

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.48.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku <b>Jyseleca (filgotynib)</b> w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

*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 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

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

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

Krzysztof Stepka

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

o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku **Jyseleca (filgotynib)** w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

<sup>1</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

<sup>2</sup> 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, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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, poz. 1285 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

.....

.....

.....

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

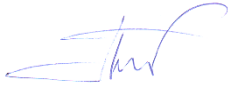
<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

09.12.2022 r.

Krzysztof Stepka

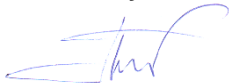


Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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**

09.12.2022 r.

Krzysztof Stepka



## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 48	<p><u>Dotyczy ograniczeń dostępnych danych -dodatkowych, zidentyfikowanych przez analityka:</u> <u>Agencja wskazuje, że jednym z kryteriów wykluczenia z badania rejestracyjnego SELECTION było wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK. UPL umożliwia leczenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia TOF. Do badania SELECTION nie włączano także pacjentów po niepowodzeniu leczenia ustekinumabem, natomiast UPL umożliwia leczenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia UST. Dla wskazanych wyżej subpopulacji brak jest bezpośrednich danych klinicznych dla stosowania FIL w leczeniu WZJG.</u></p> <p>Pomimo, że w suplemencie do publikacji Feagan 2021 (ref. [1a] AKL), w punkcie A2: <i>Selected sections of the SELECTION trial protocol : Inclusion and exclusion criteria</i> nie odnaleziono informacji o wykluczeniu z badania pacjentów, którzy stosowali wcześniej jakiegokolwiek inhibitor JAK, informacja taka została przedstawiona w publikacji Feagan [ref.[1] AKL) jako poprawka względem protokołu. Co istotne, zgodnie z proponowanym Programem Lekowym możliwe jest leczenie filgotynibem pacjentów po niepowodzeniu terapii tofacytynibem (punkt 4. UPL) ale zastosowanie mają przede wszystkim kryteria w punkcie 1.i 2. i podstawowe sformułowanie w opisie Programu mówiące o leczeniu filgotynibem <u>lub</u> infliksymabem <u>lub</u> wedolizumabem <u>lub</u> tofacytynibem <u>lub</u> ustekinumabem. Stąd też brak wcześniejszego stosowania tofacytynibu nie stanowi przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia w ramach Programu za pomocą filgotynibu. Poza pewnym odsetkiem chorych, którzy stosowali wcześniej tofacytynib i następnie nie mogli być poddani terapii filgotynibem w ramach badania klinicznego SELECTION, w badaniu tym uwzględniono szeroką populację chorych na WZJG, w tym chorych, którzy stosowali wcześniej jakiegokolwiek lek z grupy antagonistów TNF alfa lub wedolizumab (badanie B), lub nie stosowali wcześniej ww. leczenia (badanie A). Nie zmienia to zasadności rozpoczęcia terapii filgotynibem w ramach UPL, a także zmiany uzasadnionej klinicznie terapii typu „switch” w przypadku wcześniejszego stosowania antagonistów TNF, wedolizumabu lub ustekinumabu. W odniesieniu do ustekinumabu nie zidentyfikowano informacji odnośnie kryteriów włączenia lub wykluczenia chorych z badania w kontekście wcześniejszego (w jakimkolwiek momencie przed badaniem) stosowania ustekinumabu. Jedynie w kryterium wykluczenia z badania B zaznaczono „stosowanie antagonistów TNF lub wedolizumabu lub jakichkolwiek innych leków biologicznych (<i>do których należy zaliczyć ustekinumab</i>) w okresie 8 tygodni przed skryningiem [...], co niekoniecznie wykluczało pacjentów stosujących wcześniej ustekinumab.</p>

Dotyczy ograniczeń dostępnych danych  
- zidentyfikowanych przez Wnioskodawcę:

„Wnioski w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu względem ww. komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach metaanaliz sieciowych w opracowaniu Lasa 2021 i Li 2022, a także na podstawie włączonych abstraktów.”

„Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu względem tofacytynibu, infliksymabu, wedolizumabu lub ustekinumabu przedstawione w publikacji Lasa 2021 miało charakter przeglądu systematycznego w metaanalizę sieciową (ang. *mixed treatment comparison*; MTC) w przypadku której wnioskowanie może zaburzać: heterogeniczność badań wewnątrz poszczególnych porównań parami i heterogeniczność pomiędzy poszczególnymi porównaniami parami.”

Jak podkreślano w AKL, w wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, ani badań o niższej wiarygodności, które umożliwiłyby bezpośrednie porównanie efektów klinicznych stosowania filgotynibu względem wybranych aktywnych komparatorów. W przypadku braku dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z roku 2016 r., w ostatecznej ocenie interwencji wnioskowanej wykorzystano wszystkie dostępne dowody naukowe, w tym m.in. wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową i porównaniem pośrednim (Lasa 2019 oraz Li 2022), jak i dostępne tylko w postaci abstraktu opracowanie wtórne wykorzystujące porównanie pośrednie metodą MAIC (Lu 2021).

Należy jednocześnie podkreślić za Agencją, że wartość materiałów dowodowych na każdym poziomie hierarchii zależy przede wszystkim od jakości metodycznej włączonych badań. Do ww. przeglądów z meta-analizą sieciową włączono tylko randomizowane badania kliniczne, których jakość ale także heterogeniczność została szczegółowo oszacowana przez autorów, a ryzyko błędu systematycznego w opracowaniu Lasa 2021 zostało określone jako niskie (Suplement ref. [1a] AKL, wykres 1), podobnie jak w opracowaniu Li 2022 (Suplement ref. [54a] wykres S2a, S2b). Potencjalna heterogeniczność była przeanalizowana w opracowaniu Lasa 2019, co ułatwiało wybór metody porównywania interwencji (model efektów stałych lub losowych). W związku z powyższym, wydaje się, że powyższe ograniczenia miały umiarkowany wpływ na wnioskowanie z AKL.

### Dotyczy bezpieczeństwa stosowania filgotynibu

Poza wynikami bezpośredniego porównania filgotynibu względem placebo w ramach badania RCT, oraz pośredniego porównania z aktywnymi komparatorami, dodatkową analizę bezpieczeństwa filgotynibu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Jyseleca<sup>®</sup>, streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR), a także danych ze strony Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb czy bazy VigiBase<sup>®</sup> (WHO).

Należy podkreślić, że bezpośrednie porównanie filgotynibu względem placebo w kontrolowanych warunkach badania RCT wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: infekcji, w tym ciężkich infekcji, zakażenia Herpes zoster, infekcji oportunistycznych, nowotworów, perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, zatoru płucnego oraz incydentu mózgowo-naczyniowego, niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego lub jego braku. Co istotne, w trakcie leczenia indukującego remisję nie raportowano żadnego przypadku zakrzepicy żyłnej (z wyjątkiem zatoru płucnego u chorego poddanego wcześniej leczeniu biologicznemu), zakrzepicy tętniczej ani jakiegokolwiek incydentu sercowo-naczyniowego o charakterze ciężkim. Leczenie podtrzymujące filgotynibem w dawce 200 mg również nie wiązało się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem infekcji, w tym ciężkich infekcji, ani jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Str. 64

Inaczej niż w fazie leczenia indukującego remisję, w czasie leczenia podtrzymującego za pomocą filgotynibu zmarło 2 pacjentów, niemniej przyczyny zgonu (lewokomorowa niewydolność serca oraz zaostrzenie astmy oskrzelowej) zostały określone przez badaczy jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Akceptowalny profil bezpieczeństwa filgotynibu raportowano także w badaniach RCT uwzględniających inne populacje chorych, m.in. z łuszczycowym zapaleniem stawów lub reumatoidalnym zapaleniem stawów, przy czym charakter zdarzeń niepożądanych był porównywalny do tego obserwowanego u chorych na WZJG. Co istotne, wyniki meta-analizy Olivera 2020 wskazały na zwiększone ryzyko wystąpienia półpaśca w wyniku terapii inhibitorami JAK, podczas gdy nie raportowano wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych działań niepożądanych w porównaniu do podawania placebo u chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit oraz inne schorzenia o podłożu immunologicznym. Co więcej, analiza w podgrupach wykazała wyższe ryzyko zakażenia wirusem półpaśca u pacjentów leczonych tofacytynibem lub barycytynibem niż wśród chorych otrzymujących filgotynib, co najpewniej związane z selektywnością ww. preparatów.

Mimo, że w streszczeniu EPAR (EMA) wskazano, że do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem filgotynibu należą: nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy, należy mieć na uwadze również

	<p>ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w pełnym raporcie EPAR oraz ChPL. Dotyczą one ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych typowych dla całej grupy leków z grupy inhibitorów JAK, takich jak m.in. wspomniane zakażenia czy incydenty sercowo-naczyniowe, a które to ryzyko można zminimalizować dzięki zachowaniu szczególnej ostrożności w trakcie stosowania filgotynibu lub nawet rozważeniu innego leczenia, m.in. u osób starszych czy ze zwiększonym wyjściowym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, czy rozwoju nowotworu.</p>
Str. 83/84	<p><u>Dotyczy tekstu pod nagłówkiem „Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję”</u></p> <p><u>Agencja wskazuje, że dodatkowymi ograniczeniami zastosowanego modelu analizy ekonomicznej jest:</u></p> <p><u>1) brak uwzględnienia kolejnych linii leczenia oraz</u>  <u>2) brak możliwości powrotu do wcześniej zastosowanego leczenia w sytuacji nawrotu objawów choroby po np. dyskontynuacji leczenia w wyniku osiągnięcia tzw. głębokiej remisji.</u></p> <p>W modelu wnioskodawcy, analogicznie jak w przypadku analizy dla tofacytynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (zlecenie AOTMiT nr 93/2019), przyjęto taką samą skuteczność kliniczną wszystkich porównywanych technologii lekowych. W przypadku uwzględniania wskazanych przez Agencję aspektów (kolejne linie, przerwanie leczenia i nawrót choroby) również nie są dostępne dowody wskazujące na różnice w tym zakresie pomiędzy porównywanymi technologiami. Oznacza to, że wskazane aspekty nie byłyby różniące porównywane schematy leczenia. Odsetek pacjentów wymagających kolejnych linii leczenia i koszt kolejnych linii leczenia byłby zbliżony dla wszystkich porównywanych interwencji; odsetek pacjentów kończących leczenie oraz powracających do tego leczenia również byłby taki sam we wszystkich grupach. Obserwowane koszty różniące porównywane technologie byłyby w tym przypadku nieznacznie zmniejszone lub zwiększone w przypadku odpowiednio uwzględnienia zjawiska zakończenia leczenia przed jego niepowodzeniem i powrotu do leczenia w przypadku nawrotu objawów choroby.</p> <p>Podsumowując, należy stwierdzić, że aspekty wskazane przez Agencję jako dodatkowe ograniczenia modelu, choć potencjalnie nie uwzględniają zjawisk obserwowanych w praktyce nie miałyby praktycznie żadnego wpływu na wnioski i podstawowe wyniki analizy.</p>
Str, 90	<p><u>Dotyczy rozbieżności pomiędzy deklarowaną przez wnioskodawcę wielkością dostaw a wynikami analizy wpływu na budżet</u></p> <p>Należy zwrócić uwagę na fakt, że w analizie zaobserwowano dla wariantów skrajnych szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej i w konsekwencji liczbę wykorzystanych</p>

	opakowań wnioskowanej technologii. Aspekt ten wynikał z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych (np. od minimalnej do maksymalnej wartości ze zidentyfikowanych źródeł) przy określaniu liczebności populacji docelowej w wariantach skrajnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia.
Str. 91/92	<p><u>Dotyczy oceny odsetka wykorzystania poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu istniejącym</u></p> <p>Odsetek wykorzystania poszczególnych leków wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.55. w scenariuszu istniejącym określono na podstawie dostępnych danych dotyczących wykorzystania tych leków wśród wszystkich chorych. Odsetek wykorzystania poszczególnych leków ustekinumabu, wedolizumabu, infliksymabu i tofacytynibu w scenariuszu istniejącym określono na podstawie ekstrapolacji dostępnych danych na temat wykorzystania tych leków w programie B.55. w latach 2020 – 2021 (przyjęto liniowy wzrost wykorzystania tofacytynibu oraz dopełnienie udziałów do 1 przez leki infliksymabu i wedolizumabu zgodnie z ich udziałem w 2021 roku) oraz wyników analizy wpływu na budżet refundacji ustekinumabu [zlecenie AOTMiT nr 236/2020] (uwzględniono liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie ustekinumabem [zlecenie AOTMiT nr 236/2020] i odniesiono ją do liczebności populacji pacjentów, u których możliwe byłoby jego zastosowanie, zgodnie z wyliczeniami w niniejszym opracowaniu).</p> <p>Podsumowując, w analizie podstawowej uwzględniono kontynuację obserwowanych trendów zmian udziału leków oraz dane z zaakceptowanej przez Agencję analizy wpływu na budżet dla ustekinumabu.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

<sup>6</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)



--	--

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

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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