

**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.4351.2.2017
<b>Tytuł:</b>	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP 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:**

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/y przedmiotem obrad Rady Przejrzystości.

.....

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

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej pt. „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”

Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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>:

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

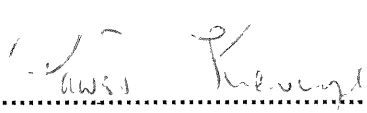
.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** 05.04.2017. ....

  
 02996 Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk  
 diagnosta laboratoryjny  
 specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej  
 specjalista laboratoryjnej immunologii medycznej

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2.2. Strona 23	<p>Według oceny analityków Agencji w przypadku ekspresji PD-L1 na &lt;1%, &lt;5% i &lt;10% komórek nowotworowych nie stwierdzono istotnej statystycznie korzyści ze stosowania niwolumabu w stosunku do docetakselu. Należy jednak pamiętać, że korzyść ze stosowania docetakselu w tak zdefiniowanych grupach chorych nie była wyższa niż niwolumabu przy zupełnie innym i korzystniejszym dla niwolumabu profilu toksyczności. Ponadto nawet w grupie chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych stwierdzano odpowiedzi na leczenie niwolumabem i długotrwałe remisje w trakcie tej terapii. Wynika to z faktu, że badanie ekspresji PD-L1 jest bardzo niedoskonałym czynnikiem predykcyjnym. Według ostatnich badań na skuteczność inhibitorów PD-1 i PD-L1 mają bardzo istotny wpływ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność nacieków z limfocytów cytotoksycznych CD8+ w obrębie guza</li> <li>2. Ekspresja genów, których produkty są odpowiedzialne za występowanie odpowiedzi immunologicznej i jej regulację.</li> <li>3. „Obciążenie” komórek nowotworowych mutacjami somatycznymi (ang <i>mutation burden</i>)</li> </ol> <p>Dlatego możliwa jest odpowiedź na terapię niwolumabem u chorych bez ekspresji PD-L1, ale z naciekami z limfocytów cytotoksycznych w obrębie guza, którego komórki wykazują obecność dużej liczby mutacji somatycznej oraz brak odpowiedzi na takie leczenie u chorych bez nacieków z komórek CD8+ w guzie i z pojedynczymi mutacjami „kierującymi” (np. genu <i>EGFR</i>) w komórkach nowotworowych</p>
Rozdział 11, Tabela 57, Strona 93.	<p>W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej – p. prof. Macieja Krzakowskiego decyzja o finansowaniu z publicznych środków niwolumabu powinna być uzależniona od bardziej szczegółowej analizy korzyści w zakresie wskaźników przeżycia wobec ekspresji PD-L1. Konsultant stwierdza, że doświadczenia z innym inhibitorem PD-1 – pembrolizumabem wskazują na możliwość uzyskania znacznie większych korzyści z terapii tym lekiem u chorych, u których ekspresję PD-L1 stwierdza się na ponad 50% komórek nowotworowych. Jednak w mojej opinii nie jest możliwe porównanie skuteczności niwolumabu i pembrolizumabu w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z uwagi na różny sposób oceny ekspresji PD-L1 w badaniach klinicznych z tymi dwoma preparatami. W badaniu klinicznym z niwolumabem za chorych z wysoką ekspresją PD-L1 uznawano tych pacjentów, którzy posiadali ponad 10% komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 (punkt odcięcia ponad 50% komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 nie był brany pod uwagę w badaniach klinicznych z niwolumabem). Ponadto w badaniach klinicznych z niwolumabem i pembrolizumabem użyto różnych testów diagnostycznych do oceny ekspresji PD-L1. Zasadnicza różnica między nimi polegała na wykorzystaniu różnych przeciwciał monoklonalnych anti-PD-L1 stosowanych do barwień immunohistochemicznych. W przypadku badań klinicznych z niwolumabem był to klon przeciwciała 28-8, a w badaniach klinicznych z pembrolizumabem – klon przeciwciała 22C3. Dlatego też interpretacja wyników badania ekspresji PD-L1 metodą IHC może być różna.</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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)


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

**b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<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.

**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.