

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.42.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Vitrakvi w ramach programu lekowego „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

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 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: **Bernarda Kazanowska**

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: **OT.4231.42.2021**

Czego dotyczy DKI<sup>4</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 2021 r., poz. 523 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 r., 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 r., poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 spożywcym 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 spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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.

Nowotwory dziecięce stanowią 1% nowotworów dorosłych. Rocznie w Polsce wykrywa się około 1500 – 1800 nowych zachorowań w tym mięsaki tkanek miękkich 7-9 %.

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

16.11.2021 Kowalska

**KONSULTANT WOJEWÓDZKI**  
w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej  
dla województwa dolnośląskiego  
Prof. dr hab. n. med. Bernarda Kazanowska

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

16.11.2021 Kowalska

**KONSULTANT WOJEWÓDZKI**  
w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej  
dla województwa dolnośląskiego  
Prof. dr hab. n. med. Bernarda Kazanowska

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

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

\* 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Omawiana w opinii AWA fuzja NTRK w mięsakach występuje bardzo rzadko, jednak dla niektórych z nich jest patognomiczna (90%- 100%) jak: niemowlęcy włókniakomięsak (IFS) czy wrodzony nerczak mezoblastyczny (CMN). W guzach mezenchymalnych – 0,4 -8,4 %. Częściej również pojawia się w guzach drobnookragłokomórkowych jak DRST, raku tarczycy, guzach ślinianek

W przeprowadzonych badaniach SCOUT i NAVIGATE, w których Polska również rekrutuje pacjentów - Pediatryczny Ośrodek Onkologiczny prowadzący badanie w Gdańsku wykazano, że zastosowanie Larotrectynibu jest skuteczne.

W badaniach - Laetsch TW, i wsp: prezentacja ustna na Connective Tissue Oncology Society, 2020, abstract 116. pokazano analizę 55 pediatrycznych pacjentów z czego 29% nie otrzymało wcześniejszej chemioterapii ani zabiegu chirurgicznego. 100% dzieci z IFS odpowiedziało na lek i 81% w pozostałej grupie mięsaków. U części pacjentów – wyjściowo nieoperacyjnych z powodu wielkości guza Larotrectinib spowodował redukcję masy guza pozwalającą na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego nieokaleczającego. W czasie terapii prowadzonej ponad 36 miesięcy nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniach: NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome, JCO Precis Oncol 5:204-214. © 2021 by American Society of Clinical Oncology, Xiaonan Zhao i wsp stwierdzono, że fuzje NTRK są częściej obserwowane w guzach pediatrycznych niż w guzach dorosłych i obejmują szerszy panel partnerów fuzyjnych i szerszy zakres nowotworów niż wcześniej rozpoznano. Uzyskane wyniki podkreślają rolę i znaczenie badań przesiewowych pod kątem fuzji NTRK w ramach profilowania genomowego guza u pacjentów z nowotworem dziecięcym.

W mojej opinii jako koordynatora ogólnopolskiego leczenia nowotworów tkanek miękkich u dzieci oraz konsultanta Regionu Dolnośląskiego w zakresie onkologii dziecięcej analiza AWA dla Larotrectinibu wskazująca jego zastosowanie wyłącznie dla pacjentów paliatywnych lub dla tych, którzy wykorzystali już wcześniejsze możliwości leczenia jest bardzo niekorzystna dla tych chorych.

Każdy pacjent, u którego stwierdza się pozytywną fuzję NTRK powinien mieć szansę na zastosowanie leku w pierwotnej terapii standardowej. Lek jest skuteczny w pozytywnej fuzji i bezpieczny w prowadzeniu leczenia. Aktualnie w Polsce każdy pacjent z nowotworem pediatrycznym ma możliwość wykonania analizy fuzji NTRK.

Zastosowany lek we wcześniejszych etapach może pozwolić w niektórych przypadkach (np. IFS, CMN) na uniknięcie chemioterapii stosowanej w tej grupie chorych, przede wszystkim jak kardiotoksyczne antracykliny, których we wczesnym okresie życia nie powinno się stosować, a to ogranicza szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i możliwości chirurgiczne. Podobnie jak leczenie Ifosfamidem, który może prowadzić do poważnych toksyczności nefrologicznych – tubulopatii, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego czy poważne powikłania neurologiczne. Każdy z leków cytostatycznych niesie potencjalnie powikłania – Vinkrystyna, Actynomycyna – u małych dzieci – Veno Oclussive Disease, Etopozyd– wtórne nowotwory etc.

Larotrectinib skuteczny jest także w pediatrycznych glejakach, które standardowo nie odpowiadają na chemioterapię, a zabiegi operacyjne w tej grupie nowotworów najczęściej są z uwagi na lokalizację ogniska pierwotnego nie operacyjne. W ostatnich latach pojawiają się doniesienia dotyczące skuteczności Larotrectinibu w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci.

Wnioskuje w związku z tym o ponowne rozważenie możliwości refundacji w stosowaniu Larotrectinibu u każdego pacjenta onkologicznego u którego stwierdzi się pozytywną fuzję NTRK. Leczenie następstw leczenia p/nowotworowego jest na pewno bardziej kosztowne niż zastosowanie wcześniejsze Larotrectinibu na etapie terapii standardowej. Zwłaszcza, że odsetek pacjentów z pozytywną fuzją jest w populacji nowotworów dziecięcych niewielki. A może być to uratowane życie dziecka.

Prof. dr hab. Bernarda Kazanowska  
Koordynator MMT u dzieci w Polsce  
Konsultant Regionu Dolnośląskiego Onkologii Pediatrycznej

--	--

\* 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

\* 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.