



**TYSABRI® (NATALIZUMAB 150 mg, roztwór do  
wstrzykiwań, do podania podskórnego)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, lipiec 2023



**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej i Analizy Ekonomicznej w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.423.1.28.2023.3.TG) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35).”**

**Uwagi AOTMiT:**

**I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:**

- 1) Treść uwagi 1: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

*Uzasadnienie: Odnaleziono rekomendację dla produktu leczniczego Tysabri wydaną przez HAS opublikowaną w 2021 r. na stronie [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241\\_TYSABRI\\_PIS\\_INS\\_CG\\_AvisDef\\_CT19241.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf).”*

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji APD, w rozdziale 6.2 (tabela 19, referencja nr 315) uwzględniono wskazaną przez AOTMiT rekomendację finansową agencji HAS, dla produktu leczniczego Tysabri®, w postaci roztworu do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce).

**II. W ramach analizy klinicznej (AKL)**

- 1) Treść uwagi 1: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

*Uzasadnienie: Przegląd systematyczny nie zawiera porównania natalizumabu w postaci podskórnej z refundowanym komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę, tj. fingolimodem lub kladrybiną (w tym randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości natalizumabu w postaci podskórnej nad komparatorami) zarówno w populacji SOT (ang. Suboptimal Therapy group) jak i w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, tj. RES (ang. Rapidly-evolving severe)“.*

**Odpowiedź:**

Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących zastosowanie natalizumabu w postaci przezcnzonej do podawania podskórnego (SC) względem głównych komparatorów (fingolimodu, kladrybiny) jak i dodatkowych komparatorów, zarówno we wnioskowanej populacji pacjentów jak również w zbliżonej populacji pacjentów (tzn. populacji ogólnej z RRMS), co zostało omówione w Analizie klinicznej w streszczeniu, rozdziale 5.1.4, dyskusji oraz ograniczeniach.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano natomiast 2 badania, REFINE oraz DELIVER, bezpośrednio porównujące efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnio (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. **Na podstawie wyników badania o akronimie REFINE oraz DELIVER należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnio (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylnej (IV).**

Natalizumab SC, zgodnie z założeniami uzgodnionego programu lekowego B.29, będzie stosowany w populacji pacjentów z RES i SOT, u których wystąpiła [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Pomimo faktu, że populacja chorych w badaniach REFINE i DELIVER nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji RES oraz SOT, a jedynie w badaniu REFINE pacjenci stosowali wcześniej natalizumab IV, to biorąc pod uwagę porównywalne efekty stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, zasadnym jest założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu SC we wnioskowanej populacji jest takie samo jak natalizumabu IV, a jedynie zmiana formy podania pozwoli uniknąć problemów z wkluciem dożylnym. Należy zaznaczyć, że postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku, które w sytuacji, gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

**Przedstawione w ramach analizy dostępne dowody naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu IV w porównaniu do komparatorów (zarówno dowody bezpośrednie jak i pośrednie) należy ekstrapolować na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.**

Należy zaznaczyć, że analogiczne podejście co do porównania natalizumabu SC z komparatorami (tzn. oparte na założeniu, że skuteczność formy podania natalizumabu SC jest taka jak IV, a wyniki porównań natalizumabu IV z komparatorami można ekstrapolować na wyniki dla natalizumabu SC) zostało zaakceptowane podczas wcześniejszej oceny przeprowadzonej przez AOTMiT dla natalizumabu SC [1]. Ponadto następujące agencje uznały porównywalną skuteczność obu form podania natalizumabu (SC i IV):

- AOTMiT [2];
- HAS [3];
- PBAC [4].

Źródło: [1] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7689-26-2022-zlc>

[2] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7497-123-2021-zlc>

[3] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241\\_TYSABRI\\_PIS\\_INS\\_CG\\_AvisDef\\_CT19241.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf)

[4] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-03/pbac-web-outcomes-03-2023-v3.pdf>

2) Treść uwagi 2: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

*Uzasadnienie: Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie [https://www.prismastatement.org//documents/PRISMA\\_2020\\_flow\\_diagram\\_new\\_SRs\\_v1.docx](https://www.prismastatement.org//documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx), natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.”*

### **Odpowiedź:**

Istotnie, w analizie klinicznej uwzględniono wersję diagramu PRISMA sprzed 2020 roku, niemniej jednak przytoczony przez Agencję paragraf § 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanego dalej Rozporządzeniem), nie zawiera informacji co do wymaganej wersji diagramu PRISMA (fragment poniżej).

Treść § 4. ust. 3 pkt 4 z Rozporządzenia dotyczącego diagramu selekcji badań:

„4) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu”

**Rozporządzenie, o którym mowa, nie precyzuje wyglądu diagramu procesu selekcji badań** - diagram PRISMA przedstawiony w rozdziale 14.1.3 AKL zawiera liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (szczegółowe referencje do badań wykluczonych na etapie pełnych tekstów znajdują się ponadto w rozdziale 14.2).

Należy również zaznaczyć, że wytyczne HTA z 2016 roku ([https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913 Wytyczne AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)) **referują do diagramów z PRISMA z 2009 roku, a nie do wspomnianej przez Agencję wersji z 2020 roku.**

Fragmenc zaleceń z wytycznych HTA z 2016 roku odnoszący się do diagramu PRISMA: „Analiza powinna przejrzeć informować o liczbie dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci

diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA. Powinno się także przedstawić przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji oraz szczegółowe przyczyny wykluczenia – w przypadku publikacji ocenianych na podstawie pełnego tekstu”. W przypadku zaleceń PRISMA wytyczne HTA z 2016 roku referują do dwóch publikacji z 2009 roku: Liberati i wsp. 2009 oraz Moger i wsp. 2009.

Zatem w świetle powyższych informacji, stwierdzenie o niespełnieniu § 4. ust. 3 pkt 4 jest niezasadne.

Niemniej jednak, z uwagi na komentarz analityków AOTMiT (zwanej w dalszej części dokumentu Agencją) w uzupełnionej wersji AKL przedstawiono proces selekcji badań zgodnie z diagramem PRISMA z 2020 roku.

3) Treść uwagi 3: „*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania, w jakiej metodyce zaprojektowane badanie (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).*

*Uzasadnienie: W tabeli 213 (str. 445 AKL) nie wskazano informacji dotyczącej typu hipotezy badawczej dla badania Mazdeh 2018 [12]. Istnieje konieczność weryfikacji spełnienia wymogu dla pozostałych włączonych do analizy badań.”*

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji AKL dodano dane odnoszące się do rodzaju hipotezy testowanej w randomizowanym badaniu *Mazdeh 2018 [12]*. Ponadto, zgodnie z zaleceniem Agencji zweryfikowano, czy wymóg ten został spełniony dla pozostałych włączonych do analizy badań i uzupełniono brakujące dane w odniesieniu do badań z grupą kontrolną.

4) Treść uwagi 4: „*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyk grup osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. D Rozporządzenia).*

*Uzasadnienie: W tabelarycznej charakterystyce badania Signori 2020 [56] nie wskazano charakterystyk pacjentów włączonych do badania. Istnieje konieczność weryfikacji spełnienia wymogu dla pozostałych włączonych do analizy badań.”*

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji AKL dodano dane odnoszące się do charakterystyki wyjściowej pacjentów uwzględnionych w badaniu Signori 2020 [56]. Ponadto, zgodnie z zaleceniem Agencji, zweryfikowano, czy wymóg ten został spełniony dla pozostałych włączonych do analizy badań – po sprawdzeniu dodano charakterystykę wyjściową pacjentów z badania Vukusic i wsp. 2020 [98], uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

5) Treść uwagi 5: „Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. H Rozporządzenia).

*Uzasadnienie: W tabeli 213 (str. 488-489 AKL) nie wskazano informacji dotyczącej źródeł finansowania dla badań Ho 2017 [79], Bloomgren 2012 [78]. Istnieje konieczność weryfikacji spełnienia wymogu dla pozostałych włączonych do analizy badań.”*

**Odpowiedź:**

Przytoczone przez Agencję referencje Bloomgren 2012 [78] oraz Ho 2017 [79] nie były badaniami pierwotnymi, a analizami zbiorczymi/przebiegami uwzględniającymi wyniki z badań pierwotnych i rejestrów. Niemniej jednak w uzupełnionej wersji AKL, w tabeli w rozdziale 14.4, dodano dostępne informacje na temat sponsorów ww. opracowań. Ponadto, zgodnie z zaleceniem Agencji, zweryfikowano, czy wymóg ten został spełniony dla pozostałych włączonych do analizy badań – w pozostałych przypadkach nie było konieczne uzupełnienie danych na temat źródła finansowania badań pierwotnych.

**III. W ramach Analizy ekonomicznej (AE)**

1) Treść uwagi 1: „Oszacowania i kalkulacje przedstawione w analizie ekonomicznej nie zostały przedstawione w wariancie z i bez RSS (§ 5 ust. 5 Rozporządzenia).

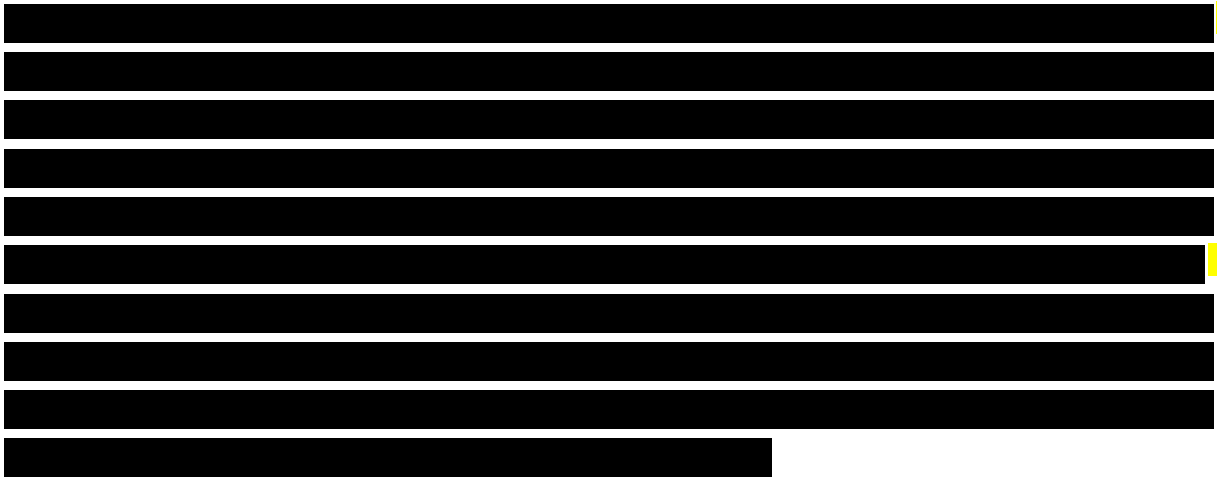
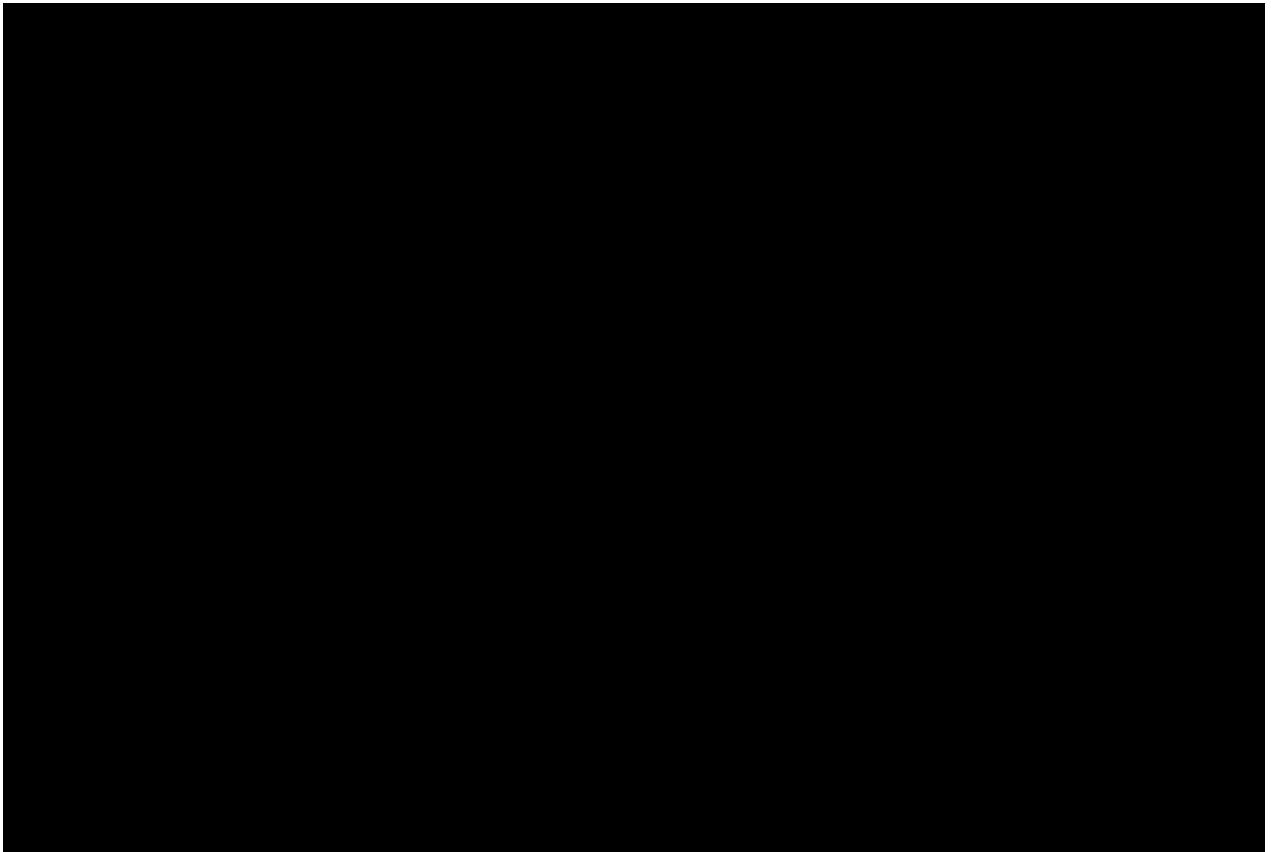
*Uzasadnienie: Kalkulacje w analizie efektywności kosztowej technologii opcjonalnych przedstawiono z zastosowaniem różnych metodyk:*

- *w wariancie bez RSS uwzględniono ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia dot. listy leków refundowanych;*
- *w wariancie z RSS uwzględniono koszt technologii na podstawie sprawozdań NFZ lub komunikatów DGL.*

*Oszacowania bez i z instrumentem podziału ryzyka powinny wskazywać na efektywność kosztową terapii względem realnego kosztu ponoszonego przez płatnika (związany z aktualną praktyką kliniczną) oraz wpływ proponowanych instrumentów podziału ryzyka na redukcję kosztu względem wyjściowej propozycji cenowej dla technologii wnioskowanej. Stąd należy wskazać, iż przedstawione oszacowania nie spełniają powyższego celu - nie przedstawiono realnego efektu proponowanego instrumentu podziału ryzyka.”*

**Odpowiedź:**

██  
██  
██  
██  
██



2) Treść uwagi 2: „Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania (...) nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) do kosztów ich uzyskania (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu) należy przedstawić oszacowanie urzędowej ceny zbytu, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest



*wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztu (lub kosztu do efektu)."*

**Odpowiedź:**

Rozpatrywana sytuacja zdefiniowana jest w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków („Jeżeli analiza kliniczna, (...), nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to (...)”).

Wydaje się, że poprzez brak sprecyzowania definicji, art. 13 ust. 3 ustawy umożliwia wykorzystanie dowodów pośrednich na przewagę kliniczną danej technologii lekowych.

W ramach analizy ekonomicznej dla postaci dożylniej natalizumabu nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją, ponieważ w ramach Analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badania bezpośrednio lub pośrednio wskazujące na przewagę natalizumabu nad stosowaniem interferonów beta i octanu glatirameru. Dodatkowo zidentyfikowano szereg meta-analiz sieciowych, które wykorzystując randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu pośrednio wykazały jego przewagę nad stosowaniem komparatorów.

W ramach ww. źródeł informacji uwzględniony był natalizumab podawany dożylnie. Niemniej jednak wnioski z ww. źródeł dotyczą również natalizumabu podawanego podskórnie, ponieważ badania kliniczne DELIVER i REFINE wykazały, że efekt kliniczny natalizumabu nie zależy od postaci farmaceutycznej i drogi podawania (ustalono, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie jest tak samo skuteczne jak stosowanie natalizumabu podawanego dożylnie). Rozpatrywana sytuacja dotyczy tej samej substancji czynnej. Co więcej tożsamość efektów klinicznych i na jej podstawie wspólna grupa limitowa obydwu postaci farmaceutycznych leku natalizumabu potwierdzona przez Agencję w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.41.2021 zdaje się potwierdzać przedstawiony powyżej tok wnioskowania. Analogicznie, Europejska Agencja Leków (EMA) przy rejestracji nowej postaci farmaceutycznej leku natalizumabu nie wymagała osobnych randomizowanych badań klinicznych dla natalizumabu.

Mając powyższe na uwadze uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w ramach analiz dla obydwu postaci leku natalizumabu.

**IV. W ramach Analizy wpływu na budżet (BIA)**

1) Treść uwagi 1: „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

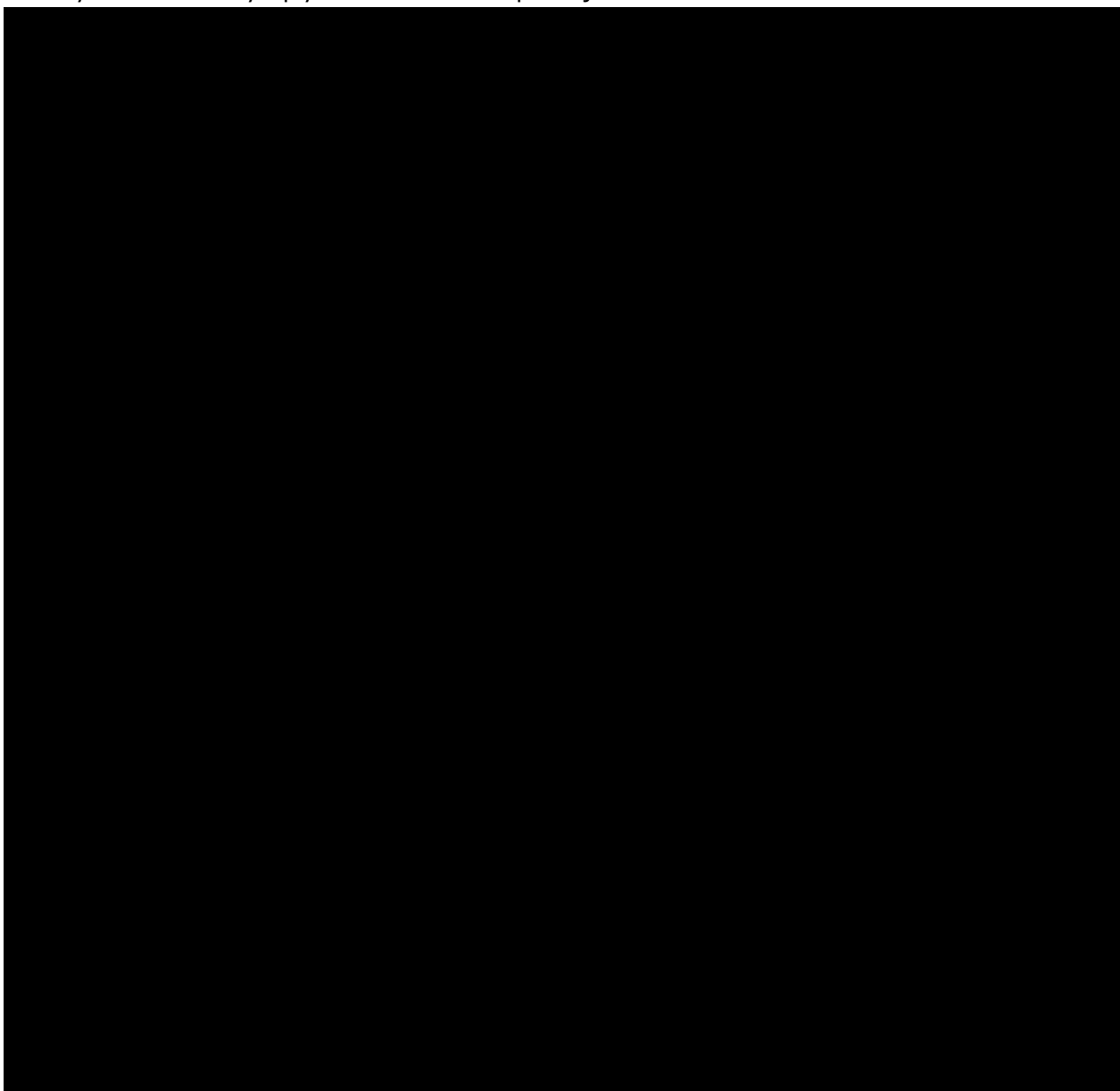
*Uzasadnienie: BIA nie zawiera oszacowania liczby osób w podziale na subpopulacje: pacjentów po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. Suboptimally Treated, populacja SOT) i szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. Rapidly Evolving Severe), spełniających kryteria refundacji wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego."*

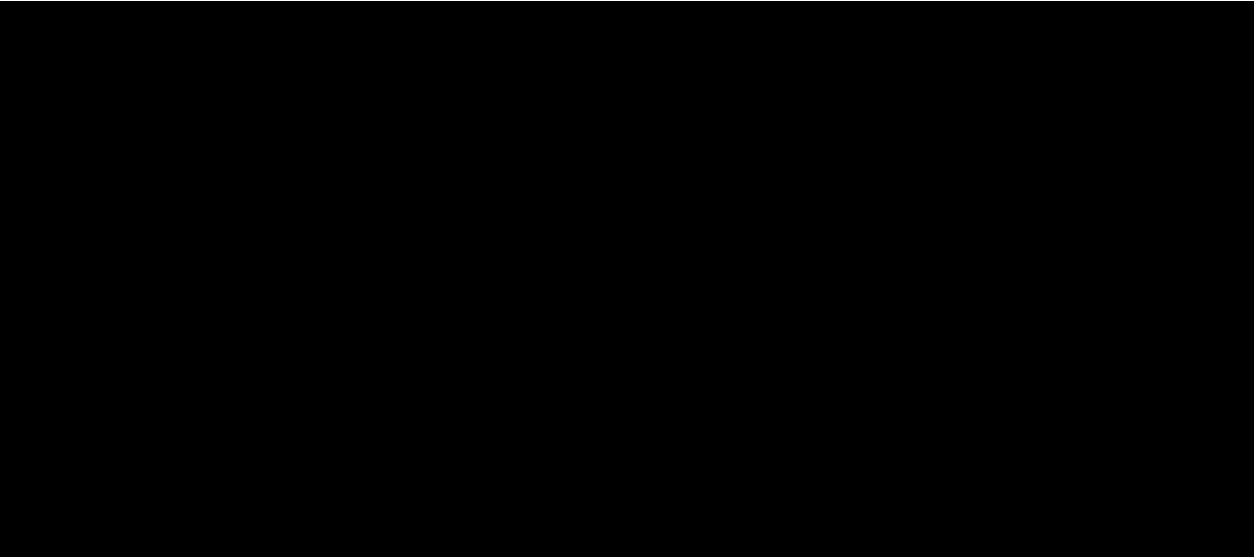
**Odpowiedź:**

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone do pacjentów spełniających kryteria włączenia do populacji SOT lub RES, u których [REDACTED]

[REDACTED] Nie są dostępne informacje pozwalające określić jaki odsetek pacjentów stosujących natalizumab IV spełnia kryteria SOT a jaki – RES. Wnioskodawca również nie ma wglądu do dokumentacji medycznej pacjentów, u których stosowane są leki natalizumabu.

Przeprowadzone w analizie wpływu na budżet modelowanie populacyjne mające na celu prognozę liczebności populacji pacjentów stosujących natalizumab IV również nie odnosi się do poszczególnych pacjentów RES i SOT z osobna. Modelowanie to pozwala jedynie na ocenę liczby pacjentów RES i liczbę pacjentów SOT włączanych do „II linii leczenia” w programie każdego roku. Te dane prezentowane są na Rysunku 8. Analizy wpływu na budżet oraz poniżej:



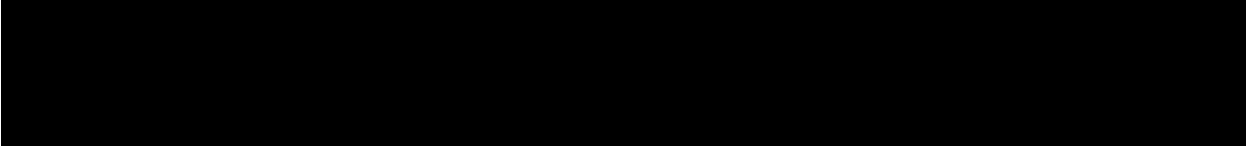


2) Treść uwagi 2: „Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

*Uzasadnienie: BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości w rozdz. 2.9 „Analiza wrażliwości i parametry analizy” (tabela 20 i 21), na podstawie których dokonano oszacowań.”*

**Odpowiedź:**

Wszystkie dane wejściowe wykorzystane w modelowaniu populacyjnym przedstawiono w raporcie z analizy wpływu na budżet. W tabelach 20 i 21 przedstawiono wszystkie dane z wyjątkiem liczby pacjentów z populacji RRMS leczonych w programie w latach 2016 – 2022. Dane te przedstawiono poniżej.



Powyższe dane określono na podstawie danych NFZ dotyczących wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. (i wcześniej w programie B.46.) oraz zakładanego odsetka wykorzystania niektórych leków w PPMS, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 2.5.2. Analizy wpływu na budżet.

**V. Wskazanie źródeł danych**

1) Treść uwagi 1: „W analizach nie przedstawiono pełnej bibliografii z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację dokumentu (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).  
*Uzasadnienie: W AKL: na stronach 330, 452 oraz 656 znajdują się błędne odwołania „Error! Reference source not found.” oraz w bibliografii znajduje się nie działający link: [168].”*

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji Analizy klinicznej poprawiono błędne odwołania, pojawiające się w miejscach wskazanych przez Agencję. W linku znajdującym się pod numerem referencji [168], informacje cytowane w AKL znajdują się na dole strony internetowej w dokumencie zatytułowanym „Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 30 VI” przeznaczonym do pobrania w formie pdf. Dodatkowo, w uzupełnieniu wersji AKL dołączono wspomniany dokument, z którego pochodzą uwzględnione dane z referencji nr 168.

2) Treść uwagi 2: *Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów imion i nazwisk autorów nieopublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Uzasadnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy zamieszczono informację o "konsultacjach z ekspertami klinicznymi". Proszę o podanie danych osobowych tych ekspertów. Dodatkowo proszę również o przekazanie nieopublikowanego posteru wskazanego w AKL w bibliografii pod pozycją [9]."*

**Odpowiedź:**

Finalnie podczas sporządzania Analizy Klinicznej konsultowano się jedynie z Zamawiającym w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych, w związku z czym przytoczony przez Agencję fragment w rozdziale 2.3 zmodyfikowano, wykreślając zapis o konsultacji z Ekspertami.

Zarówno abstrakt jak i poster stanowiące referencję nr 9 w AKL zostały dołączone do uzupełnień.

Eksperci ankietowani na etapie analizy BIA **odpowiadali na pytanie:**

