



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 97/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań
presiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata
2019-2022”, który uwzględnia zmianę dotyczącą panelu badań
presiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni
(SMA)**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości negatywnie opiniuję zmianę projektu programu polityki zdrowotnej „Program badań presiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022” polegającą na dodaniu panelu badań presiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w zaproponowanym brzmieniu.

Uzasadnienie

Obecnie oceniany projekt jest kontynuacją poprzedniej edycji programu prowadzonej w latach 2015-2018, do której Prezes Agencji wydał opinię warunkowo pozytywną nr 1/2015 z dnia 5 stycznia 2015 r. W stosunku do poprzednich wersji rozszerza panel badań presiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) i ten zakres zmiany jest przedmiotem niniejszej opinii.

Przy niniejszej opinii wzięto pod uwagę, że rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest istotnym problemem zdrowotnym. SMA jest rzadkim neurodegeneracyjnym schorzeniem, o postępującym charakterze, w przebiegu którego dochodzi do utraty motoneuronów rdzenia kręgowego, a w konsekwencji do osłabienia i zaniku mięśni. Cechą SMA jest bardzo duża zmienność przebiegu klinicznego – od letalnej formy wrodzonej po postać dorosłą o średniej przeżycia jak w populacji ogólnej.

Wg założeń projektu zaplanowano badanie przy wykorzystaniu testu RT-PCR, a następnie potwierdzenie wyniku badania testem MLPA. W przypadku wykrycia podejrzenia choroby, rodzic/opiekun prawny dziecka ma o tym fakcie być niezwłocznie informowany.

Negatywna opinia wynika przede wszystkim z nieobecności w przesłanym projekcie oceny konsekwencji klinicznych i ekonomicznych wprowadzenia testów presiewowych SMA. W opiniowanym dokumencie brak jest oszacowania wpływu na budżet, który ze względu na bardzo wysoki koszt leków stosowanych w terapii SMA może być znaczący. W projekcie zaprezentowano jedynie koszty wykonywania badań presiewowych, czyli niewielką część kosztów całkowitych procesu terapeutycznego. Szacowana liczba zakwalifikowanych do ww. programu lekowego pacjentów na rok 2019 to 440 osób. Prognozowana wartość wydaje się



być niewystarczająca w stosunku do liczby dzieci, które każdego roku są objęte badaniem przesiewowym. Proponowana wartość nie wynika także z kryteriów kwalifikacji do badania. Przyjęte założenia i wartości wymagają dookreślenia. Wątpliwości budzi fakt nieobjęcia całej populacji noworodków w 2022 roku, mimo zaplanowania realizacji badań przesiewowych na terenie całego kraju – odwołano się jedynie do harmonogramu, który nie został załączony do projektu. W sposób zdawkowy opisano sposób prowadzenia badań przesiewowych w kierunku SMA – niezbędne jest przedstawienie dokładniejszej specyfikacji planowanych testów.

Ponadto w opiniowanym zakresie przesłany projekt zawiera fragmenty dot. opisu problemu zdrowotnego oraz przedstawionych danych epidemiologicznych, które również wymagają uzupełnienia. Przedstawiona wyłącznie częstość występowania choroby nie wyczerpuje informacji epidemiologicznej. Nie odniesiono się także do map potrzeb zdrowotnych,

Jednocześnie wzięto pod uwagę, że cele szczegółowe dotyczące przesiewu SMA sformułowano jako podjęcie działań (które są interwencjami w programie), a nie jako uzyskiwane dzięki nim trwałe skutki (które należałoby ująć w opisie celów). Zmiany wymaga także miernik efektywności interwencji dla przesiewu SMA. Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu po zakończeniu względem stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, co nie zostało uwzględnione w projekcie programu. W budżecie przedstawiono jedynie zbiorczy koszt testów diagnostycznych i odczynników (łącznie dla wszystkich badań diagnostycznych realizowanych w ramach programu), a tym samym weryfikacja poprawności przyjętego kosztu testów i odczynników dla przesiewu SMA nie była możliwa. Weryfikacja wartości budżetu w projekcie wykazała rozbieżności dla wyliczenia łącznego kosztu badań w kierunku SMA w 2021 r. – przy przyjętym koszcie jednostkowym (10,83 zł) oraz liczbie planowanych badań (141 tys.) łączny koszt powinien wynosić 1 527 030 zł, a nie jak wskazano 1 280 200 zł. Podobne nieścisłości występują także w innych pozycjach budżetu. W projekcie nie określono kosztu całkowitego dla kategorii badania przesiewowego w kierunku SMA. Jednocześnie należy podkreślić, że koszty w porównaniu do wyjściowej wersji PPZ wzrosły (w 2022 r. o ok. 5 mln zł), mimo obserwowanego trendu spadkowego liczby urodzeń i spadku prognozowanej liczby dzieci przebadanych w ramach programu. Zarazem nie przedstawiono szczegółowych informacji kosztowych oraz analizy efektywności kosztowej, zatem nie było możliwe pełne zweryfikowanie założeń budżetu.

Podsumowując, wobec niepewności wynikającej z treści przesłanego projektu w przedstawionych powyżej obszarach, uzasadnione jest uzupełnienie projektu o ww. informacje i jego weryfikacja w oparciu o bardziej szczegółowy opis proponowanych zmian.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia dotyczący badań przesiewowych w kierunku chorób wrodzonych u noworodków, który względem poprzednio opiniowanej edycji został rozszerzony o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Program ma być realizowany do roku 2022. Całkowity koszt realizacji programu został oszacowany na 40,9 mln PLN w 2021 i 45,1 mln PLN w 2022.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398 z późn. zm.) wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

W opisie problemu zdrowotnego przedstawiono opis, objawy, diagnostykę i leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), w tym klasyfikację form oraz preparaty wykorzystywane w leczeniu.

Projekt programu wpisuje się w następujący priorytet: „poprawa jakości skuteczności opieki okołoporodowej oraz opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

W projekcie przedstawiono piśmiennictwo, na podstawie którego opracowano problem zdrowotny. Zawarte w opisie informacje są w wielu miejscach mało szczegółowe i nieściśle.

W projekcie programu w sposób zdawkowy odniesiono się do danych epidemiologicznych, wskazując jedynie na częstość występowania choroby. Nie odniesiono się do map potrzeb zdrowotnych.

W Polsce w latach 2011-2015 zdiagnozowano 240 przypadków SMA (w 2015 roku – 54 chorych), co odpowiada częstości zachorowania około 1/8300 żywych urodzeń (12/100 tys.). Polskie badania zakończone w 2010 roku wskazywały na częstość nosicielstwa 1:35 oraz zachorowalność 1/9320 żywych urodzeń w skali kraju.

Na dzień 1 stycznia 2020 roku w Polskim Rejestrze SMA figurowało ponad 720 osób. Szacuje się, że w całym kraju na SMA choruje 800-1000 osób. Zgodnie z informacjami z laboratoriów genetycznych w Polsce, liczba rozpoznawanych przypadków SMA wynosi 40-45 chorych rocznie. Około 30-35 z nich ma najcięższą, niemowlęcą postać choroby. Ocenia się, że mniej więcej jedna na 35 osób w Polsce jest nosicielem mutacji genu SMN1, wywołującej SMA. Chorobę rozpoznaje się w którymś momencie życia u jednego na 5-8 tysięcy urodzonych dzieci w Polsce, z czego w ok. 80% przypadków w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie.

Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „*obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób*”. Jego brzmienie nie uległo modyfikacji względem pierwotnego projektu PPZ.

W treści projektu programu dodano następujące cele szczegółowe:

- (1) „*wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia (w tym monitoring) 30 chorób wrodzonych objętych badaniem przesiewowym przez prowadzenie badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)*”;
- (2) „*opracowanie i wdrożenie nowego modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który obejmuje opracowanie i upowszechnienie rekomendacji dla postępowania diagnostyczno-leczniczego dla rdzeniowego zaniku mięśni*”;
- (3) „*opracowanie i wdrożenie nowego modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który obejmuje włączenie monitorowania leczenia rdzeniowego zaniku mięśni do rejestru leczonych przedobjawowo*”.

Cele szczegółowe powinny odnosić się do skutków zastosowania interwencji, stanowić uzupełnienie celu głównego, zaś ich osiągnięcie powinno być elementem warunkującym osiągnięcie celu głównego. Podobnie jak cel główny, powinny być mierzalne i możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu polityki zdrowotnej. Wszystkie przedstawione cele szczegółowe nie odnoszą się do efektów uzyskanych w wyniku realizacji interwencji, a tym samym nie spełniają swojej roli. W szczególności celem nie powinno być podjęcie działania. Projekt wymaga uzupełnienia o poprawnie zdefiniowane cele.

W treści projektu programu zaproponowano następujący miernik efektywności badania przesiewowego w kierunku SMA:

- (1) „*opracowania i upowszechnienia rekomendacji dla postępowania diagnostyczno-leczniczego dla SMA do końca 2021 r*”.

Mierniki efektywności powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Mierniki muszą dotyczyć rezultatów, nie zaś podjętych działań. Wartości mierników powinny być określane według stanu przed realizacją programu polityki zdrowotnej i po zakończeniu realizacji. Zapis zaproponowany jako miernik efektywności interwencji nie spełnia powyższych kryteriów. Projekt wymaga uzupełnienia o poprawnie zdefiniowany miernik efektywności dla każdego z celów.

Populacja docelowa

Populacją docelową programu są wszystkie dzieci urodzone w Polsce, bez względu na narodowość opiekunów prawnych oraz status ubezpieczenia. Zgodnie z danymi pozyskanymi ze strony internetowej GUS w 2019 r. urodziło się 374 954 dzieci. Zatem oszacowania liczebności populacji docelowej PPZ (ok. 370 tys. osób) dotycząca większości badań przesiewowych można uznać za poprawne.

W zakresie badań przesiewowych w kierunku SMA w projekcie zaplanowano stopniowe wdrażanie programu. W 2021 r. zaplanowano wykonanie 141 tys. badań (w woj. mazowieckim, lubelskim, łódzkim, podlaskim, warmińsko-mazurskim, zachodniopomorskim, pomorskim, kujawsko-pomorskim), a w 2022 r. 274 tys. badań. Wątpliwość budzi fakt nieobjęcia całej populacji nowonarodzonych dzieci w 2022 r. mimo zaplanowania realizacji badań na terenie całej Polski. W projekcie nie określono kto będzie miał pierwszeństwo przy wykonywaniu badań oraz nie określono zasad doboru dzieci do przesiewu w kierunku SMA. W projekcie wskazano jedynie, że „w 2022 r. badania będą prowadzone na terenie całej Polski zgodnie z określonym harmonogramem”.

Interwencja

Oceniany projekt został względem poprzednio opiniowanej edycji rozszerzony o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).

Opis sposobu prowadzenia badań przesiewowych w kierunku SMA jest zdawkowy i wymaga doprecyzowania. Wskazano jedynie, że „badanie zostanie wykonane z wykorzystaniem komercyjnego zestawu. Badanie z wykorzystaniem tego zestawu oparte jest o analizę krzywych topnienia produktów reakcji amplifikacji fragmentów genów SMN1 i SMN2. W IMID do analizy wykorzystywany zostanie aparat do reakcji PCR z możliwością rejestracji fluorescencji w czasie rzeczywistym”.

W projekcie zaproponowano badanie przy wykorzystaniu testu RT-PCR, a następnie potwierdzenie wyniku badania testem MLPA. Po wykonaniu badań przesiewowych (RT-PCR i MLPA) i uzyskaniu wyniku pozytywnego w obu testach nastąpi skierowanie do ośrodka prowadzącego terapię SMA, gdzie nastąpi weryfikacja wyniku badania (pobranie próbki krwi). Nie określono jednak szczegółów w tym zakresie ani nie sprecyzowano jakie postępowanie zostanie wykonane w celu potwierdzenia wyniku.

Zgodnie z rekomendacjami złotym standardem testów genetycznych SMA jest ilościowa analiza SMN1 i SMN2 przy użyciu testów: RT-PCR, MLPA lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub techniki RFLP (OTFR 2020, SMACG 2018). Zgodnie z wynikami odnalezionych badań, wniosków z rekomendacji oraz opinii ekspertów, czułość metod przesiewowych (w tym RT-PCR) wynosi ok. 94-99%, a swoistość ok. 99-100%.

W projekcie odniesiono się do sposobu zakończenia udziału w programie. Postępowanie w przypadku skryningu w kierunku SMA nie odbiega od innych zaplanowanych badań.

Monitorowanie i ewaluacja

Monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej. Monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programu i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępu. Ewaluacja programu jest analizą danych realizowaną po jego zakończeniu w celu oceny efektów prowadzonych działań.

W ramach monitorowania prowadzona będzie ocena zgłaszalności przez analizę: „liczby przeprowadzonych poszczególnych badań przesiewowych oraz ich koszt”, „liczby zakupionych testów i odczynników niezbędnych do przeprowadzenia badań z przedłożeniem przez realizatora ich kosztu

oraz dokumentów potwierdzających zakup”, „liczby noworodków, u których wykryto daną chorobę w ramach badań prowadzonych ze środków programu”, „liczby odmów wykonania badania przesiewowego z uwzględnieniem powodu odmowy”, „liczby zorganizowanych/przeprowadzonych szkoleń przez pracowników Instytutu – z uwzględnieniem liczby osób biorących udział w szkoleniach oraz wskazaniem wykonywanego zawodu”, „liczby konferencji, w których udział czynny brali pracownicy Instytutu – z uwzględnieniem nazwy wydarzenia, terminu i miejsca”, „informacji na temat podjętych działań promocyjnych o tematyce badań przesiewowych – z uwzględnieniem liczby oraz rodzaju wyprodukowanych materiałów oraz liczby szpitali, do których materiały te zostały rozdysponowane”, „informacji o wszelkich problemach i innych okolicznościach, które pojawiły się w trakcie organizacji badań i mogły zakłócić prawidłową realizację zadań zaplanowanych w ramach programu”. Zapisy nie budzą zastrzeżeń.

Ocena jakości świadczeń w programie odnosi się do weryfikacji merytorycznej przeprowadzonych badań (prowadzona również przez podmioty zewnętrzne). Nie odniesiono się jednak do oceny jakości z perspektywy uczestników badania. Nie zaplanowano przeprowadzenia ankiety satysfakcji do rodziców/opiekunów prawnych dzieci.

Ewaluacja opiera się na „liczbie przeprowadzonych badań przesiewowych w porównaniu do liczby urodzeń z uwzględnieniem liczby odmów wykonania badania”, „liczbie wykrytych chorób w badaniach przesiewowych w danym roku kalendarzowym”, „liczbie personelu medycznego, która została przeszkolona”, „liczbie konferencji o tematyce badań przesiewowych, podczas których swój czynny udział brali pracownicy IMiD”, „średnim czasie transportu próbki krwi ze szpitala do laboratorium”. Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało uwzględnione w projekcie programu. Dodatkowo nie przedstawiono wskaźników bezpośrednio odnoszących się do efektywności działań. W kontekście badań przesiewowych w kierunku SMA nie przedstawiono żadnych specyficznych dla tej jednostki chorobowej wskaźników. Nie odniesiono się do kwestii m.in. analizy liczby przypadków fałszywie dodatnich w przypadku zastosowania metody RT-PCR, co warto uzupełnić.

Warunki realizacji

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Do projektu dodano zdawkowy opis metody prowadzenia badania przesiewowego w kierunku SMA oraz schemat przedstawiający klasyfikację wyników badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni. Pozostałe zapisy są bez zmian.

W projekcie wskazano, że „mając na uwadze, iż od początku wprowadzania badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej, podmiotem wiodącym oraz posiadający największy dorobek naukowy w zakresie przedmiotowym zadań realizowanych w ramach programu jest IMiD, na podstawie art. 48b ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych decyzją Ministra Zdrowia wskazuje się ww. Instytut jako realizatora programu polityki zdrowotnej pn. »Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022«”.

W części projektu dotyczącej personelu, wyposażenia i warunków lokalowych dodano informacje o dysponowaniu przez Instytut Matki i Dziecka (IMiD) odpowiednimi laboratoriami i doświadczeniem w organizacji/wykonywaniu badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni.

W ramach akcji informacyjnej każdy opiekun prawny dziecka przed wykonaniem badania jest informowany przez personel medyczny o planowanych badaniach przesiewowych i otrzymuje ulotkę informacyjną na ten temat. W ramach działań promocyjnych, na każdy oddział położniczo-ginekologiczny dostarcza się materiały promocyjno-informujące (ulotki i plakat) o programie i jego założeniach.

W programie przedstawiono koszty jednostkowe (bez kosztu testów) badania przesiewowego w kierunku SMA na 10,83 zł w 2021 r. oraz 11,15 zł w 2022 r. Nie sprecyzowano wysokości kosztu jednego testu. Przedstawiono jedynie zbiorczy koszt wszystkich testów diagnostycznych i odczynników stosowanych również w przypadku innych badań. Nie było zatem możliwości zweryfikowania poprawności założonego kosztu testu i odczynników dla badania w kierunku wykrycia SMA.

Weryfikacja wartości budżetu w projekcie wykazała rozbieżności dla wyliczenia łącznego koszt badań w kierunku SMA w 2021 r. Przy przyjętym koszcie jednostkowym (10,83 zł) oraz liczbie planowanych badań (141 tys.) łączny koszt powinien wynosić około 1 527 030 zł, a nie jak podano 1 280 200 zł. Podobne nieścisłości występują w przypadku analizy badania przesiewowego w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (wartość prawidłowa: 3 263 400 zł, wartość podana: 3 632 000 zł) oraz badania przesiewowego w kierunku deficytu biotynidazy (wartość prawidłowa: 1 280 200 zł, wartość podana: 1 527 030 zł).

W projekcie nie określono kosztu całkowitego dla kategorii badania przesiewowego w kierunku SMA. Określono natomiast koszt zbiorczy całego programu (40 901 280 zł w 2021 r. oraz 45 059 360 zł w 2022 r.). Należy podkreślić, że koszty w porównaniu do wyjściowej wersji PPZ wzrosły (w 2022 r. różnica to ok. 5 mln zł), mimo obniżenia prognozy liczby dzieci przebadanych w ramach programu (na skutek obserwowanego trendu spadkowego liczby urodzeń). W projekcie nie przedstawiono szczegółowych informacji kosztowych oraz analizy efektywności kosztowej, zatem nie było możliwe pełne zweryfikowanie założeń budżetu.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, w przebiegu której dochodzi do utraty motoneuronów rdzenia kręgowego, prowadzącej do osłabienia i zaniku mięśni. Cechą SMA jest bardzo duża zmienność przebiegu klinicznego – od letalnej formy wrodzonej po postać dorosłą, o średniej przeżycia jak w populacji ogólnej. Choroba związana jest z mutacjami genu SMN1. Liczba kopii bliźniaczo podobnego genu SMN2 warunkuje nasilenie objawów klinicznych.

Standardowym narzędziem diagnostycznym SMA są genetyczne testy molekularne. Ze względu na skuteczność tych testów i wysoką częstość występowania SMA u niemowląt hipotonicznych lub „wiotkich”, wczesne wykonanie testu na SMA należy rozważyć u każdego niemowlęcia z osłabieniem lub hipotonią. Diagnostyka różnicowa ciężkich postaci SMA obejmuje wszystkie inne przyczyny hipotonii i osłabienia niemowlęcia. Dawniej standardowymi procedurami diagnostycznymi były biopsja mięśni i badania elektrodiagnostyczne, ale ze względu na łatwą dostępność testów molekularnych inne dodatkowe badania diagnostyczne (np. rezonans magnetyczny, MRI) są zwykle niepotrzebne. U pacjentów z pośrednimi postaciami choroby różnicowanie obejmuje inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego, w tym miopatie (dystrofinopatie, dystrofię mięśni obręczy kończyn, miopatie metaboliczne lub miopatie zapalne), neuropatie (neuropatie zapalne), zaburzenia połączenia nerwowo-mięśniowego (myasthenia gravis lub wrodzone zespoły miasteniczne) i inne zaburzenia neuronów ruchowych.

Ważny problem stanowią diagnoza prenatalna i diagnoza w okresie poprzedzającym wystąpienie objawów. Liczba kopii genu SMN2 jest możliwa do ustalenia i koreluje ona z ciężkością w grupach pacjentów. Ciężkości choroby u danej osoby nie można precyzyjnie jednak przewidzieć na podstawie samej liczby kopii. Dlatego należy zachować ostrożność, wykorzystując liczbę kopii do przewidywania ciężkości klinicznej i rokowania u danej osoby. Pacjentom i ich rodzinom należy zapewnić odpowiednie poradnictwo genetyczne dla wszystkich osób poddawanych testom, w szczególności u osób bezobjawowych oraz w sytuacjach z udziałem rodzeństwa potencjalnie dotkniętego chorobą.

Historia naturalna SMA jest bardzo zróżnicowana. Chorobę tę cechuje bardzo szerokie spektrum w zakresie takich czynników, jak: wiek zachorowania, nasilenie objawów, ciężkość przebiegu, rodzaj powikłań. Przebieg SMA zależy też w pewnym stopniu od jakości opieki, profilaktyki. Wykazano, że w SMA typu 1 wcześniejszy wiek wystąpienia objawów związany jest z gorszym rokowaniem i krótszym okresem przeżycia. Liczba kopii genu SMN2 jest silnym biomarkerem u dzieci z SMA typu 1: krzywa przeżycia jest krótsza u chorych z 2 kopiami SMN2. Mediana wieku przeżycia lub wieku wprowadzenia sztucznej wentylacji (>16 godzin na dobę) wynosi 13,5 miesiąca. Okres ten skraca się do 10,5 miesiąca u dzieci z 2 kopiami SMN2. Wyniki badań wskazują, że szansa przeżycia 1, 2, 4 i 10 lat dla dzieci z SMA typu 1 wynosi odpowiednio 40%, 25%, 6% i 0%. Tylko około 10% pacjentów z SMA1 dożywa 5 roku życia. Wydłużenie okresu przeżycia o miesiące czy lata można uzyskać dzięki wsparciu

oddechu i odżywiania. Odbywa się to jednak kosztem pełnej zależności chorego od gastrostomii oraz nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej przy braku poprawy funkcji motorycznych. Znacznie lepsze są rokowania u pacjentów z SMA typu 2. Około 93% chorych dożywa 25 roku życia, a około 52% – 40 roku. Jeśli zaś chodzi o SMA typu 2 i SMA typu 3, to krzywe przeżycia wydają się nie odbiegać od przeciętnej w populacji. W przeciwieństwie do pacjentów z postacią ostrą, chorzy z formami przewlekłymi mogą nabywać nowe umiejętności ruchowe. U pacjentów niechodzących poprawa funkcjonalna następuje zwykle do 4-5 roku życia, w okresie między 5 i 15 rokiem życia obserwuje się często pogorszenie, po którym następuje stabilizacja funkcji ruchowych. Dla pacjentów chodzących najtrudniejszy wydaje się wiek dojrzewania (skoku wzrostowego), w którym wielu chorych traci zdolność samodzielnego chodzenia.

Alternatywne świadczenia

W wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS znajduje się porada genetyczna w zakresie kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla wybranych grup pacjentów, m.in. choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne uwarunkowane genetycznie (np. rdzeniowy zanik mięśni – wszystkie formy).

W Polsce funkcjonuje program lekowy B.102 („Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni”), który zakłada stosowanie nusinersenu u „przedobjawowych i objawowych pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym”. W ramach badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu lekowego, wymienia się m.in. badanie genetyczne potwierdzające delecję lub mutację genu SMN1 oraz badanie potwierdzające liczbę kopii genu SMN2.

Ocena technologii medycznej

Zgodnie z rekomendacjami złotym standardem testów genetycznych SMA jest ilościowa analiza SMN1 i SMN2 przy użyciu testów: RT-PCR, MLPA, sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub techniki RFLP (OTFR 2020, SMACG 2018).

Zgodnie z wynikami odnalezionych badań, wniosków z rekomendacji oraz opinii ekspertów, czułość metod przesiewowych (w tym RT-PCR) wynosi ok. 94-99%, a swoistość ok. 99-100%. W jednej z rekomendacji wskazano, że czułość analityczna testu na liczbę delecji/kopii SMN1 (odsetek homozygotycznych $\Delta 7SMN1$ wśród wszystkich mutacji w kategorii diagnostycznej 1) wynosi 99% (przy zastosowaniu metodyki opisanej w wytycznych). Czułość kliniczna testu diagnostycznego (odsetek homozygotycznych 7SMN1, jeśli występuje SMA sprzężony z 5q13) wynosi około 95%. Zarówno specyficzność analityczna (odsetek wyników negatywnych wyników testu na liczbę delecji/kopii SMN1 w przypadku braku homozygotycznego genotypu $\Delta 7SMN1$ SMA), jak specyficzność kliniczna (odsetek negatywnych wyników testu, jeśli nie występuje SMA powiązany z 5q13) wynoszą 99% (ACMG 2011).

Zgodnie z badaniem Vill 2019 „w programie przesiewowym przebadano 165 525 dzieci. Zidentyfikowano 22 przypadki SMA, co oznacza częstość występowania 1:7524. Analiza liczby kopii SMN2 wykazała 2 kopie SMN2 u 45% pacjentów, 3 kopie SMN2 u 19% i 4 kopie SMN2 u 36%. Porównanie z aktualnymi niemieckimi danymi dotyczącymi zachorowalności na SMA i badaniami z Bawarii dowodzi, że badanie przesiewowe noworodków nie doprowadziło do istotnego wzrostu zachorowalności. Dziesięciu pacjentów z 2 lub 3 kopiami SMN2 było leczonych nusinersenem, począwszy od 15-39 dni po urodzeniu, u 7/10 pacjentów przed wystąpieniem objawów. Pacjenci leczeni bezobjawowo (wiek ostatniego badania: 1-12 miesięcy, mediana 8 miesięcy) nie wykazywali osłabienia mięśni w wieku od jednego miesiąca do jednego roku. U jednego dziecka z 4 kopiami SMN2 wystąpiły objawy w wieku 8 miesięcy”. Autorzy wnioskuje, że badania przesiewowe noworodków, skutkujące leczeniem przedobjawowym, poprawiają rokowanie u dzieci z genetycznie potwierdzonym SMA.

Rekomendacje podkreślają konieczność wdrożenia leczenia po potwierdzeniu SMA lub wykryciu charakterystycznych objawów chorobowych (OTFR 2020, Glascock 2018).

Wyniki badania NURTURE wskazują, że pacjenci leczeni nusinersenem przed wystąpieniem objawów osiągają prawidłowy (dla pacjentów z trzema kopiami SMN2) lub prawie normalny (dla pacjentów

z dwiema kopiami SMN2) rozwój motoryczny z efektem terapeutycznym znacznie powyżej tej obserwowanej u pacjentów leczonych objawowo (De Vivo 2019, Bertini 2017).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 121 pacjentów z SMA o początku w wieku dziecięcym, związanym z 2 kopiami SMN2 podanie nusinersenu pacjentom, u których SMA zdiagnozowano przed 6 miesiącem życia i mającym mniej niż 7 miesięcy w momencie podania pierwszej dawki leku wiązało się z poprawą kluczowych funkcji motorycznych u 51% chorych, podczas gdy poprawy nie odnotowano u żadnego dziecka w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Tylko 32% niemowląt z grupy, w której choroba trwała >12 tygodni uzyskało pozytywny wynik w teście HINE, podczas gdy w grupie dzieci chorujących ≤ 12 tygodni wskaźnik ten wyniósł 75%. Leczenie nusinersenem wiązało się z istotną 47% redukcją ryzyka zgonu lub konieczności nieprzerwanej wentylacji ($p=0,005$ vs grupa kontrolna) i miało korzystny profil bezpieczeństwa (Glascock 2018). Analiza interim wyników otwartego badania klinicznego, do którego włączono przedobjawowe, genetycznie zdiagnozowane niemowlęta z SMA, mające 2 lub 3 trzy kopie SMN2 i będące w wieku <6 tyg. przy podaniu pierwszej dawki nusinersenu, wykazała 100% przeżywalność dzieci oraz brak konieczności zastosowania ciągłej inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji dłużej niż przez 6 godzin dziennie w ciągu ≥ 7 dni (Glascock 2018). Wyniki obu powyższych badań wskazują na większą poprawę w zakresie kluczowych funkcji motorycznych u dzieci leczonych przedobjawowo niż u dzieci otrzymujących terapię poobjawowo. Wielu pacjentów z pierwszej grupy osiągnęło zdolności motoryczne właściwe dla ich wieku i nie wymagało zarówno wspomaganie wentylacji, jak i karmienia (Glascock 2018).

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono publikacje dot. efektywności kosztowej badań przesiewowych w kierunku SMA. Odnalezione dowody nie są zgodne w kontekście efektywności kosztowej badań przesiewowych. W publikacji Arjunji 2020 (abstrakt konferencyjny) wskazano, że z perspektywy płatnika publicznego NBS z przedobjawową terapią genową SMA jest opcją opłacalną. Największy wpływ na wyniki analizy miały następujące parametry: schemat leczenia zależny od liczby kopii SMN2 oraz konkretny podtyp SMA. Wynik ICER = 15 181 USD/QALY w porównaniu z brakiem NBS i terapią genową w objawowym SMA typu 1. W badaniu Jalali 2020 stwierdzono, że powszechne badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA zapewniają większą efektywność ekonomiczną dla płatników w przypadku dostępności nusinersenu. Jednak podkreślono, że opłacalność stosowania nusinersenu wraz z badaniami przesiewowym przy progu gotowości do zapłaty (WTP, ang. *willingness-to-pay*) wynoszącym 50 000 USD/każdy zaoszczędzony LY wolny od zdarzeń, wymaga, by cena leczenia wynosiła 23 361 USD/dawkę, czyli mniej niż 1/5 ceny aktualnej (125 000 USD). W badaniu oceny opłacalności badań przesiewowych i leczenia SMA w Stanach Zjednoczonych Chen 2020 (abstrakt konferencyjny) wskazano, że w porównaniu ze strategią polegającą na rozpoznaniu klinicznym i stosowaniu leku, badania przesiewowe noworodków połączone ze stosowaniem leku lub terapii genowej nie są efektywne kosztowo. W celu ustalenia progu opłacalności terapii i korzyści zdrowotnych dla pacjentów z SMA, wynikających ze stosowania nowych terapii, potrzebna jest realizacja dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 1 i 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.440.2.2020 pn. „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej pn. »Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022«” realizowany przez: Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, grudzień 2020; oraz Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”.