



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **ZOLGENSMA** (*Onasemnogen abeparwówek*),
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, 05 SIERPANIA 2022 ROKU

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje¹ w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Zolgensma (onasemnogen abeparawovek)**, 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 22.06.2022 r. i 04.07.2022 r. Z uwagi na oświadczenie wnioskodawcy złożone podczas negocjacji w dniu 4 lipca 2022 r. nie istniała konieczność zastosowania przepisu art. 36 ust. 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 dwóch tur negocjacji po ponownym złożeniu przez firmę Novartis wniosków refundacyjnych, Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Zolgensma - Onasemnogen abeparawovek** 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 - *Onasemnogen abeparawovek*, pozyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki;
4. maksymalnej i minimalnej **ceny zbytu netto** produktu Zolgensma - *Onasemnogen abeparawovek*, 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 - *Onasemnogen abeparawovek* na budżet płatnika publicznego;
8. wysokością progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego na poziomie trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
9. programu lekowego leczenia rdzeniowego zaniku mięśni i kosztów innych terapii do niego włączonych;
10. przebiegu wcześniejszych negocjacji z Wnioskodawcą, które zakończyły się wydaniem negatywnej uchwały przez Komisję Ekonomiczną a także rozstrzygnięć Organu – wydanie w dwóch instancjach decyzji odmawiających objęcia technologii lekowej **Zolgensma - Onasemnogen abeparawovek** refundacją ze środków publicznych.

¹ Negocjacje prowadzone w związku z ponownym w dniu 17 maja 2022 r. przez wnioskodawcę 22 wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności.

Podstawowe informacje o technologii leczniczej

Onasemnogen abeparrowek (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. Nie ma obecnie danych pozwalających na zweryfikowanie, czy modyfikacja genetyczna odtwarzająca działanie brakującego genu *SMN1* uzyskiwana po podaniu produktu **Zolgensma** pozwala na trwałe, utrzymujące się przez całe życie pacjenta, zachowanie czynności motoneuronów, które można byłoby traktować jako wyleczenie choroby.

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 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 ukierunkowanych na terapię przyczynową SMA: **najlepszą odpowiedź wykazują niemowlęta o bardzo krótkim okresie choroby, w którym nie weszła ona w fazę nieodwracalną**. 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 osiągną nawet zdolności do samodzielnego siedzenia**. Nie są one w stanie funkcjonować bez wspomagania 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, rozwinie się SMA typu 1 (około 79%). Oczekuje się, że u 15% pacjentów z trzema kopiami SMN2 rozwinie 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**.²

W trakcie procesu negocjacyjnego 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 negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym **Zolgensma** wszystkim pacjentów w wieku do 6 miesiąca 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

² European Journal of Paediatric Neurology , Volume 28, September 2020, str. 38-43

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.

Negocjacje – ostatnia faza

W piśmie z 30 czerwca 2022 r. skierowanym do Komisji Ekonomicznej i zamieszczonym w Systemie Obsługi List Refundacyjnych (SOLR); wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy (z pisma):

[Redacted text block containing the applicant's proposals, consisting of multiple paragraphs and bullet points that have been completely obscured by black bars.]

[REDACTED]

Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

- CZN: 4.166.000,00 PLN (dla opisu programu lekowego przedstawionego przez KE³)
- RSS CHB: 1.284.036,60 PLN płatne w 6 równych płatnościach po 214.006,10 PLN w terminach:
 - I płatność po podaniu leku;
 - II płatność po 6 miesiącach;
 - III płatność po 12 miesiącach;
 - IV płatność po 18 miesiącach;
 - V płatność po 24 miesiącach;
 - VI płatność po 30 miesiącach;za każdego pacjenta leczonego skutecznie. Oceny skuteczności leczenia dokonuje zespół Koordynujący na podstawie kryteriów opisanych w programie w określonych przedziałach czasowych.
- Badanie neurologiczne i w skali funkcjonalnej odpowiedniej do wieku i stanu pacjenta po podaniu leku przeprowadza się w 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 i 60 miesiącu po podaniu leku.

Uwaga: osiągnięcie kamieni milowych i stwierdzenie nieskuteczności leczenia dotyczyć ma zarówno pacjentów przedobjawowych jak i objawowych.

Za nieskuteczność leczenia uznaje się:

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:
 - samodzielne siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 s (do 12 m. ż.);

³ Projekt opisu programu lekowego przygotowanego przez KE umieszczono w załączniku do sprawozdania.

- stania z podparciem (do 14 m. ż.),
 - chodu z podparciem (do 16 m. ż.),
 - samodzielnego stania (do 20 m. ż.),
 - samodzielnego chodu (do 20 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.
- W przypadku zaistnienia pkt. 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 9 następuje wstrzymanie płatności i zwrot przez Płatnika Publicznego dotychczasowych kosztów, zaś w przypadku pkt. 7 i 8 następuje wstrzymanie dalszych płatności.
 - CAP - w I i II roku na deklarowanych ilościach dostaw leku proponowanych we wniosku, tj. dla 39 pacjentów w I roku i 37 pacjentów w II roku, po przekroczeniu których wnioskodawca dostarcza lek dla każdego kolejnego pacjenta do świadczeniodawcy po 1,08 PLN.
 - O warunkach finansowania i harmonogramie świadczeniodawców poinformuje płatnik.

Wynik negocjacji

Nie osiągnięto porozumienia w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego. Nie osiągnięto porozumienia w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka: CHB oraz wartości i warunków płatności. W zakresie liczby płatności (rat) uzyskano porozumienie. Nie osiągnięto porozumienia w zakresie świadczenia CAP, nie uzgodniono treści programu lekowego w zakresie monitorowania leczenia, oceny skuteczności leczenia i monitorowania programu lekowego.

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.

Należy zwrócić uwagę, że wypracowanie porozumienia pomiędzy Wnioskodawcą i Komisją Ekonomiczną okazało się niemożliwe mimo dwukrotnego złożenia wniosku refundacyjnego i dwóch procesów negocjacyjnych przebiegających w okresach od 21.06.2021 r. do 03.09.2021 r. i od 17.05.2022 r. do 04.07.2022 r. Zarówno w zakończonym postępowaniu, jak i w postępowaniu rozpoczętym 17.05.2022 r. i zakończonym negocjacjami w dn. 04.07.2022 r., Wnioskodawca wykazał całkowity brak woli do jakiegokolwiek obniżenia CZN swojego produktu, która oferował niezmiennie na tym samym, nieakceptowalnie wysokim poziomie [REDAKTOWANE] PLN. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zespół Komisji Ekonomicznej podtrzymywał w pierwszym postępowaniu proponowaną CZN (1.272.000,00 PLN), jednak w zakresie CHB, już na tym etapie wykonał bardzo znaczący postęp na korzyść Wnioskodawcy, podnosząc jej wartość o blisko 290% (ze 140.475,00 PLN do

405.000,00 PLN). W drugim postępowaniu, zespół Komisji Ekonomicznej każdorazowo pogłębiał na korzyść Wnioskodawcy swoje oferty, zarówno w zakresie CZN (3.816.000,00 PLN → 4.166.000,00 PLN; wzrost o 9% w ramach drugiego postępowania i wzrost o ponad 320% względem pierwszego postępowania) jak i CHB (1.000.548,00 PLN → 1.284.036,60 PLN; wzrost o 28% w ramach drugiego postępowania i wzrost o blisko 900% względem pierwszego postępowania).

[REDAKTOWANE] co wiąże się z ryzykiem ponoszenia kosztów wielokrotnie przekraczających obecne koszty leczenia SMA jak i potencjalne koszty zastosowania leku [Zolgensma](#).

W trakcie negocjacji zaobserwowano wcześniej nie spotykany sposób interpretowania przez Wnioskodawcę tzw. CAP-u, który standardowo oznacza górny limit ilościowy bądź wartościowy dla produktu, po przekroczeniu którego następuje uruchomienie mechanizmu obniżającego koszt poprzez odpowiednią bonifikatę cenową lub zwrot do płatnika publicznego.

[REDAKTOWANE] Komisja Ekonomiczna z dezaprobatą przyjęła nazywanie tego typu rozwiązania CAP-em, traktując je jako nadużycie względem powszechnie przyjętego znaczenia tego pojęcia.

Należy podkreślić, iż Komisja Ekonomiczna nie podważa przydatności i wartości terapeutycznej [abeparwoweku onasemnogenu](#) i docenia jego rolę w terapii rdzeniowego zaniku mięśni. Niemniej jednak, cena jakiej oczekuje wnioskodawca za tę terapię jest wciąż nieakceptowalnie wysoka, przekracza znacznie koszty wszelkich innych znanych Komisji terapii objętych refundacją w Polsce, a także innych, podobnych do [abeparwoweku onasemnogenu](#), terapii genowych.



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, powoływany 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 abeparwovek</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: AIAT, 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], AIAT 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>
---	--	---