



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**WYKAZ
TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI
Z DNIA 15 MARCA 2023 R.**

Na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), ustala się na dzień 15 marca 2023 r. wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności określony w załączniku.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Załącznik**I. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności**

Lp.	Nazwa leku	Substancja czynna	Oceniane wskazanie
1.	Artesunate Amivas	artezunat	do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci
2.	Kimmtrak	tebentafusp	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka
3.	Nulibry	fosdenopteryna	leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A
4.	Oxbryta	wokselotor	w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem
5.	Padcev	enfortumab vedotin	monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1
6.	Vyvgart	efgartigimod alfa	leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)
7.	Xenpozyme	olipudaza alfa	u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)
8.	Zokinvy	lonafarnib	leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24

II. Populacja docelowa oraz szczegółowe warunki stosowania technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

1. ARTESUNATE AMIVAS (artezunat) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci

Populacja docelowa

Osoby dorosłe i dzieci z początkową ciężką malarią.

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na jakikolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: fosforan jednosodowy jednowodny, disodu fosforan dwuwodny, kwas fosforowy stężony (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH).
- Niektórych leków (induktorów UGT) nie należy przyjmować z artezunatem, ponieważ mogą one osłabić jego działanie przeciwmalaryczne. Przykładowo mogą to być następujące leki:
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
 - rytonawir, newirapina (leki przeciw zakażeniu HIV);
 - karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki).
- Niektóre leki (inhibitory UGT) mogą zwiększać stężenie artezunatu we krwi oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Przykładowo mogą to być następujące leki:
 - diklofenak (stosowany w leczeniu bólu lub stanu zapalnego);
 - aksytynib, wandetanib i imatynib (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów).
- Zarówno w okresie ciąży, jak i karmienia piersią lek może być przyjmowany jedynie, gdy lekarz potwierdzi, że korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają związane z tym ryzyko.

Monitorowanie

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- Badania obejmują potwierdzenie malarii. Zgodnie z badaniami rejestracyjnymi diagnostyka malarii obejmuje testy immunochromatograficzne wykrywające antygen pasożyta (białko bogate w histydynę 2 (ang. histidine-rich protein 2, HRP2) lub dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH)). Dodatkowo, lekarz powinien potwierdzić rozpoznanie ciężkiej malarii.

Badania w trakcie leczenia:

- Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem:
 - Występowania cech niedokrwistości hemolitycznej (przez 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia);
 - Zmniejszenia liczby krwinek czerwonych oraz innych zmian we krwi m.in. liczby retikulocytów.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność wewnątrzszpitalna;

- Odsetek żywych, wypisanych ze szpitala;
- Odsetek powikłań neurologicznych;
- Odsetek poważnych powikłań nieobecnych przy przyjęciu.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Badanie SEQUAMAT:

- Śmiertelność u pacjentów z ciężką postacią malarii poniżej 19,8%;
- Odsetek żywych, wypisanych ze szpitala pacjentów powyżej 85,3%;
- Powikłania neurologiczne poniżej 0,5%.

Badanie AQUAMAT:

- Śmiertelność u dzieci z ciężką postacią malarii poniżej 9,9%;
- Trwałe następstwa neurologiczne u dzieci poniżej 3,2%;
- Ciężkie powikłania neurologiczne u dzieci poniżej 2,3%.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

2. KIMMTRAK (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka

Populacja docelowa

Osoby dorosłe z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01.

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Kimmtrak u kobiet w ciąży. Z tego względu nie zaleca się produktu Kimmtrak kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji .

Monitorowanie

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- uzyskanie za pomocą zwalidowanego testu do genotypowania HLA potwierdzenia występowania u pacjenta genotypu HLA-A*02:01;
- wykonanie elektrokardiogramu (EKG);
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Badania w trakcie leczenia:

- obserwacja pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS), w tym gorączki, niedociśnienia, niedotlenienia, dreszczy, wymiotów, bóli głowy, zmęczenia;
- w celu minimalizacji ryzyka niedociśnienia związanego z CRS należy podawać płyny dożylnie przed rozpoczęciem infuzji w oparciu o ocenę kliniczną i stan nawodnienia pacjenta. W przypadku pacjentów z istniejącą już wcześniej niewydolnością nadnerczy otrzymujących leczenie podtrzymujące kortykosteroidami ogólnoustrojowymi należy rozważyć dostosowanie dawki kortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia;
- dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności i starannym monitorowaniem;
- wykonanie elektrokardiogramu (EKG) po zakończeniu leczenia w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- należy uważnie monitorować pacjentów z chorobą serca, wydłużeniem odstępu QT i czynnikami ryzyka niewydolności serca;
- pierwsze trzy dawki produktu leczniczego Kimmtrak należy podać w warunkach szpitalnych z nocnym monitorowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS przez co najmniej 16 godzin. Monitorować parametry czynności życiowych przed podaniem dawki i co najmniej co 4 godziny do ustąpienia objawów. Jeśli jest to klinicznie wskazane, prowadzić częstsze monitorowanie lub przedłużyć hospitalizację;
- jeśli u pacjentów wystąpi niedociśnienie stopnia 3 lub 4 w czasie którejkolwiek z pierwszych trzech infuzji produktu leczniczego Kimmtrak, pacjentów monitorować co godzinę przez co najmniej 4 godziny w warunkach ambulatoryjnych przez następne trzy infuzje;

- w przypadku tolerancji dawki 68 mikrogramów (tzn. bez wystąpienia niedociśnienia stopnia ≥ 2 wymagającego interwencji medycznej) kolejne dawki można podawać w odpowiednich warunkach ambulatoryjnych. Obserwować pacjentów przez co najmniej 60 minut po każdej infuzji. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie produktem leczniczym Kimmtrak w warunkach ambulatoryjnych przez co najmniej 3 miesiące i u których nie występowały przerwy powyżej 2 tygodni, można zredukować monitoring ambulatoryjny po infuzji kolejnych dawek do co najmniej 30 minut;
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP450, w szczególności charakteryzujące się wąskim indeksem terapeutycznym monitorować działanie toksyczne (np. warfaryna) lub stężenie leku (np. cyklosporyna). W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanych leków.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR);
- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR);
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR);
- Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL, ang. *Health-related quality of life*) przy użyciu kwestionariusza EORTV QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 21,7;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 3,3;
- Najlepsza odpowiedź całkowita; oczekiwany BOR [%]: 0,4;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 10,3%;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 9,9;
- Czas do odpowiedzi: oczekiwana mediana TTR [miesiące]: 2,9;
- Wskaźnik kontroli choroby: oczekiwany DCR [%]: 31,0;
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

3. NULIBRY (fosdenopteryna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A

Populacja docelowa

Dzieci z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A (MoCD typu A).

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Wiek powyżej 28 dnia życia w chwili rozpoczęcia leczenia (Zarejestrowane przez EMA wskazanie dla fosdenopteryny nie określa maksymalnego wieku dzieci, w którym rozpoczęcie terapii przyniesie oczekiwane efekty. Wczesne rozpoczęcie terapii fosdenopteryną pozwala na ograniczenie uszkodzeń układu nerwowego wywołanych toksycznymi produktami przemiany materii. Wobec tego można domniemywać, że lek powinien być stosowany u dzieci, u których możliwe jest rozpoczęcie leczenia na podstawie wstępnego lub pewnego rozpoznania niedoboru kofaktora molibdenowego typu A do 28 dnia życia dziecka, zgodnie z kryteriami włączenia do badania MCD-202.);
- Brak możliwości stosowania podania dożylnego w warunkach domowych.

Monitorowanie

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

Wstępne rozpoznanie:

- Diagnostyka obejmuje badania laboratoryjne oceniające poziom sulfocysteiny, ksantyny, hipoksantyny w moczu oraz osoczu; kwasu moczowego w moczu oraz krwi oraz test siarczynowy w moczu;
- Wstępne rozpoznanie z uwzględnieniem objawów klinicznych przez lekarza doświadczonego w leczeniu i diagnostyce wrodzonych wad metabolizmu.

Potwierdzone rozpoznanie:

- Diagnostyka obejmuje badanie genetyczne w kierunku MoCD typu A.

Badania w trakcie leczenia:

Monitorowanie leczenia w miesiącach 1., 3., 6., 9., 12., 24., i 36. powinno obejmować ocenę objawów, badanie morfologii krwi, badanie poziomu parametrów diagnostycznych, m.in. aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej (ALP), bilirubiny, sodu, potasu, chlorku, i kreatyniny; oraz badanie elektrokardiograficzne.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność;
- Żywienie, odsetek pacjentów zdolnych do żywienia doustnego podczas ostatniej wizyty;
- Prawidłowe wzrastanie (masa ciała, długość ciała/wzrost, obwód głowy, BMI);
- Samodzielne siedzenie, odsetek pacjentów zdolnych do siedzenia bez pomocy przez 30 sekund w wieku 12 miesięcy;
- Prawidłowy rozwój motoryczny i umysłowy;
- Epilepsja, odsetek pacjentów doświadczających drgawek;

- Odsetek poważnych powikłań.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Śmiertelność w horyzoncie 1.-go roku poniżej 13,4%;
- Występowanie drgawek u mniej niż 65% pacjentów;
- Możliwość żywienia doustnego u co najmniej 57% pacjentów.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

4. OXBRYTA (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem

Populacja docelowa

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (na podstawie ChPL).

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celulozę mikrokryształiczną (E460), kroskarmelozę sodową (E468), laurylosiarczan sodu (E487), krzemionkę koloidalną bezwodną (E551), stearynian magnezu (E470b), alkohol poliwinylowy (E1203), dwutlenek tytanu (E171), glikol propylenowy (E1521), talk (E553b), tlenek żelaza żółty (E172)).

Monitorowanie

- W ChPL nie przedstawiono informacji na temat monitorowania podczas leczenia.
- W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z HU należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą HU. Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva (hydroksykarbamid/hydroksymocznik) wymaga ścisłej kontroli klinicznej. Wielokrotnie w trakcie leczenia należy badać wszystkie parametry hematologiczne, a także czynność nerek i wątroby. Należy wykonywać pełną morfologię krwi co dwa tygodnie na początku leczenia (tzn. przez pierwsze dwa miesiące) oraz w przypadku stosowania dobowej dawki hydroksykarbamidu 35 mg/kg mc.
- Należy regularnie kontrolować:
 - parametry krwi obwodowej (morfologia, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, obraz odsetkowy),
 - parametry czynności nerek (stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego, diurezę),
 - stężenie kwasu moczowego we krwi,
 - parametry czynności wątroby.
- Zaleca się ciąglą obserwację wzrostu dzieci i młodzieży, poddawanych leczeniu.
- Według badania rejestracyjnego HOPE:

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w trakcie leczenia (co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni, co 4 tygodnie do 24 tygodnia, co 3 miesiące do końca okresu leczenia) monitorowano: stężenie Hb, stężenie bilirubiny pośredniej, bezwzględna i procentowa liczba retikulocytów, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz wystąpienie VOC. Na początku leczenia oraz co 3 miesiące oznaczano stężenie erytropoetyny w surowicy.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Zmiany stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej.
- Zmiany stężenia markerów hemolizy w stosunku do wartości wyjściowej.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wzrost stężenia hemoglobiny u pacjentów o więcej niż 1,0 g/dl.

- Poprawa parametrów wybranych markerów laboratoryjnych hemolizy.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

5. PADCEV (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1

Populacja docelowa

Osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, które wcześniej otrzymały chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Monitorowanie

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- histologia/cytologia wycinka;
- badanie obrazowe w celu potwierdzenia choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej;
- stężenie glukozy we krwi;
- stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA1c);
- ocena w kierunku występowania neuropatii obwodowej (z określeniem stopnia choroby);
- klirens kreatyniny;
- ;stężenie bilirubiny całkowitej]
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
- EKG;
- wykonanie testu ciężowego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia – u kobiet.

Badania w trakcie leczenia:

- stężenie glukozy we krwi;
- stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA1c),
- ocena w kierunku występowania neuropatii obwodowej (z określeniem stopnia choroby);
- klirens kreatyniny;
- stężenie bilirubiny całkowitej;
- aminotransferaza asparaginianowa (AST);
- EKG;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów recist 1.1 (rodzaj badania w zależności od sytuacji klinicznej); średnio co ok. 8 tygodni.

W celu przeprowadzenia odpowiedniego monitorowania pacjenta należy również zapoznać się z ChPL enfortumabu.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Ogólny odsetek odpowiedzi (odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi) po zakończeniu leczenia (ORR);
- Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza EORTV QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR);
- Wskaźnik korzyści klinicznej (DCR – odsetek pacjentów z najlepszą całkowitą odpowiedzią na leczenie w postaci potwierdzonej CR, PR lub SD).

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia całkowitego zgodnie z efektem wykazanim w badaniu: mediana OS – 12,91 m-ca;
- Wydłużenie przeżycia bez progresji choroby zgodnie z efektem wykazanim w badaniu: mediana PFS – 5,55 m-ca;
- Całkowity odsetek odpowiedzi po zakończeniu leczenia: odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 40,6%;
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie zgodny z efektem wykazanim w badaniu – mediana DoR – 7,9 m-ca;
- Odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną zgodny z efektem wykazanim w badaniu (CBR) – 71,9%.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

6. VYVGART (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR)

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Monitorowanie

- Badania przed rozpoczęciem leczenia:
 - Rozpoznanie myasthenia gravis potwierdzone połączeniem odpowiednich objawów przedmiotowych i podmiotowych;
 - Dodatni wynik testu na obecność przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino.
- Badania w trakcie leczenia:

Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyvgart należy:

- monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia;
- monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję (tj. w trakcie podawania i przez 1 godzinę po jego zakończeniu). W razie wystąpienia reakcji wlew należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Po ustąpieniu podawanie można wznowić, w razie potrzeby w wolniejszym tempie;
- ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby w przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych;
- podczas leczenia z wykorzystaniem produktów immunoglobulinowych, przeciwciał monoklonalnych lub pochodnych przeciwciał zawierających ludzką domenę Fc podklasy IgG ściśle monitorować pod kątem zamierzonej skuteczności odpowiedzi na te produkty.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej;
- zmiana wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- osiągnięcie poprawy wyniku odpowiedzi w skali MG-ADL - ≥ 2 -punktowa redukcja całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymująca się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie;

- osiągnięcie poprawy wyniku odpowiedzi w skali QMG – ≥ 3 -punktowa redukcja całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymująca się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

7. XENPOZYME (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)

Populacja docelowa

Pacjenci z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*) typu A/B lub B, z objawami niezwiązanymi z ośrodkowym układem nerwowym (OUN).

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-metionina, disodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sacharoza).

Monitorowanie

- Pacjentów należy dokładnie obserwować podczas infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu, w oparciu o ocenę kliniczną. Pacjentów należy poinformować o potencjalnych objawach nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznych i poinstruować, aby w przypadku pojawienia się tych objawów natychmiast zgłosili się do lekarza. Postępowanie z reakcjami związanymi z infuzją zależy od nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych i może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Xenpozyme, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) odpowiednie leczenie. Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Xenpozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie;
- U pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na olipudazę alfa lub utrata odpowiedzi na leczenie, można rozważyć badanie stężenia IgE ADA;
- Podczas zwiększania dawki lub po wznowieniu leczenia po pominięciu dawek należy oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin przed kolejną zaplanowaną infuzją produktu leczniczego Xenpozyme. Jeśli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i >2-krotnie przekracza górną granicę normy (GGN), można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie poprzedniej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie w zależności od stopnia podwyższenia aktywności transaminaz;
- Po osiągnięciu zalecanej dawki można, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w ASMD, wykonywać badanie aktywności aminotransferaz.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

Punkty końcowe definiowane jako klinicznie istotne:

- zmiana objętości śledziony i wątroby (w MRI i w %);
- poprawa obrazu płuc w HRCT;
- wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes PRO) - Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory), Kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-D (Duszność).

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- zmniejszenie objętości wątroby i śledziony u pacjentów leczonych olipudazą alfa:

W badaniu RCT po 52 tyg. leczenia w ramieniu interwencji objętość śledziona zmniejszyła się o 39,45% (SE 2,43), a wątroba o 28,06% (SE 2,49). W populacji pediatrycznej (badania jednoramienne) po 52 tyg. leczenia objętość śledziona zmniejszyła się o $49,2 \pm 9,7\%$ a po 24 miesiącach o $60,9 \pm 1,8\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast średnia procentowa różnica objętości wątroby od wartości wyjściowej wyniosła $40,6 \pm 9,4\%$ po 52 tyg. oraz $49,0 \pm 1,7\%$ po 24 miesiącach.

- zmniejszenie objawu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wyniku ILD:

W badaniu RCT u pacjentów zaobserwowano procentową zmianę objawów śródmiąższowych płuc (ILD) o $-0,36$ (SE 0,15) po 52 tyg. leczenia olipudazą alfa oraz procentową zmianę objawu „mlecznego szkła” o $-0,49$ (SE 0,16). W przypadku populacji pediatrycznej po 2 latach leczenia zaobserwowana zmiana objawów śródmiąższowych płuc ILD wyniosła $-0,70 \pm 0,63$, a objaw „mlecznego szkła” zmniejszył się o 0,44.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

8. ZOKINVY (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. *processing deficient progeroid laminopathy*), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24

Populacja docelowa

Pacjenci w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. *processing deficient progeroid laminopathy*), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24.

Szczegółowe warunki stosowania

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (powidon, poloksamer, kroskarmeloza sodowa, bezwodny koloidalny dwutlenek krzemu, magnezu stearynian, żelatyna (E 171), tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), lecytyna słonecznikowa (E 322), szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, roztwór amoniaku, potasu wodorotlenek;
- Jednoczesne stosowanie leku z silnymi inhibitorami CYP3A;
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4, takich jak midazolam, atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Monitorowanie

- Zaleca się monitorowanie odstępu QTc, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie umiarkowanie silny inhibitor CYP3A i otrzymuje 50% wskazanej dawki lonafarnibu;
- Zaleca się monitorowanie odstępu QTc, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie słaby inhibitor CYP3A i otrzymuje 50% wskazanej dawki lonafarnibu ze względu na obecność uporczywych objawów toksyczności;
- Zaleca się monitorowanie odstępu QTc u pacjentów z potwierdzonym polimorfizmem dysfunkcyjnym CYP3A4;
- Należy ściśle monitorować nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy regularnie kontrolować masę ciała pacjenta, podaż kalorii i objętość przyjmowanych płynów. W niektórych przypadkach długotrwała biegunka może prowadzić do hipowolemii, którą należy leczyć, podając płyny w infuzji lub doustnie. Pacjentów z biegunką, którzy przyjmują lek przeciwbiegunkowy loperamid, należy obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększoną ekspozycją na loperamid;
- Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności wątroby. Czynność wątroby należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów zaburzeń czynności wątroby;

- Należy stale oceniać przedmiotowe i podmiotowe objawy pogorszenia czynności nerek. Czynność nerek należy oceniać raz w roku lub w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych albo nasilenia już istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów związanych z zaburzeniami czynności nerek;
- Należy przeprowadzać ocenę okulistyczną raz w roku oraz w chwili pojawienia się jakichkolwiek nowych zaburzeń widzenia w trakcie leczenia;
- Należy monitorować pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2C19 pod kątem występowania potencjalnych działań niepożądanych i w razie konieczności modyfikować dawkę;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania metforminy i lonafarnibu. Jeśli konieczne jest podanie metforminy, lekarze powinni uważnie monitorować pacjenta pod kątem występowania interakcji z lonafarnibem;
- W przypadku jednoczesnego podawania lonafarnibu z substratami glikoproteiny-P (np. digoksyną, dabigatranem), gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań toksycznych, należy obserwować, czy nie występują działania niepożądane i zmniejszyć dawkę substratu glikoproteiny-P zgodnie z zaleceniami podanymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych produktu.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie życia

Średnia długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła średnio o 0,466 roku (CI 95%: 0,204; 0,728) w ciągu pierwszych 3 lat obserwacji. Ostatnia obserwacja, z 1 sierpnia 2021 r. (około 11 lat po rozpoczęciu leczenia), pokazuje że średnia długość życia pacjentów z HGPS leczonych lonafarnibem wzrosła średnio o 4,338 lat (CI 95% 2,551; 6,126). Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować z ostrożnością, gdyż pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie (np. prawastatyna + kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus).

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru*.

III. *Dodatkowe dane do rejestru

- 1) dane osobowe dotyczące usługobiorcy:
 - a) imię (imiona) i nazwisko,
 - b) płeć,
 - c) obywatelstwo,
 - d) wykształcenie,
 - e) numer PESEL, a w przypadku osób, które nie mają nadanego numeru PESEL - seria i numer paszportu albo innego dokumentu stwierdzającego tożsamość, albo niepowtarzalny identyfikator nadany przez państwo członkowskie Unii Europejskiej dla celów transgranicznej identyfikacji, o którym mowa w rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) 2015/1501 z dnia 8 września 2015 r. w sprawie ram interoperacyjności na podstawie art. 12 ust. 8 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 910/2014 w sprawie identyfikacji elektronicznej i usług zaufania w odniesieniu do transakcji elektronicznych na rynku wewnętrznym,
 - f) datę urodzenia,
 - g) adres miejsca zamieszkania lub adres do korespondencji,
 - h) kod gminy krajowego rejestru urzędowego podziału terytorialnego kraju TERYT,
 - i) numer telefonu kontaktowego,
 - j) datę i przyczynę zgonu;
- 2) jednostkowe dane medyczne dotyczące usługobiorcy obejmujące:
 - a) podstawowe parametry:
 - powierzchnia ciała,
 - waga,
 - wskaźnik masy ciała BMI,
 - parametry laboratoryjne,
 - b) stan zdrowia w chwili postawienia diagnozy:
 - czynniki prognostyczne,
 - indeks prognostyczny,
 - choroby współistniejące,
 - c) datę rodzaj i wynik wykonanych badań diagnostycznych oraz nazwy technologii medycznych,
 - d) rozpoznanie choroby - główne i współistniejące:
 - datę rozpoznania choroby,
 - kod choroby według wybranej i obowiązującej w rejestrze klasyfikacji,
 - e) datę i rodzaj leczenia:
 - datę, rodzaj i tryb wdrożonej terapii,
 - nazwę produktu leczniczego lub wyrobu medycznego lub procedury medycznej lub schematu leczenia,
 - datę zakończenia leczenia,
 - przyczynę zakończenia leczenia,
 - aspekty chirurgiczne,

- interwencje przedoperacyjne,
 - parametry operacyjne,
- f) dodatkowe efekty zdrowotne
- przeżycie całkowite (OS),
 - działania niepożądane (AE),
- 3) identyfikator usługodawcy, o którym mowa w art. 17c ust. 3 pkt 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2021 r. poz. 666 z późn. zm.);
- 4) identyfikator miejsca udzielania świadczeń opieki zdrowotnej, o którym mowa w art. 17c ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2021 r. poz. 666 z późn. zm.);;
- 5) identyfikator pracownika medycznego, o którym mowa w art. 17c ust. 5 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2021 r. poz. 666 z późn. zm.), który:
- wprowadził dane do rejestru,
 - wykonał dane świadczenie opieki zdrowotnej;
- 6) identyfikator usługodawcy nadany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.