 4.2.2.2., str. 68</p>	<p><i>„Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego.”</i></p> <p>Komentarz:</p>

	<p>W Analizie klinicznej przedstawiono dane o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności na podstawie ChPL Skyrizi oraz dokumentu FDA 2022.</p>
<p>UWAGA 14 Rozdział 4.3</p>	<p><i>„Zamierzeniem wnioskodawcy było przedstawienie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, czyli w całej populacji, dla której ryzankizumab został zarejestrowany.</i></p> <p><i>Wnioskodawca w piśmie z dnia 27 października 2022 r. podaje, iż „aktualnie ryzankizumab jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47 dla dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Populacja chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym jest komplementarna do tej, w której już ryzankizumab jest refundowany i co istotne, łącznie stanowią pełną populację rejestracyjną dla analizowanej interwencji. Populacja docelowa obejmuje zatem wszystkich chorych z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy.”</i></p> <p><i>Jednakże, z uwagi na fakt, iż <u>oceniany wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia refundacji ryzankizumabu o chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym, w niniejszym raporcie podjęto próbę wyodrębnienia dowodów dla tej grupy chorych.</u>”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Wniosek refundacyjny, wraz z którym przedłożono raport HTA, dotyczy zarówno rozszerzenia populacji chorych kwalifikujących się do leczenia RIS w programie lekowym o chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, jak również zniesienia administracyjnie narzuconego limitu czasowego leczenia RIS chorych w programie. Wnioskodawca, uwzględniając powyższe cele, przedłożył analizy zawierające szeroki zakres dowodów obejmujących pełną populację rejestracyjną chorych na łuszczycę, dla których docelowo miałyby być dostępna terapia ryzankizumabem.</p> <p>Badania rejestracyjne zarówno dla RIS, jak i dla pozostałych leków objętych finansowaniem w ramach programu lekowego B.47, obejmują populację chorych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z przewagą chorych z łuszczycą o nasileniu ciężkim. Z tego powodu zaprezentowano również wyniki badań obserwacyjnych, w których uczestniczyli chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym. Całokształt przedstawionych dowodów wskazuje na wysoką skuteczność RIS zarówno w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, jak i tych z chorobą o nasileniu ciężkim.</p> <p>Dodatkowo, nie jest zasadne wyłączenie z materiału zaprezentowanego w AWA danych dla porównań bezpośrednich RIS z UST i SEK. Uczestnikami tych badań byli bowiem również chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym.</p>
<p>UWAGA 15 Rozdział 4.3, str. 69</p>	<p><i>„(...) populację badaną w zamierzeniu stanowić mieli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, ale średni wynik w skali PASI, mierzącej rozległość i nasilenie zmian</i></p>

	<p><i>skórnym w momencie randomizacji oscyluje wokół 20, co według kryteriów włączenia do programu lekowego B.47. wskazuje na łuszczycę o nasileniu ciężkim.”</i></p> <p>Komentarz: Średnie wyniki PASI uczestników na początku udziału zarówno w badaniu IMMvent, jak i w innych badaniach zarówno dla RIS, jak i dla innych leków finansowanych w ramach programu lekowego B.47 (w tym również dla ADA, który jest objęty finansowaniem w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym) są relatywnie wysokie i wynoszą około 20, jednak autorzy badań oprócz wartości średniej wskazują również na miarę rozrzutu danych, najczęściej odchylenie standardowe. W grupie RIS w badaniu IMMvent SD wynosiło 7,5 (odpowiednio w badaniach, które Autorzy AWA zdecydowali się pominąć, tj. UltiMMA-1: SD= 7,7; UltiMMA-2: SD=7,8; IMMerge: SD=6,3). Dane te jednoznacznie wskazują na udział w badaniach również chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, w związku z tym przytoczona przez Autorów AWA argumentacja jest niekompletna a tym samym negatywnie wpływa na możliwość prawidłowego wnioskowania.</p>
<p>UWAGA 16 Rozdział 4.3, str. 69</p>	<p><i>„Wnioskodawca w złożonej analizie klinicznej przedstawił wyniki badania LIMMitless, badającego skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w długim okresie czasu (do 172 tyg.) i zestawił je z wynikami badań dla komparatorów (wszystkich interwencji refundowanych w programie lekowym). Nie przeprowadzono porównania pośredniego uzyskanych wyników”</i></p> <p>Komentarz: Nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla RIS względem komparatorów dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 48-56 tygodni. Okres ten jest maksymalnym, dla którego dostępne są wyniki z poszczególnych badań dla porównania interwencji z innym aktywnym komparatorem bądź placebo. Badania RCT w łuszczycy są skonstruowane w taki sposób, że maksymalnie po 48-56 tygodniach chorzy kontynuują terapię w fazie otwartej. Przedstawienie zestawień wyników uzyskanych w maksymalnych aktualnie dostępnych okresach obserwacji faz otwartych dla RIS i poszczególnych komparatorów było jedyną możliwością oceny długookresowej skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych.</p>
<p>UWAGA 17 Rozdział 11, str. 91</p>	<p><i>„Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne IMMvent porównujące bezpośrednio ryzankizumab z adalimumabem w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa”</i></p> <p>Komentarz: Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono również badania randomizowane UltiMMA 1 i UltiMMA 2 dla porównania RIS z UST oraz badanie IMMerge dla porównania RIS z SEK. Decyzją Autorów</p>

	AWA prezentacja wyników w AWA została ograniczona do wyników wyłącznie badania IMMvent dla porównania RIS z ADA.
<p>UWAGA 18 Rozdział 11, str. 91</p>	<p>„Wyniki bezpośredniego porównania ryzankizumabu z adalimumabem pochodzące z badania IMMvent wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem <u>w żadnym z ocenianych punktów końcowych</u>”</p> <p>Komentarz: Powyższe zdanie powinno być sformułowane tak, aby jednoznacznie wskazać na brak IS różnic pomiędzy RIS i ADA w odniesieniu do <u>wszystkich</u> ocenianych punktów końcowych <u>oceniających bezpieczeństwo</u>.</p>
<p>UWAGA 19 Rozdział 3.1.2.3 str.12</p>	<p>„Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy opakowań z ryzankizumabem zawierających 150 mg substancji czynnej, produkt po minimalnej rozliczonej cenie z 2021 roku mógłby</p> <p>_____”</p> <p>Komentarz: _____</p>
<p>UWAGA 20 Rozdział 5.3.1. str. 75</p>	<p>„Odnosnie struktury zastrzeżenia budzi fakt, że ograniczono się do modelowania 3 linii leczenia w programie lekowym, po niepowodzeniu których chory trafia na BSC. Zgodnie z wynikami 3.3.4 Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.47 – analiza schematu leczenia u pacjentów stosowane jest do pięciu linii leczenia, przez co należy uznać założenie za niezgodne z danymi rzeczywistymi polskiej praktyki leczenia łuszczycy plackowatej.”</p> <p>Komentarz: W ramach danych przedstawionych w AWA, można zauważyć, że odsetki chorych na kolejnych liniach leczenia są niewielkie: 2 linia 450/2432=18,5%</p>

	<p>3 linia $70/2432=2,9\%$ 4 linia $13/2432=0,5\%$ 5 linia $3/2432=0,1\%$.</p> <p>Zatem praktykę stosowania 4-5 linii leczenia należy uznać za indywidualną kwestia dotyczącą niewielkiego odsetka chorych. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w ramach modelu ekonomicznego uwzględnienie 4 i 5 linii leczenia zdecydowanie zwiększyłoby obszerność arkuszy kalkulacyjnych, a biorąc pod uwagę odsetki chorych można przypuszczać, że miałyby to znikomy wpływ na inkrementalny wynik analizy oraz nie miałyby jakiegokolwiek wpływu na wnioskowanie.</p>
<p>UWAGA 21 Rozdział 5.3.1 str. 75</p>	<p><i>„Wnioskodawca nie podjął próby przeprowadzenia analizy schematów leczenia w ramach programu (linie terapeutyczne).”</i></p> <p>Komentarz: Przedstawiono przez analityków Agencji informacja jest nieprawdziwa, ponieważ w ramach analiz przeanalizowano i przedstawiono wybór schematów leczenia: <i>„Biorąc pod uwagę fakt, że historycznie grupą substancji o najwyższych udziałach w Programie lekowym B.47 były inhibitory TNF-alfa, należy je traktować jako leki stosowane w najwcześniejszej możliwej fazie leczenia (reprezentantem inhibitorów TNF-alfa o najwyższych udziałach jest adalimumab). Dane ze Sprawozdań NFZ wskazują na widoczną w ostatnich latach ekspansję rynkową inhibitorów interleukiny 17, które w znacznym stopniu stanowią kolejną grupę leków stosowanych bezpośrednio po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa. W dalszej kolejności po inhibitorach interleukiny 17 (reprezentantem tej grupy w analizie podstawowej jest sekukinumab) w praktyce stosuje się leki z grupy IL-23 (reprezentantem tej grupy w analizie podstawowej jest ryzankizumab), a następnie leki z grupy IL-12/23 (ustekinumab). W przypadku chorych rozpoczynających terapię w Programie lekowym B.47 od leków z grupy inhibitorów interleukiny, w ich sekwencji leczenia po niepowodzeniu terapii I-liniowej rozważyć należy wprowadzenie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa (w modelu uwzględniono adalimumab jako reprezentanta grupy). W dalszej kolejności w praktyce klinicznej stosuje się leki z pozostałych grup inhibitorów interleukiny według kolejności opisanej wyżej. W analizie scenariuszy testowano pozostałe kombinacje kolejności zastosowania grup leków w ramach poszczególnych sekwencji leczenia.”</i></p>
<p>UWAGA 22 Rozdział 5.3.2. str.75</p>	<p><i>„W dokumencie opisowym analizy wskazano, że prawdopodobieństwa osiągnięcia wyników w skali PASI w przedziałach określonych w ramach stanów uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022. Tymczasem w modelu elektronicznym skuteczność ryzankizumabu po 52 tyg. może być określona na podstawie NMA Armstrong 2022, nie ma możliwości</i></p>

	<p>wyboru jako źródło danych Sbidian 2022, który jest systematycznym przeglądem Cochrane, o wysokiej jakości.”</p> <p>Komentarz: W opisie analizy ekonomicznej opisano metodykę modelu ekonomicznego i zakres wykorzystania danych klinicznych. W metaanalizie Sbidian 2022 są przedstawione wartości RR, dla porównań pomiędzy parami terapii. Nie jest jasne w jaki sposób taka dana miałyby być wpisana jako wartość PASI dla konkretnej terapii. Aby móc wykorzystać wyniki RR należy najpierw wybrać punkt odniesienia, czym były dane wysokiej jakości przedstawione w Armstrong 2022 (jako wartości PASI). Zgodnie z opisem analizy ekonomicznej: Dla komparatorów oszacowano prawdopodobieństwa osiągnięcia PASI 75, PASI 90 i PASI 100 (do 16. tygodnia włącznie) z wykorzystaniem danych opublikowanych w ramach metaanalizy sieciowej Sbidian 2022.</p>
<p>UWAGA 23 Rozdział 6.1.2 str.77</p>	<p>„Jest to sprzeczne z danymi rzeczywistymi, zgodnie z którymi na przestrzeni lat 2015-2021 odsetek tak zdefiniowanej populacji zawarł się w zakresie wartości między 22,24% a 35,19% z oszacowaną średnią na poziomie 30,08%. W związku z czym należy uznać, że szacunki wnioskodawcy skonstruowano w nieprawidłowy sposób. Z uwagi na zmienność wskaźnika, oczekiwaniem Agencji byłoby przetestowanie wskaźnika odsetka nowowłączanych pacjentów w analizie wrażliwości dla wyniku obciążenia budżetu jako założenie szacunku w oparciu o inny zestaw danych.”</p> <p>Komentarz: Ze względu na brak dostępu do bardziej wiarygodnych danych, powyższy odsetek był oszacowany na podstawie historycznych danych Sprawozdań NFZ. Sformułowanie analityków Agencji o niepoprawności szacunków należy uznać za tendencyjne, bo wskazany odsetek w wariancie maksymalnym odbiega [REDAKTOWANE] co w analizach jest często przyjmowane za odchylenie standardowe zatem można uznać to za przeszacowanie wyników na racjonalnym poziomie. Należy w tym miejscu zauważyć, że przedstawianie niepublikowanych danych dot. populacji na etapie Analizy weryfikacyjnej uniemożliwia Wnioskodawcy dokonanie jakichkolwiek modyfikacji w raporcie na etapie, na którym takie modyfikacje są jeszcze możliwe (taki etap stanowić mogłaby np. odpowiedź na pismo dot. niespełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu). Gdyby takie dane zostały wskazane Wnioskodawcy wcześniej, możliwa byłaby ich analiza i wprowadzenie ewentualnych modyfikacji w raporcie. Należy uznać, że takie podejście AOTMiT nie służy dobru publicznej dyskusji i może być traktowana jako zaplanowana dyskredytacja analiz Wnioskodawcy.</p>
<p>Rozdział 6.1.2 str. 77-78</p>	<p>„Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo znak: OT.4231.41.2022.MRd.7 w sprawie niezgodności analiz dla leku</p>

<p>UWAGA 24</p>	<p><i>Skyrizi względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu nie przedstawił ustosunkowania się do zarzutu powielając jedynie treść przyjętych założeń. Nie wskazano również uprawnionego źródła danych dla powyższego założenia, ponieważ w bazie zleceń Ministra Zdrowia dotyczących zmian w opisach programów lekowych nie wpłynęło jak dotąd (na czas sporządzenia analiz) pismo, które zlecałoby dokonanie oceny wprowadzenia takiej modyfikacji do programu B.47.”</i></p> <p>Komentarz: Należy zauważyć, że wprowadzenie takich zmian zapisów programów lekowych dzieje się z ramienia Krajowego Konsultanta, zatem nie będą widoczne w bazie zleceń. W przypadku analogicznej sytuacji w programie dla WZJG również nie było zlecenia publicznego.</p> <p>Silną potrzebę zniesienia ograniczenia przedstawiają eksperci kliniczni, cytowani m.in. w AWA Tremfya: Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii, oraz prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii, zwróciły uwagę, na potrzebę usunięcia ograniczeń czasu leczenia 96 tyg. dla wszystkich leków biologicznych/interleukin refundowanych obecnie w programie lekowym B.47.</p> <p>Dodatkowo, należy brać pod uwagę na inne procesy dla substancji z programu lekowego B.47, które również są dla zniesienia ograniczenia czasowego. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację dla takiego wniosku, zatem zniesienie ograniczenia czasowego wydaje się tylko kwestią czasu i tym samym założenie przedstawione w analizie podstawowej jest sytuacją odwzorowującą niedaleką przyszłość i pozwala ocenić realne zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p>
<p>UWAGA 25 Rozdział 6.3 str.80</p>	<p><i>„nie przeprowadzono analizy finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej) pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku a dotychczas leczonych poza programem”</i></p> <p>Komentarz: W odpowiedzi na uwagę z pisma dot. niespełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Wnioskodawca wykonał alternatywne estymacje aktualnych rocznych wydatków budżetowych z uwzględnieniem rozliczenia świadczeń realizowanych w ramach Programu Lekowego. Oszacowania tych wydatków nie wpływają jednak w jakikolwiek sposób na finalne wyniki analizy wpływu na budżet, czyli wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii.</p>

<p>UWAGA 26 Rozdział 6.3 str.80</p>	<p><i>„Nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejęcia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu.”</i></p> <p>Komentarz: Aktualnie chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej są leczeni w ramach programu lekowego. Wnioskowaną populację stanowią chorzy z takim właśnie wskazaniem. Zatem są to populacje zbieżne i nie ma predyspozycji aby byli chorzy, którzy w tym momencie nie są włączeni do programu lekowego, a będą w momencie rozszerzenia RIZ o postać umiarkowaną. Wnioskodawca w swoich prognozach uwzględnia fakt zwiększającej się w czasie liczby chorych leczonych w Programie Lekowym, a zatem możliwość przejęcia populacji dotychczas niewłączanej do programu.</p>
<p>UWAGA 27 Rozdział 6.3.1 str.81</p>	<p><i>„W analizie wnioskodawcy ograniczono się do modelowania 3 linii leczenia w programie lekowym, po niepowodzeniu których chory trafia na BSC.”</i></p> <p>Komentarz: Poza argumentami wskazanymi przy tej samej uwadze odnośnie analizy ekonomicznej, należy zwrócić uwagę, że przy dwuletnim horyzoncie BIA, modelowanie 4-5 jest bezzasadne, ponieważ nie wpłynie w istotny sposób na wyniki analizy. W przedstawionych przez analityków danych widać, że w ramach wyłącznie pierwszej linii leczenia odnotowano średni czas terapii na poziomie 750 dni.</p>
<p>UWAGA 28 Rozdział 6.3.1 str.81</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz: [REDACTED]</p>
<p>UWAGA 29 Rozdział 8, str. 83</p>	<p><i>„Analitycy Agencji zwracają uwagę, że całkowite zniesienie ograniczeń czasowych stosowania leczenia biologicznego nie jest zasadnym podejściem w kontekście zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego przy jednoczesnej maksymalizacji efektu zdrowotnego w populacji. Aktualnie ocena adekwatnej odpowiedzi proponowana jest wyłącznie raz, po 4 miesiącach terapii, z kolei wyłączenie pacjenta po tej ocenie możliwe jest w przypadku podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia. Zasadnym byłoby wprowadzenie cyklicznej oceny oraz rozważenie pogłębienia definicji odpowiedzi na leczenie.”</i></p>

	<p>Komentarz: Uwag do zapisów programu lekowego nie zgłosili eksperci kliniczni, którzy konsultowali zapisy wnioskowanego programu a to ich opinia w zakresie czasu trwania leczenia w programie, jak również określenia częstości monitorowania skuteczności terapii wydaje się być kluczową.</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

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.