



**WYKAZ
TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI
Z DNIA 25 LUTEGO 2022 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) zmienianej w art. 36 z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym (Dz.U. z 2020 r., poz. 1875 z późn. zm.), ustala się na dzień 25 lutego 2022 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.	Abecma	idekabtagen wikleuceł	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia
2.	Brukinsa	zanubrutynib	makroglobulinemia Waldenströma, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii
3.	Bylvay	odewiksybat	postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy
4.	Enhertu	trastuzumab derukstekan	HER2-dodatni raki piersi, nieoperacyjny lub przerzutowy, monoterapia dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2
5.	Enspryng	satralizumab	choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a), monoterapia lub w skojarzenie z terapią immunosupresyjną u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)
6.	Fintepla	fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek)	napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat
7.	Gavreto	pralsetynib	RET-dodatni (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), w monoterapii u pacjentów dorosłych nieleczonych wcześniej inhibitorem RET
8.	Imcivree	setmelanotyd	otyłość i kontrola uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji niedoborowi roopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat
9.	Jemperli	dostarlimab	nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, MMR)/wysoką niestabinością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek
10.	Koselugo	selumetynib	leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)
11.	Libmeldy	atidarsagen autotemcel	leukodystrofia metachromatyczna (ang. metachromatic leukodystrophy, MLD) odznaczająca się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku: - dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby; - dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych
12.	Minjuvi	tafasytamab	nawrotowa albo oporna na leczenie postać chłoniaka niezaiarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), w skojarzeniu z enalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT)
13.	Nexpovio	selineksor	szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami

Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

Lp	Nazwa leku	Substancja czynna	Oceniane wskazanie
			immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii
14.	Pemazyre	pemigatynib	miejscowo zaawansowany albo przerzutowy rak dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego
15.	Retsevmo	selperkatynib	zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, w monoterapii, u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem
16.	Retsevmo	selperkatynib	zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET, u dorosłych, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem
17.	Retsevmo	selperkatynib	zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, w monoterapii, u dorosłych, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny
18.	Tecartus	autologiczne transdukowane anti-CD19 komórki CD3-dodatnie)	nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)
19.	Trodelvy	sacytuzumab gowitekan	nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie
20.	Tukysa	tukatynib	HER2-dodatni miejscowo zaawansowany rak piersi lub HER2-dodatni rak piersi z przerzutami, w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości
21.	Voxzogo	wosorytyd	achondroplazja u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte

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

1. ABECMA (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

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;
- Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

Monitorowanie

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- białko M w surowicy lub białko M w moczu lub test wolnego łańcucha lekkiego (FLC);
- morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);
- ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);
- test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);
- test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);
- oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);
- oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV);
- EKG i ECHO/MUGA.

Badania po leczeniu (monitorowanie po zakończeniu infuzji):

- przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych;
- po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza;
- pacjentów należy poinformować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.

Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS), definiowany jako czas od podania infuzji do czasu śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i poddanych leukaferzie;
- Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), definiowane jako czas od podania infuzji do czasu udokumentowanej progresji choroby zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi wg IMWG (ang. International Myeloma Working Group) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi jako pierwsze, wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i poddanych leukaferzie;
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź częściową (ang. partial response, PR) lub lepszą odpowiedź, tj. przekonującą odpowiedź całkowitą (ang. stringent complete response, sCR) + odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) + bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) + PR, zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi wg IMWG¹, wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i poddanych leukaferzie.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Mediana OS: 21,4 mies. (95%CI: 19,3; NE) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 17,0 mies.;
- Mediana PFS: 8,3 mies. (95%CI: 6,7; 12,0) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 15,1 mies.;
- ORR: 67,1% (95%CI: 59,4; 74,9) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,4 mies.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III..

¹ Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e46.

2. BRUKINSA (zanubrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

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:

- poziom IgM w surowicy;
- morfologia krwi z rozmazem;
- aktywność transaminaz wątrobowych;
- stężenie bilirubiny;
- stężenie albumin;
- czas protrombinowy;
- klirens kreatyniny;
- badanie ogólne moczu;
- ECHO serca lub badanie MUGA;
- EKG;
- badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV;
- test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).

Badania w trakcie leczenia:

- poziom IgM w surowicy;
- morfologia krwi (raz w miesiącu);
- klirens kreatyniny;
- badanie ogólne moczu;
- aktywność transaminaz wątrobowych;
- stężenie bilirubiny;
- stężenie albumin;
- czas protrombinowy;
- EKG;

- test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).

Wskaźniki oceny efektywności

- Odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) wg zmodyfikowanych kryteriów IWWM-6 (ang. International Workshops on Waldenström's Macroglobulinaemia)²;
- Odsetek odpowiedzi znacznej (ang. major response rate, MRR), tzn. łączny odsetek CR, VGPR i odpowiedzi częściowych (ang. partial response, PR) wg zmodyfikowanych kryteriów IWWM-6;
- Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowania progresji wg zmodyfikowanych kryteriów IWWM-6 lub zgonu, w zależności co wystąpi jako pierwsze;
- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- CR lub VGPR – 26,9% [95%CI: 11,6; 47,8] u pacjentów MYD88WILD-TYPE (mediana okresu obserwacji u pacjentów MYD88WILD-TYPE wyniosła 17,9 miesięcy) oraz 28,4% [95%CI: 19,9; 38,2] u pacjentów MYD88MUT (mediana okresu obserwacji u pacjentów MYD88MUT wyniosła 19,4 miesięcy);
- MRR – 50% [95%CI: 29,9, 70,1] (mediana okresu obserwacji u pacjentów MYD88WILD-TYPE 2 wyniosła 17,9 miesięcy) oraz 77,5% [95%CI: 68,1; 85,1] (mediana okresu obserwacji u pacjentów MYD88MUT wyniosła 19,4 miesięcy);
- PFS – Oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł od 68,1% [95%CI: 46,2; 82,6]* do 85,0% [95%CI: 75,2; 91,2]**. Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wyniósł 84,9% po 30 miesiącach dla osób przyjmujących zanubrutynib^{3**};

² Zmodyfikowane kryteria IWWM-6 [Tam 2020 Supplementary appendix]:

CR: Prawidłowe wartości IgM w surowicy; Zanik białka monoklonalnego potwierdzony testem immunofiksacji; Brak histologicznych dowodów zajęcia szpiku kostnego; Całkowite ustąpienie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowały na początku leczenia).a,b

VGPR: Białko IgM jest wykrywalne; $\geq 90\%$ obniżenie poziomu IgM w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej lub prawidłowych wartości IgM w surowicy; Poprawa w zakresie limfadenopatii/splenomegalii, jeśli występowały na początku leczenia a,b, Brak nowych oznak lub objawów aktywnej choroby.

PR: 50% zmniejszenie stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej; Zmniejszenie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowały na początku leczenia).a,b

Progresja choroby (ang. progressive disease, PD): Co najmniej jedno z poniższych: Potwierdzony $\geq 25\%$ wzrost poziomu IgM w surowicy i całkowity wzrost w trakcie leczenia o ≥ 500 mg/dl od wartości najniższego odnotowanego poziomu (ang. nadir);c; Nowe węzły chłonne $> 1,5$ cm lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego odnotowanego poziomu (ang. nadir) sumy iloczynu średnicy (SPD) > 1 węzła lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy wcześniej zidentyfikowanego węzła; Nowa splenomegalia lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego odnotowanego poziomu w powiększeniu; Nowa choroba pozawęzłowa; Nowe lub nawracające zajęcie szpiku kostnego; Nowa choroba objawowa.

a W przypadku oceny odpowiedzi, która występuje w cyklach, które nie wymagają badań obrazowych, wyniki wcześniejszych skanów przeprowadzonych do 12 tygodni w ciągu pierwszych 48 tygodni stosowania leku i do 24 tygodni dla późniejszego okresu mogą zostać przeniesione (ang. carried forward), u pacjentów z chorobą pozaszpikową na początku leczenia.

b Jeśli tylko wyniki badania fizykalnego (ang. physical examination, PE) dotyczące choroby pozaszpikowej są możliwe do oceny i wskazują na jednoznaczną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (powiększenie śledziony i/lub wyczuwalne węzły chłonne uległy regresji), zmniejszenie choroby pozaszpikowej można ocenić wyłącznie za pomocą PE.

c Ocena zaostżenia IgM zostanie przypisana zamiast PD po wstrzymaniu podawania leku przez co najmniej 7 kolejnych dni i wystąpieniu gwałtownego wzrostu poziomu IgM w surowicy (lub wzrostu rozpoznanej choroby pozaszpikowej w przypadku oceny odpowiedzi obejmującej ocenę choroby pozaszpikowej), która w przeciwnym razie może prowadzić do „pozornej” PD. Okres, w którym ma to zastosowanie, rozpoczyna się w dniu pierwszej pominiętej dawki i kończy się, gdy u pacjenta występują poziomy IgM lub choroba pozaszpikowa, które nie kwalifikują się już jako wyraźna PD (np. nastąpił spadek poziomu IgM poniżej 25% i < 500 mg /dL z nadir) lub pacjent ma potwierdzoną odpowiedź PD, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

³ CHPL

* kohorta pacjentów MYD88WILD-TYPE 2

** kohorta pacjentów MYD88MUT

- OS – mediana nie została osiągnięta. Oszacowany odsetek 18-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie zanubrutynibu wyniósł od 88%* do 97%**.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

3. BYLVAY (odewiksybat) we wskazaniu: postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: Leczenie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy.

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:

- Potwierdzone genetycznie rozpoznanie PFIC-1 lub PFIC-2 w genach ATP8B1 lub ABCB11;
- Ocena parametrów czynności wątroby (AspAT, AlAT, GGTP, ALP, bilirubina całkowita);
- Ocena stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E);
- Ocena stężenia INR.

Badania w trakcie leczenia:

- Okresowe badania czynności wątroby u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- Regularne monitorowanie pacjenta z biegunką w celu odpowiedniego nawodnienia;
- Kontrolowanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
- Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym.

Wskaźniki oceny efektywności

- Odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiągających stężenie ≤ 70 $\mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$);
- Odsetek pozytywnych ocen świądu u pacjenta na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. *observer-reported outcome*, ObsRO Albireo). Pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Ocenę świądu należy przeprowadzać rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4). (Wskaźnik opcjonalny – uzależniony od możliwości zastosowania skali z badania opracowanej przez producenta leku.)
- Odsetek pacjentów osiągających pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu – ocena ObsRO Albireo. Pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu należy przeprowadzać rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4). (Wskaźnik opcjonalny – uzależniony od możliwości zastosowania skali z badania opracowanej przez producenta leku.)

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięcie stężenia ≤ 70 $\mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$) po 24 tygodniach leczenia.
 - Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy odpowiedzą na leczenie (zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych) po upływie 24 tygodni wynosi 33,3%.

- Osiągnięcie pozytywnej oceny świądu na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora po 24 tygodniach leczenia. Pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu należy przeprowadzać rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4). (Opcjonalna oczekiwana korzyść zdrowotna – uzależniona od możliwości zastosowania skali z badania opracowanej przez producenta leku.)
 - Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy uzyskają pozytywną ocenę świądu po 24 tygodniach leczenia wynosi 53,5%.
- Osiągnięcie pozytywnej oceny świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie – ocena ObsRO Albireo. Pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzono rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4). (Opcjonalna oczekiwana korzyść zdrowotna – uzależniona od możliwości zastosowania skali z badania opracowanej przez producenta leku.)
 - Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy uzyskają pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie wynosi 61,9%.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

4. ENHERTU (trastuzumab derukstekan) we wskazaniu HER2-dodatni rak piersi, nieoperacyjny lub przerzutowy, monoterapia dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2.

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:

- pełna morfologia krwi;
- standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA);
- stężenie bilirubiny całkowitej;
- klirens kreatyniny (GFR);
- test ciążyowy – u kobiet.

Badania diagnostyczne w trakcie leczenia:

- Pełna morfologia krwi przed każdym podaniem leku;
- Standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA) w celu oceny LVEF w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- Stężenie bilirubiny całkowitej – pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ raza górnej granicy normy (GGN), niezależnie od wartości transaminazy asparaginianowej (AspAT) należy uważnie monitorować;
- Klirens kreatyniny – należy uważnie monitorować pacjentów z umiarkowanymi [$\text{CLcr} \geq 30$ i <60 ml/min] lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć także konsultację z pulmonologiem (monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc);
- U kobiet, które zajądą w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu, zaleca się ścisłe monitorowanie.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Inne punkty końcowe:

- PFS – czas od daty rejestracji/randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (oceniony przez ICR na podstawie wyników badań obrazowych nowotworu zgodnie z RECIST 1.1);
- ORR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR lub PR na podstawie oceny ICR zgodnie z RECIST 1.1.;
- DoR – przedział czasu pomiędzy datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) a datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- CBR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR, PR lub ponad 6 miesięcy SD w oparciu o ocenę ICR.

Ponadto, wskaźniki oceny efektywności powinny przekładać się na jakość życia pacjentów w związku z czym istnieje potrzeba wyznaczenia dodatkowych mierników, nieuwzględnionych w badaniach rejestracyjnych dla leku Enhertu, np. czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności zgodnie z ECOG.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Przeżycie: mediana OS – 24,6 miesiąca (95%CI: 23,1; NE) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca;
- Czas wolny od progresji: mediana PFS – 19,4 miesiąca (95%CI: 14,1; NE) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca;
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 61,4% leczonych z medianą czasu trwania odpowiedzi (DoR) wynoszącą 20,8 oraz medianą okresu obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca;
- Mediana DoR – 20,8 miesiąca (95% CI:15,0; NE);
- Odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (CBR) – 70,7% leczonych dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 6 miesięcy.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

5. ENSPRYNG (satralizumab) we wskazaniu: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci dorośli i młodzież w wieku od 12 lat ze zdiagnozowanymi zaburzeniami ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego oraz rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) – populacja seropozytywna.

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:

- MRI;
- dodatni wynik testu obecności przeciwciał przeciwko akwaporynie 4;
- WBC >3 000 / μ L;
- neutrofile >2 000/ μ L;
- limfocyty >500/ μ L;
- PLT >10 000/ μ L;
- AST, ALT <1,5 górnej granicy normy.

Badania w trakcie leczenia:

- parametry biochemiczne (neutrofile, płytki krwi, enzymy wątrobowe ALT, AST) co najmniej co 6 miesięcy stosowania;
- parametry lipidowe co 6 miesięcy;
- monitorowanie rzutów choroby zgodnych z definicją wskaźnika.

Wskaźniki oceny efektywności

- czas do wystąpienia rzutu;
- częstość rzutów;

definicja rzutu – wystąpienie jednego z poniższych:

- wzrost o $\geq 1,0$ pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącym więcej niż 0 (lub wzrost o $\geq 2,0$ pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0);
- wzrost o $\geq 2,0$ pkt. w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu czynnościowego (piramidowego, mózdzkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka);
- wzrost o $\geq 1,0$ pkt. w więcej niż 1 punktowym wyniku układu funkcjonalnego dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0;

- wzrost $\geq 1,0$ pkt. w wyniku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0;

objawy muszą utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, ADR);

- jakość życia – wg VAS/FACIT/SF-36/EQ-5D;
- czas do zgonu.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- czas do rzutu
 - 77% pacjentów stosujących monoterapię w ciągu pierwszych 3 lat terapii;
 - 85% pacjentów stosujących skojarzenie w ciągu pierwszych 3 lat terapii;
- roczny wskaźnik rzutów
 - 0,17 (95% CI 0,10; 0,26) wśród pacjentów stosujących monoterapię;
 - 0,11 (95% CI 0,05; 0,21) wśród pacjentów stosujących skojarzenie z immunosupresją.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

6. FINTEPLA (fenfluramina) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

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;
- Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca;
- Tętnicze nadciśnienie płucne;
- Stosowanie w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

Monitorowanie

Ze względu na zgłoszone przypadki choroby zastawkowej serca, która mogła być spowodowana przez fenfluraminę stosowaną w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych, należy wykonywać badania kontrolne serca z wykorzystaniem echokardiografii.

Wskaźniki oceny efektywności

- Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu miesiąca w okresie leczenia [%; mediana];
- Odsetek osób z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych;
- Liczba dni bez napadów;
- Kliniczna poprawa stanu pacjenta w ocenie lekarza.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Redukcja liczby napadów padaczkowych występujących w ciągu miesiąca w okresie leczenia, względem wartości początkowych: oczekiwana redukcja napadów w zakresie od 42,3% do 74,9% w zależności od dawki (od 0,2 mg/kg do 0,7 mg/kg);
- Odsetek osób z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych: oczekiwane zmniejszenie częstości napadów w zakresie od 38% do 68% w zależności od dawki (od 0,2 mg/kg do 0,7 mg/kg);
- Mediana liczby dni bez napadów: oczekiwana liczba dni od 15 do 25 w zależności od dawki (od 0,2 mg/kg do 0,7 mg/kg);
- Kliniczna poprawa stanu pacjenta.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

7. GAVRETO (pralsetynib) we wskazaniu: RET-dodatni (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), w monoterapii u pacjentów dorosłych nieleczonych wcześniej inhibitorem RET

Populacja docelowa

Osoby dorosłe z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nielezione wcześniej inhibitorem RET.

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:

- potwierdzenie obecności fuzji genu RET z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO (rodzaj badania w zależności od sytuacji klinicznej); dla wszystkich znanych miejsc objętych chorobą/przerzutami;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie aktywności AlAT i AspAT;
- oznaczenia stężenia elektrolitów we krwi (sód, potas, magnez i wapń);
- kontrola ciśnienia tętniczego krwi;
- EKG;
- wykluczenie ciąży.

Badania diagnostyczne w trakcie leczenia:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie aktywności AlAT i AspAT – co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co miesiąc oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi;
- oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy – u wszystkich pacjentów pod koniec pierwszego tygodnia i pierwszego miesiąca leczenia pralsetynibem, a następnie okresowo, zgodnie z zaleceniami, jak i w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków);

- ciśnienie tętnicze – po 1. tygodniu leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi;
- EKG – u wszystkich pacjentów pod koniec pierwszego tygodnia i pierwszego miesiąca leczenia pralsetynibem, a następnie okresowo, zgodnie z zaleceniami, jak i w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków);
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO (rodzaj badania w zależności od sytuacji klinicznej); średnio co ok. 8 tygodni.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) – wskaźnik definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
 - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) – wskaźnik definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) – wskaźnik definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwane prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych [%]:
 - po 6 miesiącach: 88;
 - po 12 miesiącach: 76;
 - po 18 miesiącach: 70;
 - po 24 miesiącach: 66;
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 16;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 64;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 22.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

8. IMCIVREE (setmelanotyd) otyłość i kontrola uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji niedoborowi roopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci, u których rozpoznano otyłość wynikającą z zaburzeń sygnalizacji szlaku MC4R (niedoboru proopiomelanokortyny → POMC w tym PCSK3, niedoboru receptora dla leptyny → LEPR). Problem dotyczy zarówno dorosłych jak i dzieci w wieku od 6 lat.

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:

- masa i wysokość ciała;
- badania genetyczne w kierunku mutacji POMC, LEPR;
- określenie stanu funkcjonalnego nerek i wątroby (kreatynina, GFR, ASPAT, ALAT, bilirubina);
- parametry kardiologiczne (tętno i ciśnienie krwi);
- diagnostyka w kierunku depresji;
- test ciążowy.

Badania w trakcie leczenia:

- konsultacja dermatologiczna raz do roku stosowania;
- parametry kardiologiczne (tętno i ciśnienie krwi) co najmniej co 6 miesięcy stosowania;
- konsultacja psychiatryczna pod kątem objawów depresyjnych przy każdej wizycie;
- monitorowanie rozwoju dzieci (wzrost i masa ciała) za pomocą właściwych dla wieku i płci siatek centylowych, określenie parametrów właściwych do oceny dojrzewania;
- antropometria, analiza składu ciała, monitorowanie odczuwania głodu.

Wskaźniki oceny efektywności

- Zmniejszenie udziału tłuszczowego kompartymentu masy ciała (badania impedancją bioelektryczną lub absorpcjometrią podwójną wiązką promieni rentgenowskich określające co najmniej udział Fat Mass);
- Zmniejszenie masy ciała pacjentów, w odniesieniu do wartości referencyjnych dla płci i wieku;
- Zmniejszenie odczuwania głodu przez pacjentów.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- zmniejszenie udziału masy tłuszczowej
 - -38,6% (95% CI -48,145; -29,055) osiągnięte przez pacjentów z niedoborem POMC;
 - -15,0% (95% CI -24,539; -5,461) osiągnięte przez pacjentów z niedoborem LEPR;
- co najmniej 10% utraty masy ciała w ciągu pierwszego roku stosowania:
 - punkt osiągnięty przez 70% pacjentów z niedoborem POMC;

- punkt osiągnięty przez 45% pacjentów z niedoborem LEPR;
- zmniejszenie odczuwania głodu przez pacjentów o 25% w ciągu pierwszego roku stosowania
 - punkt osiągnięty przez 43% pacjentów z niedoborem POMC;
 - punkt osiągnięty przez 87% pacjentów z niedoborem LEPR.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

9. JEMPERLI (dostarlimab) we wskazaniu: nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, MMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek

Populacja docelowa

Dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

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;
- Należy zachować ostrożność, gdy rozważa się zastosowanie dostarlimabu u pacjentki, u której wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi;
- Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsnych. U pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu;
- Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD 1 lub PD-L1 przed lub po allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych (ang. allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

Monitorowanie

- obserwacja pod kątem występowania:
 - nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w razie jego podejrzenia potwierdzenie go w badaniach radiologicznych i wykluczenie możliwych innych przyczyn;
 - zapalenia okrężnicy i dokonanie modyfikacji leczenia dostarlimabem, zastosowanie leków przeciwbiegunkowych i kortykosteroidów;
 - niedoczynności nadnerczy;
 - wysypki immunologicznej;
 - bólu stawów, a w razie podejrzenia wystąpienia bólu stawów o podłożu immunologicznym potwierdzenie i wykluczenie innych przyczyn. Postępowanie powinno obejmować modyfikację leczenia dostarlimabem i podanie kortykosteroidów;
 - immunologicznych działań niepożądanych;
 - wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją, a w razie ich wystąpienia należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia;
 - zmian czynności nerek i w razie ich wystąpienia dokonanie modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosowanie kortykosteroidów;

- okresowe biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby i tarczycy, a w razie podejrzenia wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych zapewnienie odpowiedniej diagnostyki, w tym konsultację specjalistyczną.

Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Inne punkty końcowe:
 - Przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR), tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR), tj. czas od pierwszego udokumentowania pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR).

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana OS – nieosiągnięta w badaniu rejestracyjnym;
- Mediana PFS – 5,5 miesiąca;
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 43,5%.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

10. KOSELUGO (selumetynib) we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)

Populacja docelowa

Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz co najmniej jednym objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłókniakiem splotowatym (ang. *plexiform neurofibroma*, PN).

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. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Monitorowanie

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI;
- Pomiar wzrostu i masy ciała;
- Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);
- Ocena okulistyczna;
- Badania laboratoryjne dotyczące wątroby, w tym AspAT, AlAT;
- Ocena parametrów krzepliwości krwi;
- Ocena ryzyka zadławienia produktem leczniczym;
- Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- Poziom aktywności CPK we krwi;
- Poziom stężenia hemoglobiny;
- Poziom stężenia kreatyniny we krwi;
- Ciśnienie tętnicze krwi.

Badania w trakcie leczenia:

- Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI;
- Pomiar wzrostu i masy ciała;
- Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);
- Ocena okulistyczna;
- Badania laboratoryjne dotyczące wątroby, w tym AspAT, AlAT;
- Ocena zaburzeń skóry i tkanki podskórnej;
- Ocena parametrów krzepliwości krwi.

Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia w ramach badania do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (ocena wolumetryczna za pomocą MRI przed każdym cyklem obejmującym 28 dni leczenia) lub zgonu;
- Całkowity odsetek odpowiedzi zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR) lub potwierdzoną odpowiedzią częściową (PR to zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej $\geq 20\%$, potwierdzone po udokumentowaniu w kolejnym wolumetrycznym MRI w ciągu 3 do 6 miesięcy).

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: odsetek pacjentów, którzy po 2 latach leczenia przeżyli bez progresji wynosi co najmniej 94,7%;
- Po zakończeniu leczenia 66% pacjentów osiągnie odpowiedź na leczenie.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

11. LIBMELDY (atidarsagen autotemcel) we wskazaniu: leukodystrofia metachromatyczna (ang. metachromatic leukodystrophy, MLD) odznaczająca się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku: - dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby; - dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych

Populacja docelowa

Chorzy z leukodystrofią metachromatyczną odznaczającą się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku:

- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;
- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych.

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;
- Wcześniejsze leczenie terapią genową z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi;
- Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i mieloablacji.

Monitorowanie

Przed leczeniem:

- testy na obecność wirusa HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mykoplazmy;
- pełne badanie neurologiczne w celu kwalifikacji wstępnej; następnie przed rozpoczęciem pobierania komórek lekarz prowadzący powinien upewnić się, że stan kliniczny pacjenta nie uległ pogorszeniu;
- przed rozpoczęciem kondycjonowania lekarz prowadzący powinien upewnić się, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest w przypadku pacjenta nadal właściwe ze względów klinicznych i wciąż istnieją wskazania do zastosowania produktu Libmeldy;
- w zasadnych przypadkach badania Western-Blot na obecność wirusa HIV/HTLV i oceny wiremii po 6 miesiącach od ekspozycji;
- badanie czynność i budowy tarczycy.

Podczas i po leczeniu:

- monitorowanie pod kątem potencjalnych zakażeń i zdarzeń związanych z użyciem cewnika, innych czynników zakaźnych oraz w kierunku nadwrażliwości i reakcji związanych z infuzją;
- monitorowanie przyjęcie się przeszczepu;
- badanie stężenia immunoglobuliny G;

- monitorowanie pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów cytopenii przez co najmniej 6 tygodni od podania infuzji;
- w czasie kondycjonowania, do momentu ustąpienia stresu metabolicznego u pacjenta, należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową;
- czynność i budowę tarczycy należy monitorować w krótkim okresie po podaniu leczenia, a następnie zgodnie z koniecznością;
- badanie w kierunku AAA przed zastosowaniem leczenia, w okresie od 1 do 2 miesięcy po podaniu terapii genowej, a następnie po 6 miesiącach, po roku, po 3, 5, 7, 9, 12 i 15 latach od zastosowania leczenia.

Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźniki oceny efektywności obejmują:

- Przeżycie;
- Inne punkty końcowe:
 - punktacja GMFM (gross motor function measurement) – ocena progresji klinicznej zaburzeń ruchowych;
 - pomiar IQ powyżej 55 pkt (próg dla poważnej niepełnosprawności) w badaniach neuropsychologicznych;
 - MRI mózgu – ocena demielinizacji i atrofii w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Przeżycie – brak zgonów dla pacjentów LI-MLD przez okres odpowiadający długości obserwacji w badaniu; 20% zgonów dla pacjentów EJ-MLD leczonych w stadium przedobjawowym oraz 25% zgonów wśród pacjentów EJ-MLD leczonych w stadium wczesnoobjawowym przez okres odpowiadający długości obserwacji w badaniu;
- Punktacja GMFM oceniana 2 lata po leczeniu Libmeldy – dla pacjentów LI-MLD – 72,5%, dla pacjentów EJ-MLD 76,5% (w tym dla pacjentów przedobjawowych EJ-MLD – 96,7%, oraz dla pacjentów objawowych EJ-MLD – 60,7%);
- Pomiar IQ – w grupach LI-MLD oraz przedobjawowych EJ-MLD – wyniki mieszczące się w zakresie określonym dla osób zdrowych; w grupie objawowych pacjentów EJ-MLD – 75% osób z wynikiem powyżej progu poważnych zaburzeń poznawczych ($IQ \geq 55$);
- MRI mózgu oceniane 2 lata po leczeniu Libmeldy - dla pacjentów LI-MLD – 2,1, dla pacjentów EJ-MLD – 9,1 (w tym dla pacjentów przedobjawowych EJ-MLD – 5,0, oraz dla pacjentów objawowych EJ-MLD – 13,5).

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

12. MINJUVI (tafasytamab) we wskazaniu: nawrotowa albo oporna na leczenie postacię chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT)

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

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

Diagnostyka przy kwalifikacji:

- badanie rearanżacji genu MYC metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), a w przypadku jej stwierdzenia zaleca się również badanie FISH w kierunku obecności rearanżacji BCL2 oraz BCL6;
- morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;
- ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);
- badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
- badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA
- badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

Badania w trakcie leczenia:

- Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, należy podać premedykację przed każdą kolejną infuzją;
- Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi;
- Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie;
- Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia;
- Monitorować pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak

dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia;

- W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Inne punkty końcowe:
 - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR) tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej (w szczególności oceniano czas trwania CR lub PR do progresji lub nawrotu);
 - Przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) [% (95% CI)] – 57,5 (45,9; 68,5) dla mediany DOR – 43,9 (26,1; NR);
- Mediana OS [msc., (95% CI)] – 33,5 (18,3; NR) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,7 miesiąca;
- Mediana PFS [msc., (95% CI)] – 11,6 (6,3; 45,7) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 33,9 miesiąca.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

13. NEXPOVIO (selineksor) we wskazaniu: szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: populacja to dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

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:

- białko M w surowicy lub białko M w moczu lub test wolnego łańcucha lekkiego (FLC);
- poziom bilirubiny całkowitej, AspAT, AlAT w surowicy krwi;
- poziom kreatyniny w surowicy krwi;
- morfologia krwi z rozmazem;
- poziom sodu w surowicy krwi;
- kontrola masy ciała, stanu odżywienia i objętości pacjenta;
- badania przesiewowe w kierunku HIV oraz zapalenia wątroby typu A, B lub C;
- echokardiogram luba badanie MUGA, EKG;
- test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).

Badania powinny być wykonane nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia.

W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku, pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25 mIU/ml.

Badania w trakcie leczenia:

- białko M w surowicy lub białko M w moczu lub test wolnego łańcucha lekkiego (FLC);
- morfologia krwi z rozmazem (przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze);
- kontrola masy ciała, stanu odżywienia i objętości pacjenta (przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze);
- poziom sodu w surowicy krwi (przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze);
- test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).

Wskaźniki oceny efektywności

- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ang. overall response rate, ORR) zdefiniowany jako potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja poziomu białka szpiczaka w surowicy) lub lepsza: osoby z odpowiedzią częściową (ang. partial response, PR), bardzo dobrą odpowiedzią częściową (ang. very good partial response, VGPR), odpowiedzią całkowitą (ang. complete response, CR) oraz przekonującą odpowiedzią całkowitą (ang. stringent complete response, sCR) według kryteriów IMWG (ang. International Myeloma Working Group); Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) dla pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie zdefiniowany jako czas od stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub przerwania leczenia lub zgonu, w zależności co wystąpi jako pierwsze.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- ORR – 25,3% [95%CI: 16,3; 36,0];
- OS – mediana = 8,4 miesiące [95%CI: 5,9; 11,2];
- DOR – mediana = 3,8 miesiące [95%CI: 2,3; 10,8].

Mediana okresu obserwacji: 14,6 miesiące.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

14. PEMAZYRE (pemigatynib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany albo przerzutowy rak dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego

Populacja docelowa

Osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

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:

- potwierdzenie dodatniego statusu fuzji FGFR 2 z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;
- badanie okulistyczne, w tym optyczna tomografia koherentna;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia fosforanów;
- oznaczenie stężenia potasu;
- oznaczenie stężenia wapnia;
- EKG;
- wykluczenie ciąży.

Badania diagnostyczne w trakcie leczenia:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia fosforanów;
- oznaczenie stężenia potasu;
- oznaczenie stężenia wapnia;
- EKG;
- obserwacja kontrolna pod kątem deregulacji mineralizacji kości w przypadku pacjentów z hiperfosfatemią albo hipofosfatemią;
- badanie okulistyczne, w tym optyczna tomografia koherentna co dwa miesiące przez pierwszych sześć miesięcy leczenia, a następnie co trzy miesiące, oraz w trybie pilnym w przypadku wystąpienia objawów związanych ze wzrokiem w dowolnym momencie;
- oznaczenie alternatywnych markerów czynności nerek w przypadku obserwacji utrzymującego się podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej – wykonywane co 6 tygodni przez pierwsze 12 tygodni, a następnie co 9 tygodni, do progresji choroby lub przerwania leczenia.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) – wskaźnik definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1;
 - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) – wskaźnik definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) – wskaźnik definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 17,5;
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 7;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 37;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 8.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

15. RETSEVMO (selperkatynib) we wskazaniu: zaawansowany rak rdzeniasty tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, w monoterapii, u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie

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

- przed rozpoczęciem leczenia skontrolować aktywność ALAT i AspAT, po czym monitorować co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu;
- przed rozpoczęciem leczenia skontrolować ciśnienie tętnicze u pacjenta, a następnie monitorować je w trakcie leczenia i w razie potrzeby zastosować standardową terapię przeciwnadciśnieniową. W zależności od stopnia podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu. Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu;
- zachować ostrożność stosując selperkatynib u pacjentów z takimi zaburzeniami, jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QT, albo z innymi stanami klinicznymi zwiększającymi podatność na występowanie niemierności serca. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem długość odstępu QTcF u pacjentów powinna wynosić ≤ 470 ms, a stężenie elektrolitów w surowicy powinno mieścić się w zakresie wartości prawidłowych. U wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem należy wykonywać badania elektrokardiograficzne i kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych, dostosowując częstość kontroli na podstawie występowania czynników ryzyka, w tym biegunki, wymiotów i (lub) nudności. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem i w trakcie leczenia należy wyrównywać hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. Należy częściej monitorować odstęp QT za pomocą EKG u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT. Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki selperkatynibu;
- należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu krwotokiem (u pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie ciężkich, w tym zakończonych zgonem, incydentów krwotocznych).

Wskaźniki oceny efektywności

- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie bez progresji choroby;
- Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza QLQ-C30.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Prawdopodobieństwo OS w punktach czasowych co najmniej:

- 6 miesięcy: 94%;
- 12 miesięcy: 86%;
- 18 miesięcy: 76%;

Prawdopodobieństwo PFS w punktach czasowych co najmniej:

- 12 miesięcy: 76%;
- 18 miesięcy: 67%;
- 24 miesięcy: 61%.

Jakość życia (% pacjentów spełniających kryteria wyraźnej poprawy) co najmniej:

- ogólny stan zdrowia: 30%;
- biegunka: 50%;
- ból: 30%;
- funkcje fizyczne: 22%;
- utrata apetytu: 32%;
- zaparcia: 10%.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

16. RETSEVMO (selperkatynib) we wskazaniu: zaawansowany rak tarczycy z obecnością fuzji genu RET, u dorosłych, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem

Populacja docelowa

Dorośli z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem

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

- przed rozpoczęciem leczenia skontrolować aktywność ALAT i AspAT, po czym monitorować co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu;
- przed rozpoczęciem leczenia skontrolować ciśnienie tętnicze u pacjenta, a następnie monitorować je w trakcie leczenia i w razie potrzeby zastosować standardową terapię przeciwnadciśnieniową. W zależności od stopnia podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi może być wymagana modyfikacja dawki selperkatynibu. Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może zostać ustabilizowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu;
- zachować ostrożność stosując selperkatynib u pacjentów z takimi zaburzeniami, jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QT, albo z innymi stanami klinicznymi zwiększającymi podatność na występowanie niemierności serca. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem długość odstępu QTcF u pacjentów powinna wynosić ≤ 470 ms, a stężenie elektrolitów w surowicy powinno mieścić się w zakresie wartości prawidłowych. U wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem należy wykonywać badania elektrokardiograficzne i kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych, dostosowując częstość kontroli na podstawie występowania czynników ryzyka, w tym biegunki, wymiotów i (lub) nudności. Przed rozpoczęciem leczenia selperkatynibem i w trakcie leczenia należy wyrównywać hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. Należy częściej monitorować odstęp QT za pomocą EKG u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT. Może być wymagane przerwanie podawania lub modyfikacja dawki selperkatynibu;
- należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu krwotokiem (u pacjentów otrzymujących selperkatynib zgłaszano występowanie ciężkich, w tym zakończonych zgonem, incydentów krwotocznych).

Wskaźniki oceny efektywności

- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie bez progresji choroby.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Mediana OS co najmniej: 27 miesięcy;

Prawdopodobieństwo PFS w punktach czasowych co najmniej:

- 6 miesięcy: 95%;
- 12 miesięcy: 68%;
- 18 miesięcy: 52%.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

17. RETSEVMO (selperkatynib) we wskazaniu: zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, w monoterapii, u dorosłych, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, które wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

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:

- potwierdzenie obecności fuzji genu RET z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO w zależności od sytuacji klinicznej;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie aktywności AlAT i AspAT;
- oznaczenia stężenia elektrolitów we krwi (sód, potas, magnez i wapń);
- kontrola ciśnienia tętniczego krwi;
- EKG;
- wykluczenie ciąży.

Badania diagnostyczne w trakcie leczenia:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie aktywności AlAT i AspAT – co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, co miesiąc przez następne 3 miesiące leczenia oraz w przypadkach wskazań klinicznych;
- oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (sód, potas, magnez i wapń) – co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych, dostosowując częstość kontroli na podstawie występowania czynników ryzyka, w tym biegunki, wymiotów i (lub) nudności;

- ciśnienie tętnicze – po 1. tygodniu leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi;
- EKG – u wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem (częściej u tych, którzy wymagają jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT);
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. lub RANO w zależności od sytuacji klinicznej – wstępną ocenę należy przeprowadzić po 4 tygodniach leczenia; następne obrazowanie wg schematu: co 8 tygodni (± 7 dni) przez rok, a następnie co 12 tygodni (± 7 dni), w tym obrazowanie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (ewentualnie innych miejsc, w których wykryto przerzuty), do czasu zakończenia leczenia.

Wskaźniki oceny efektywności terapii

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) – wskaźnik definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
 - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) – wskaźnik definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) – wskaźnik definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwany odsetek OS w wybranych punktach czasowych [%]:
 - po 6 miesiącach: 95;
 - po 12 miesiącach: 88;
 - po 18 miesiącach: 78;
 - po 24 miesiącach: 67.
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 19;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 56,9 (95% CI: 50,0–63,6);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 18.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III .

18. TECARTUS (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszcz (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcz (MCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).

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: Cryosor CS10, chlorek sodu, albumina ludzka. Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

Monitorowanie

Badania przy kwalifikacji:

- potwierdzony MCL za pomocą badania cytogenetycznego FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ);
- morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);
- ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);
- ocena funkcji serca (ECHO oraz EKG);
- ocena funkcji płuc (spirometria, saturacja krwi tlenem mierzona pulsoksymetrem);
- badanie serologiczne (przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Tecartus należy wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV);
- wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN (CT lub NMR);
- test ciążyowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).

Badania w trakcie leczenia:

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Należy poinformować pacjentów o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych;

- Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia przed, w trakcie i po infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy stosować profilaktyczną antybiotykoterapię zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi;
- Pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia takich objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak wysoka gorączka, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, dreszcze, częstoskurcz i ból głowy;
- Pacjenci, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego, należy monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii;
- Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia przed, w trakcie i po infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy stosować profilaktyczną antybiotykoterapię zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi;
- Po infuzji produktu Tecartus należy kontrolować morfologię krwi pacjentów, w celu wyeliminowania cytopenii;
- Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Tecartus oraz stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą w przypadku nawracających zakażeń zgodnie ze standardowymi wytycznymi w celu wyeliminowania hipogammaglobulinemii;
- Pacjentów należy monitorować przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych;
- Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS (Zespół rozpadu guza), a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym ZUMA-2, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Inne punkty końcowe:
 - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
 - Czas trwania odpowiedzi (DOR), tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej (w szczególności oceniano czas trwania CR lub PR do progresji lub nawrotu);
 - Przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) [% (95% CI)] – 84 (73,4; 91,3);
- 33-miesięczny wskaźnik DOR [% (95% CI)] – 50,8 (33,3; 65,8);
- 36-miesięczny wskaźnik PFS [% (95% CI)] – 43,0 (26,7; 58,3);
- 36-miesięczny wskaźnik OS [% (95% CI)] – 63,2 (48,5; 74,8);

Mediana okresu obserwacji [msc.]: 16,8 (7,2; 37,6).

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

19. TRODELVY (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie

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;
- Nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia sacytuzumabem gowitekanem. Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, ponieważ ze względu na jego mechanizm działania może on powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu;
- Nie stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu przez pacjentki w wieku rozrodczym;
- Nie stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu przez pacjentów, których partnerki są w wieku rozrodczym;
- W trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki należy zaprzestać karmienia piersią;
- Bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu;
- Gorączka neutropeniczna;
- Biegunka stopnia 3.-4. w czasie zaplanowanego leczenia;
- Wystąpienie nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4. w momencie zaplanowanego podania leczenia;
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi > 1,5 ggn lub w przypadku aktywności aspat lub alat > 3 ggn u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AlAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby).

Monitorowanie

- każdorazowo objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z infuzją oraz jej szybkość podczas jej trwania oraz przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu;
- parametry charakteryzujące czynność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy, aktywności AspAT lub AlAT);
- morfologię krwi (w tym liczbę neutrofilii) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- objawy wystąpienia biegunki;

- objawy wystąpienia nadmiernej cholinergicznej odpowiedzi na leczenie (np. skurcze żołądka, biegunka, ślinotok, itp.);
- objawy wystąpienia ewentualnych nudności lub wymiotów;
- wystąpienie działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów ze znaną zmniejszoną aktywnością transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1);
- podaż sodu w diecie, gdyż sacytuzumabu gowitekan jest przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sól;
- Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów otrzymujących inhibitory UGT1A1 [np. propofol, ketokonazol, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR)] oraz u pacjentów otrzymujących induktory UGT1A1 (np. karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę, rytonawir, typranawir);
- Kobiety, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia, muszą niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR).

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Mediana OS – 11,8 miesiąca (95%CI: 10,5; 13,8);
- Mediana PFS – 4,8 miesiąca (95%CI: 4,1; 5,8);
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 31% leczonych.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

20. TUKYSA (tukatynib) we wskazaniu: HER2-dodatni miejscowo zaawansowany rak piersi lub HER2-dodatni rak piersi z przerzutami, w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości

Populacja docelowa

Osoby dorosłe z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

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:

- Badania laboratoryjne potwierdzające nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2.
- Badania dla kobiet w wieku rozrodczym mające potwierdzić lub wykluczyć ciążę.

Badania w trakcie leczenia:

- Aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny co trzy tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- Stężenie kreatyniny w celu kontroli zaburzeń czynności kłębuszków nerkowych. Można rozważyć oznaczenie innych markerów, takich jak BUN, cystatyna C lub obliczany GFR, które nie opierają się na kreatyninie, aby ustalić, czy występują zaburzenia czynności nerek.
- Badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w celu wykluczenia zakaźnych przyczyn biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia).
- Stężenie produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A w osoczu. Należy unikać jednoczesnego leczenia tukatynibem i substratami CYP3A (takimi jak alfentanyl, awanafil, buspiron, daryfenacyna, darunawir, ebastyna, ewerolimus, ibrutynib, lomitapid, lowastatyna, midazolam, naloksegol, sakwinawir, symwastatyna, sirolimus, takrolimus, typranawir, triazolam i wardenafil) w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP3A w oparciu o informacje zawarte w ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.
- Stężenie substratu P-gp w osoczu;
- Monitorowanie pod kątem toksyczności związanej z tukatynibem w trakcie jego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8;
- Stężenie potasu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie (dieta o małej zawartości potasu).

W celu przeprowadzenia odpowiedniego monitorowania pacjenta należy również zapoznać się z ChPL trastuzumabu i kapecytabiny.

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 EQ-5D-5L;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR);
- Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR, PR lub ponad 6 miesięcy SD).

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia całkowitego zgodnie z efektem wykazanim w badaniu: mediana OS – 21,9 m-ca (95% CI: 18,3; 31,0).
- Wydłużenie przeżycia bez progresji choroby zgodnie z efektem wykazanim w badaniu: mediana PFS – 7,8 m-ca (95% CI: 7,5; 9,6).
- Całkowity odsetek odpowiedzi po zakończeniu leczenia: odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 34,6%.
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jej poprawa
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie zgodny z efektem wykazanim w badaniu – mediana DoR – 8,3 m-ca (95% CI: 6,2; 9,7).
- Odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną zgodny z efektem wykazanim w badaniu (CBR) – 59,8%.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

21. VOXZOGO (wosorytyd) we wskazaniu: achondroplazja u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci w wieku co najmniej 2 lat z achondroplazją, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Leczenie u pacjentów rozpoznane achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

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 achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Badania w trakcie leczenia:

- Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego.

Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana w średniej rocznej prędkości wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiana wartości wskaźnika Z wzrostu (parametr stanowiący odniesienie wzrostu pacjenta w pozycji stojącej do odpowiedniej dla wieku i płci wartości standardu referencyjnego) w stosunku do wartości wyjściowej.

Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Osiągnięcie średniej rocznej prędkości wzrostu $5,61 \pm 1,05$ cm/rok w stosunku do wartości wyjściowej;
- Osiągnięcie zmiany wartości wskaźnika Z wzrostu o $-4,89 \pm 1,09$ w stosunku do wartości wyjściowej.

Dodatkowe dane

- Dodatkowe dane do rejestru określone w części III.

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.