

SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **ZOLGENSMA** (*Onasemnogen abeparwovek*),
we wskazaniu:

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1
i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub chorych z rdzeniowym
zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej
niż 3 kopiami genu SMN2 (ICD-10: G12)



WARSZAWA, 11 PAŹDZIERNIKA 2021 ROKU

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Zolgensma (onasemnogen abeparwovek)**, we wskazaniu *rdzeniowy zanik mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 (ICD-10: G12)*.

Negocjacje odbyły się w dniach 27.07.2021r, 03.08.2021r, 17.08.2021r oraz w dniu 3.09.2021r (zgodnie z art. 36 pkt 5 ustawy o refundacji leków). Komisja działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji i czwartej tury negocjacji dodatkowych, Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Zolgensma - Onasemnogen abeparwovek** na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii **Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r.** w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 022/2021 AOTMiT z 19 lutego 2021 r.;
3. maksymalnej i minimalnej ceny zbytu netto produktu Zolgensma, pozyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki;
4. maksymalnej i minimalnej ceny zbytu netto produktu Zolgensma, uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki;
5. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę lub dostępnych Komisji Ekonomicznej (dane pozyskane z bazy EURIPID oraz dostępne w domenie publicznej);
6. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi, w tym dostępnymi lub refundowanymi w Polsce;
7. wpływu kosztu terapii produktem Zolgensma na budżet płatnika publicznego;
8. wysokością progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego na poziomie trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
9. zabezpieczenia, na mocy wcześniejszej decyzji Ministra Zdrowia, leczenia całej populacji osób z rdzeniowym zanikiem mięśni nusinersenem finansowanym ze środków publicznych w programie lekowym;
10. aktualnie obowiązujących zasad finansowania programu lekowego leczenia rdzeniowego zaniku mięśni.

Podstawowe informacje o technologii leczniczej

Onasemnogen abeparwovek (nazwa handlowa: **Zolgensma®**; wcześniejsze oznaczenie kodowe produktu: AVXS-101) jest lekiem opracowanym w celu leczenia rdzeniowego zaniku mięśni i dostępnym na świecie od 2019 roku, a na terenie Unii Europejskiej od maja 2020 roku.

Przyczynowe działanie lecznicze leku **Zolgensma** polega na zwiększeniu w motoneuronach poziomu białka SMN, którego niedobór leży u podłoża rdzeniowego zaniku mięśni. Zwiększenie ilości tego białka powinno sprawić, że degeneracja motoneuronów zatrzyma się i choroba przestanie postępować. Jeśli u chorego mięśnie nie uległy

jeszcze zaawansowanemu zanikowi, to w połączeniu z właściwą fizjoterapią i wielospecjalistyczną opieką medyczną zastosowanie tej terapii może przynieść poprawę.

Zolgensma zalicza się do tzw. terapii genowych. W metodzie tej na procesy tworzenia białek przez organizm wpływa się za pomocą fragmentów DNA dostarczanych do komórek przez specjalnie spreparowane wirusy. Lek ten używa do tego adenowirusów serotypu 9, w skrócie: AAV9. Każdy z nich w białkowym pancerzu przenosi syntetyczną sekwencję DNA odpowiadającą genowi *SMN1*. Po podaniu leku pacjentowi wirusy te „infekują” komórki organizmu, a sekwencja DNA trafia do jądra komórkowego, gdzie uruchamia tworzenie brakującego białka SMN.

Tak więc, o ile inne terapie stosowane w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni, takie jak **nusinersen** lub **risdiplam**, podnoszą poziom białka SMN modyfikując gen *SMN* w taki sposób, aby działał tak jak gen *SMN1*, to lek **Zolgensma** dokonuje tego samego dostarczając do komórek gotowy transgen (równoważnik genu) *SMN1*.

Terapia genowa nie zmienia istniejącego kodu genetycznego człowieka ani w żaden sposób nie naprawia wady genetycznej leżącej u podłoża SMA. Zmiany w komórkach wywołane przez lek **Zolgensma** nie są dziedziczne, ani całkowicie trwałe. Używane przez producenta w USA określenie „terapia zastępująca gen” (*gene replacement therapy*) zostało uznane w Unii Europejskiej za mylące i jest rzadko stosowane.

Lek **Zolgensma** wykazuje przydatność jedynie do leczenia niemowląt i małych dzieci, to znaczy u pacjentów, u których kliniczne objawy SMA związane z nieodwracalną utratą motoneuronów jeszcze się nie rozwinęły.

Lek **Zolgensma** stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków stosowanych w rdzeniowym zaniku mięśni, które należy przyjmować stale. Osoby, które przyjęły lek **Zolgensma**, **nie będą mogły przyjąć w przyszłości żadnych innych terapii genowych opartych na wirusie AAV9.**

Lek **Zolgensma** niesie ze sobą ryzyko poważnych **działań niepożądanych** i znacznego odsetka niepowodzeń; w praktyce jego stosowanie jest ograniczone względami bezpieczeństwa, a w dalszej perspektywie nie gwarantuje uzyskania pożądanej poprawy u każdego pacjenta.

Od maja 2020 roku lek **Zolgensma** jest warunkowo dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej do leczenia chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, którzy albo mają kliniczne objawy pierwszej postaci SMA, albo mają nie więcej niż trzy kopie genu *SMN2* bez względu na postać SMA.

Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym dotyczący kosztów dostępnej, refundowanej już opcji terapeutycznej w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

Lek **Zolgensma** był badany w trzech badaniach klinicznych z udziałem łącznie 69 niemowląt z SMA typu 1 oraz w jednym badaniu z udziałem 29 niemowląt przedobjawowych. Najwyższą skuteczność zaobserwowano u noworodków niemal bezobjawowych, którym podano lek w pierwszym miesiącu życia: te dzieci jako jedyne zdobyły umiejętność samodzielnego chodzenia. Skuteczność zaobserwowano też u niemowląt do 4 miesiąca życia. U starszych dzieci zaobserwowano istotnie mniejsze (choć pozytywne na tle przebiegu choroby bez jakiegokolwiek leczenia przyczynowego) efekty.

Lek **Zolgensma** działa w sposób typowy dla wszystkich leków przyczynowych w SMA: **najlepszą odpowiedź wykazują niemowlęta o bardzo krótkim okresie choroby**. Dzieci, które w chwili podania leku miały jeszcze pełnię funkcjonujących mięśni, uzyskiwały poprawę. U dzieci z bardziej zaawansowanym zanikiem tkanki mięśniowej stopień poprawy był wyraźnie niższy. Pacjenci z SMA typu 1, u których objawy wystąpiły w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, **nigdy nie osiągają nawet zdolności do samodzielnego**. Nie są one w stanie funkcjonować bez wspomaganie oddechu i odżywiania; mają małe szanse na dożycie do wieku powyżej 2 lat.

U pacjentów z przedobjawowym SMA oszacowano, że u większości z nich, z dwiema kopiami SMN2, rozwinię się SMA typu 1 (około 79%). Oczekuje się, że u 15% pacjentów z trzema kopiami SMN2 rozwinię się SMA typu 1, a u 55% - SMA typu 2.

Zdaniem europejskich ekspertów, u dzieci, które są leczone lekiem **Zolgensma** a mają bardzo zaawansowaną utratę funkcji mięśniowej, **w ogóle nie należy oczekiwać poprawy**.¹

W trakcie procesu negocyjnego Komisja uwzględniła również niepewności wskazane w *opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 022/2020*, w którym zaznaczono że:

- W opisie jednego z badań rejestracyjnych (LT-001) wskazano, że pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu CL-101 po przyjęciu leku Zolgensma byli leczeni także nusinersenem. W związku z tym, można wnioskować o niespełnieniu oczekiwań w zakresie skuteczności ocenianego leku. Dodatkowo należy wskazać, że długoterminowe efekty związane z leczeniem mogły nie dotyczyć jedynie ocenianego leku, ale jego skojarzenia z terapią nusinersenem.
- Czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia był krótki. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.
- W badaniach nie zastosowano komparatora. Porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (tj. brak porównania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa produktu występującego z wnioskiem o refundację względem istniejącej opcji terapeutycznej mającej zastosowanie w tym samym wskazaniu i refundowanej ze środków publicznych – przyp. Komisji Ekonomicznej).
- Badania były finansowane przez podmiot zlecający.
- Część wyników pochodzi z badań 1 fazy (CL-101).
- Liczebność próby była mała.
- Nie zastosowano zaślepienia badania.

Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym **Zolgensma** wszystkich pacjentów w wieku do 6 miesięcy życia w momencie podania leku, którzy mogą odnieść korzyści z zastosowanej terapii.
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu **Zolgensma**, poprzez referencję do oczekiwanych „kamieni milowych” rozwoju ruchowego Pacjenta.
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem **Zolgensma** dla pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie, na poziomie zbliżonym do kosztu najdroższego dotychczas w światowym systemie refundacji produktu leczniczego Spinraza (Nusinersen), stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.
4. Przyjęcie - jako referencji cenowej - efektywnego kosztu najskuteczniejszego na poziomie światowym leczenia celowanego w SMA, wynegocjowanego w ramach polskiego systemu refundacji.
5. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem Zolgensma a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania, przy uwzględnieniu wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

¹ European Journal of Paediatric Neurology , Volume 28, September 2020, str. 38-43

Negocjacje – ostatnia faza

W piśmie z dnia 16 września 2021 r. skierowanym do Komisji Ekonomicznej i zamieszczonym w Systemie Obsługi List Refundacyjnych (SOLR); wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy (z pisma):

CZN - oraz RSS dotyczący warunków finansowych. Dodatkowo wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka powiązany z efektami klinicznymi.

Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. CZN:

1 272 000,00 zł (dla opisu programu lekowego przedstawionego przez KE², cena uzasadniona ceną podobnej terapii genowej tego samego wnioskodawcy, refundowanej w Polsce w leczeniu innej choroby rzadkiej)

2. RSS:

a. CHB: 933 084,00 zł płatne w 6 równych płatnościach po 155 514,00 PLN w terminach:

- I płatność po podaniu leku;
- II płatność po 12 miesiącach;
- III płatność po 24 miesiącach;
- IV płatność po 36 miesiącach;
- V płatność po 48 miesiącach;
- VI płatność po 60 miesiącach;

za każdego pacjenta leczonego skutecznie. Oceny skuteczności leczenia dokonywałyby w określonych przedziałach czasowych Zespół Koordynujący na podstawie kryteriów opisanych w programie lekowym.

Za **nieskuteczność** leczenia uznaje się:

- 1) wystąpienie zgonu;
- 2) wystąpienie konieczności wykonania tracheotomii;
- 3) konieczność zastosowania nieinwazyjnej metody wspomaganie wentylacji powyżej 16 godzin na dobę;
- 4) konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej;
- 5) konieczność wspomaganie żywienia;
- 6) **nieuzyskanie** kolejnych „kamieni milowych” rozwoju motorycznego wg norm wiekowych przewidzianych dla dzieci zdrowych, takich jak:
 - samodzielnego siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (do 10 miesiąca życia),
 - stania z podparciem (do 12 miesiąca życia),
 - samodzielnego raczkowania (do 13 miesiąca życia),
 - chodu z podparciem (do 14 miesiąca życia),
 - samodzielnego stania (do 16 miesiąca życia),
 - samodzielnego chodu (do 18 miesiąca życia);

przy czym dopuszcza się tolerancję czasową wynoszącą +3 miesiące dla każdego „kamienia milowego”,

- 7) utratę uzyskanych uprzednio kamieni milowych rozwoju motorycznego;
- 8) pogorszenie stanu zdrowia w badaniu neurologicznym i odpowiednich skalach funkcjonalnych (CHOP-INTEND, HINE, Bayley);

² Projekt opisu programu lekowego przygotowanego przez KE umieszczono w załączniku do sprawozdania.

- 9) konieczność zastosowania innej terapii rdzeniowego zaniku mięśni.

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w pkt. 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 9 następuje wstrzymanie płatności i zwrot poniesionych przez Płatnika Publicznego dotychczasowych kosztów zaś w przypadkach określonych w pkt. 7 i 8 następuje wstrzymanie dalszych płatności.

- b. Maksymalny budżet płatnika przeznaczony na refundację leku, zabezpieczający potrzeby populacji oszacowanej przez Wnioskodawcę.
- c. O warunkach finansowania i harmonogramie świadczeniodawców poinformuje płatnik.

Wynik negocjacji

Nie osiągnięto porozumienia negocjacyjnego, w szczególności w zakresie oceny skuteczności leczenia.

Ponadto rozbieżności dotyczyły:

- ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego,
- warunków kosztowych dla płatnika,
- maksymalnego budżetu płatnika przeznaczonego na refundację leku, zabezpieczającego potrzeby populacji oszacowanej przez Wnioskodawcę.
- świadczenia gwarantowanego objętego programem lekowym, tj. nie uzgodnienia treści programu lekowego w zakresie monitorowania leczenia, oceny skuteczności leczenia i monitorowania programu lekowego.

Osiągnięto porozumienie jedynie w zakresie jednego z elementów instrumentów podziału ryzyka.

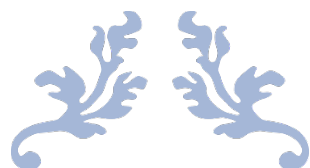
Wnioskodawca nie wyraził zgody na zastosowanie mechanizmu dzielenia ryzyka uzależniającego przychód wnioskodawcy od skuteczności zastosowanego leczenia w określonej perspektywie czasowej od podania leku z zastosowaniem obiektywnych mierników analogicznych do punktów końcowych badań rejestracyjnych produktu leczniczego **Zolgensma** i mających bezpośrednie przełożenie na poprawę jakości życia lub przeżycie. W opinii Komisji, konstruowanie mechanizmu dzielenia ryzyka w oparciu o mierniki niekorespondujące z miernikami skuteczności w istniejących badaniach klinicznych przedstawionych przez Wnioskodawcę, nie znajduje uzasadnienia.

Nie osiągnięto również porozumienia w części związanej z formą i zakresem monitorowania skuteczności terapii.

Przyjęcie propozycji wnioskodawcy stanowiłoby naruszenie zasad statuowanych określonych przepisami §1 Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2011 r. w sprawie Komisji Ekonomicznej, w których wskazano, że Komisja realizuje zadania kierując się względami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, podmiotów, z którymi są prowadzone negocjacje oraz płatnika świadczeń zdrowotnych.

Mając na uwadze przepis art. 36 ust. 6 ustawy, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt. 1b tego aktu normatywnego, w braku porozumienia z wnioskodawcą Komisja podjęła uchwałę negatywną w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Zolgensma**. Tym samym Komisja Ekonomiczna **nie zarekomendowała Ministrowi Zdrowia objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą **Zolgensma** na zaproponowanych przez wnioskodawcę warunkach.

Biorąc pod uwagę warunki zawarte w ofercie Wnioskodawcy Komisja Ekonomiczna uznała, że oferta ta nie jest do zaakceptowania w świetle realiów polskiego systemu refundacyjnego, a zaprezentowany przez Wnioskodawcę poziom oczekiwań w zakresie kosztów finansowania tej terapii jest nieakceptowalnie daleki od możliwości polskiego płatnika i budżetu.



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY



LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (SMA) (ICD-10: G12)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji i monitorowania skuteczności leczenia świadczeniobiorców w okresie pozostawania w programie, zgodnie z treścią pkt. Monitorowanie leczenia, dokonuje Zespół Koordynujący ds. Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rdzeniowy zanik mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjenci przedobjawowi, zidentyfikowani w ramach przesiewowych badań noworodków lub badania prenatalnego, z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2; 2) wiek do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku; 3) pozytywnie oceniona zdolność polykania w trakcie testu polykania; 4) ocena w skali CHOP – INTEND powyżej 12 punktów w momencie podania leku; 5) posiadanie aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych; 6) świadoma zgoda rodziców, przestrzeganie procedur programu lekowego i harmonogramu wizyt. <p>Wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Podawanie w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Nominalna dawka <i>onasemnogen abeparwówek</i> wynosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg masy ciała pacjenta.</p> <p>Szczegółowe warunki podania i skojarzonego z nim leczenia immunomodulującego oraz sposób modyfikacji ich dawkowania zgodnie z ChPL.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie ogólnolekarskie; 2) badanie miana przeciwciał AAV9; 3) badanie czynności wątroby: AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, GGTP; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) stężenie troponiny I; 6) badanie genetyczne potwierdzające bialleliczną mutację genu SMN1; 7) badanie określające ilość kopii genu SMN2 z wykorzystaniem techniki MLPA lub innych specyficznych technik; 8) ocena zdolności polykania w teście polykania; 9) badanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND; 10) ocena kamieni milowych rozwoju motorycznego w skali WHO; 11) określenie masy ciała pacjenta w stosunku do wieku z wykorzystaniem siatek centylowych; 12) badanie stężenia kreatyniny i mocznika; 13) badanie poziomu hemoglobiny; 14) Inne badania i konsultacje specjalistyczne o ile są wskazania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konsultacja gastrologa, ▪ Konsultacja pulmonologa, ▪ EKG.

<p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejsza, planowana lub spodziewana operacja/zabieg naprawy skoliozy; 2) tracheostomia i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej inwazyjnej lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji średnio ≥ 16 godzin dziennie przez 7 dni przed kwalifikacją do programu; 3) niewydolność oddechowa od urodzenia; 4) masa ciała mniejsza niż 2,6 kg; 5) zaburzenia połykania wymagające karmienia z zastosowaniem sondy dożołądkowej lub gastrostomii odżywczej; 6) aktywna infekcja wirusowa (obejmuje HIV lub dodatni wynik serologiczny w kierunku WZW B lub WZW C lub wirusa Zika); 7) Aktywna infekcja uniemożliwiająca zastosowanie terapii; 8) Choroby współistniejące uniemożliwiające podanie leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego; 9) Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze leku, znana alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze; 10) miano przeciwciał przeciwko adenowirusowi o serotypie 9 (AAV9) $> 1:50$ określone w teście ELISA; 11) wynik uzyskany nie więcej niż 30 dni przed podaniem leku; 12) klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne (gamma-glutamylotranspeptydaza [GGTP], AlAT i AspAT $> 2 \times$ GGN, bilirubina $\geq 2,0$ mg/dl, kreatynina $\geq 1,0$ mg/dl, hemoglobina [Hgb] < 8 lub > 18 g/dl; białe krwinki [WBC] $> 20\,000$ na mm^3) przed genową terapią zastępczą; PLT poniżej 50 tys. w mm^3; 		<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>Badanie neurologiczne i w skali funkcjonalnej odpowiedniej do wieku i stanu pacjenta po podaniu leku przeprowadza się w 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 36, 48 i 60 miesiącu po podaniu leku.</p> <p>Za nieskuteczność leczenia uznaje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie zgonu; 2) wystąpienie konieczności wykonania tracheostomii; 3) konieczność stosowania nieinwazyjnej metody wspomaganie wentylacji powyżej 16 godzin dziennie; 4) konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej; 5) konieczność wspomaganie żywienia; 6) nieuzyskanie kolejnych kamieni milowych rozwoju motorycznego wg norm wiekowych przewidzianych dla dzieci zdrowych 3 mieś.: <ol style="list-style-type: none"> a) samodzielne siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 s (do 10 m. ż.), b) stania z podparciem (do 12 m. ż.), c) samodzielnego raczkowania (do 13 m. ż.), d) chodu z podparciem (do 14 m. ż.), e) samodzielnego stania (do 16 m. ż.), f) samodzielnego chodu (do 18 m. ż.); 7) utrata uzyskanych uprzednio kamieni milowych rozwoju motorycznego; 8) pogorszenie stanu zdrowia w badaniu neurologicznym i odpowiednich skalach funkcjonalnych (CHOP-INTEND, HINE, Bayley); 9) konieczność zastosowania innej terapii rdzeniowego zaniku mięśni. <p>2.2. Badania laboratoryjne</p> <p>Co tydzień przez pierwszy miesiąc po podaniu leku, a następnie co 2 tygodnie w drugim i trzecim miesiącu lub dłużej (do czasu powrotu parametrów do wartości początkowej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie aktywności aminotransferaz wątrobowych;
--	--	--

<p>13) udział w niedawnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań nieinterwencyjnych) lub otrzymanie badanego albo komercyjnego związku, produktu, lub terapii podawanej z zamiarem leczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy, risdiplam, branaplam) w dowolnym czasie przed kwalifikacją do programu lekowego;</p> <p>14) przyjmowanie doustnych beta-agonistów (należy odstawić co najmniej 30 dni przed podaniem terapii genowej).</p>		<p>2) badanie liczby płytek krwi;</p> <p>3) stężenie troponiny I ;</p> <p>4) inne badania i pomiary konieczne ze względu na stan zdrowia (np. ciśnienie tętnicze) w zależności od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności:</p> <ul style="list-style-type: none">a) przeżycie (niewystąpienie zgonu),b) konieczności stałej wentylacji,c) zależność od wspomagania wentylacji,d) osiągnięcie kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych m.in. siedzenie bez podparcia przez 30 sekund, kontrola głowy, przewrót z pleców na boki,e) wyniki testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND, HINE, Bayley) w stosunku do wartości przed podaniem leku,f) wymaganie wspomagania żywienia innego niż żywienie doustne; <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ. Informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---