



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 8/2021 z dnia 8 lutego 2021 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 pozytywnie 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.

Rdzeniowy zanik mięśni jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, w przebiegu której dochodzi do utraty motoneuronów rdzenia kręgowego, prowadzącej do osłabienia i zaniku mięśni, co prowadzi do trwałej niepełnosprawności. Diagnoza i wprowadzenie leczenia przed pojawieniem się objawów SMA są kluczowe dla maksymalizacji efektów leczenia, jednak wymagają objęcia badaniami presiewowymi całej populacji noworodków.

Przy niniejszej opinii wzięto pod uwagę proponowane założenia programu polityki zdrowotnej dotyczące celów, mierników, populacji, interwencji oraz monitorowania i ewaluacji. Pozytywnie odniesiono się do tych elementów projektu. Ponadto dokonano weryfikacji opisu budżetu oraz planowanej realizacji programu badań presiewowych. Przedstawiony opis zawiera wyczerpującą informację i nie budzi zastrzeżeń.

Przedstawiony projekt badań presiewowych stanowić będzie istotny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego i będzie wpływać na dalsze postępowanie z pacjentem. Istotnym jest, aby w modelu zintegrowanych badań presiewowych, który wskutek realizacji programu zostanie opracowany, zaplanować dokładne monitorowanie szeroko zdefiniowanych zdarzeń następujących po diagnozie, czyli nie tylko zdarzeń medycznych, ale także ekonomicznych i społecznych. Oczekuje się, że w wieloletnim horyzoncie czasowym



zmiana momentu diagnozy i zmiana modelu opieki nad chorym z SMA będzie mieć mierzalne skutki kliniczne, ekonomiczne i społeczne.

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 39,6 mln PLN w 2021 i 43,7 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, ang. *spinal muscular atrophy*), w tym klasyfikację form oraz preparaty wykorzystywane w leczeniu. SMA jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, w przebiegu której dochodzi do obumierania motoneuronów rdzenia kręgowego, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni.

Projekt programu wpisuje się w priorytet: „poprawa jakości skuteczności opieki okołoporodowej oraz opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”, który należy 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. Informacje nie budzą wątpliwości.

Prezentowano zarówno europejskie jak i krajowe dane epidemiologiczne. Podano m.in. częstość występowania choroby. Przytoczono także dane z projektu TREAT-NMD. W Polsce w latach 2011-2015 zdiagnozowano 240 przypadków SMA, co odpowiada częstości zachorowania około 1/8300 żywych urodzeń (12/100 tys.). Polskie badania zakończone w 2010 roku wskazywały na częstość 1:35 nosicielstwa wywołującej SMA mutacji genu SMN1 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. 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 związane z badaniem przesiewowym w kierunku SMA:

- (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) – skrócenie czasu od urodzenia dziecka do uzyskania pozytywnego wyniku*”

genetycznego badania w kierunku SMA oraz czasu od urodzenia do rozpoczęcia leczenia w kierunku 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. Cel szczegółowy nr 1 odnosi się do skutku zastosowania interwencji, co jest podejściem prawidłowym. Mając na uwadze charakterystykę problemu zdrowotnego, szybkie uzyskanie wyniku pozytywnego jest kluczowe dla skuteczności wdrożenia leczenia. Jednocześnie nie wskazano wartości docelowej, jakiej uzyskanie będzie pożądane, np. określonego odsetka przebadanych w ramach programu dzieci, u których czas od narodzin do uzyskania wyniku nie przekroczy z góry przyjętej liczby dni. Tak sformułowany cel pozwoliłby na określenie na ile zaplanowany sposób przeprowadzenia interwencji jest efektywny w uzyskiwaniu zamierzonych skutków. Cele szczegółowe nr 2 i 3 nie uległy zmianie względem poprzednio ocenianej wersji projektu. Warto zdefiniować dla nich mierniki, ponieważ sformułowane zostały w sposób, który nie umożliwia określenia poziomu ich realizacji.

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

- (1) *„czasu (liczba dni) od urodzenia dziecka do diagnozy (data wydania wyniku testu genetycznego), przed wprowadzeniem badań przesiewowych oraz po ich wprowadzeniu. Wskaźnik w liczbie średniej liczby dni oraz procentowy spadek” oraz „wynik genetycznego badania przesiewowego powinien być wydawany do 7 dni roboczych od rejestracji (dostarczenia próbki krwi na bibule). Ponadto w oparciu o dane z Komisji ds. leczenia SMA przy Ministerstwie Zdrowia, porównany zostanie do czasu od urodzenia do pierwszej interwencji lekowej”*

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. Miernik efektywności interwencji nr 1 odnosi się do celu szczegółowego nr 1, co jest podejściem prawidłowym. Wskazaną wartość progową definiującą sukces jako uzyskanie wyniku „do 7 dni roboczych od dostarczenia próbki krwi na bibule”. Tym samym cel szczegółowy nr 1 należy uzupełnić o wskazanie u jakiego odsetka dzieci uzyskany ma zostać czas nieprzekraczający tej wartości.

W odniesieniu do celu 2 i 3 warto określić w jakim czasie dokument opisujący model z pkt. 2 lub 3 zostanie opracowany.

Pozostałe zapisy przedstawione w projekcie jako mierniki efektywności (np. „liczba noworodków wykrytych w badaniach przesiewowych z chorobami wrodzonymi, objętymi zakresem badań przesiewowych i skierowanych do dalszego leczenia”, „liczba personelu medycznego (z podziałem na wykonywany zawód) przeszkolonego w ramach programu”) w istocie stanowią elementy monitorowania przebiegu programu, czyli procesu bieżącego zbierania danych o jego realizacji. Zebrane w ramach monitorowania dane są wykorzystywane m.in. w wyliczaniu faktycznie uzyskanej efektywności interwencji. Są także wykorzystywane do celów logistycznych czy administracyjnych.

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. Ze względu na obserwowaną od kilku lat tendencję spadkową liczby urodzeń żywych oraz wstępne dane dot. liczby dzieci urodzonych w 2020 r., oszacowania liczebności populacji docelowej PPZ (ok. 356 tys. osób) dotyczącą większości badań przesiewowych można uznać za poprawne.

W zakresie badań przesiewowych w kierunku SMA zaplanowano stopniowe wdrażanie programu. W roku 2021 ma zostać wykonanych 141 tys. badań (w województwach: mazowieckim, lubelskim, łódzkim, podlaskim, warmińsko-mazurskim, zachodniopomorskim, pomorskim, kujawsko-pomorskim, lubuskim, wielkopolskim), zaś w roku 2022 liczba zaplanowanych badań to 274 tys. W projekcie programu wskazano, że „do udziału w badaniach przesiewowych nie są tworzone określone kryteria dorobku pacjentów. Podstawowym i jedynym wymogiem jest brak sprzeciwu rodzica/opiekuna prawnego na pobranie krwi do badań przesiewowych, których zasadą jest objęcie diagnostyką jak największej liczby urodzonych dzieci”. Liczba dzieci włączonych do przesiewu w kierunku SMA wynika z szacowanej liczby urodzeń żywych w poszczególnych województwach oraz miesiąca wdrożenia programu. W projekcie zamieszczono szczegółowy harmonogram działań. Zaznaczono, że „harmonogram wprowadzania badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) ze względów organizacyjnych zakłada stopniowe wdrażanie na terenie całego kraju. Wynika to z ograniczeń organizacyjnych, m.in. konieczności zakupu odpowiedniego sprzętu, zatrudnienia i przeszkolenia personelu do wykonywania badań, wdrożenia i optymalizacji organizacji pracy zgodnie z GLP, umożliwiającej w końcowej fazie badanie całej populacji noworodków”.

Interwencja

Projekt jest oceniany w zakresie rozszerzenia o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).

W projekcie w sposób szczegółowy opisano planowany sposób prowadzenia badań przesiewowych w kierunku SMA. Odniesiono się do specyfikacji testów, które mają zostać wykorzystane. W ocenianym PPZ 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). Zamieszczone treści nie budzą zastrzeżeń. Zaproponowany schemat postępowania został uznany za optymalny przez większość ankietowanych ekspertów klinicznych.

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. Przedstawiono dane, które będą gromadzone i poddawane analizie. Zapisy nie budzą zastrzeżeń.

Ocena jakości świadczeń w programie odnosi się do weryfikacji merytorycznej przeprowadzonych badań, która ma być prowadzona również przez podmioty zewnętrzne. Zaplanowano także okresowe ankietowanie losowej populacji kobiet rodzących oraz udzielanie informacji na temat możliwości

zgłaszania uwag, propozycji i skarg rodziców/opiekunów prawnych na wskazany adres pocztowy lub poczty elektronicznej. Jest to podejście prawidłowe.

Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało w pełni uwzględnione w projekcie programu. W projekcie zaplanowano podsumowanie informacji dotyczących danych opisujących jego przebieg, nie zaś uzyskiwane efekty zdrowotne. W projekcie nie odniesiono się do kwestii analizy liczby wyników fałszywie pozytywnych.

Warunki realizacji

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Przedstawione zapisy nie budzą zastrzeżeń.

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 wskazano, że Instytut Matki i Dziecka dysponuje odpowiednim zapleczem laboratoryjnym oraz doświadczeniem w organizacji i 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-informacyjne (ulotki i plakat) o programie i jego założeniach.

Koszt jednostkowy wykonania badania laboratoryjnego w kierunku SMA został oszacowany w 2021 roku na 10,83 zł oraz na 11,15 zł w roku 2022. Koszty testów i odczynników mają wynosić 13,86 zł w 2021 r. oraz 14,28 zł w 2022 r. Zgodnie z informacjami znajdującymi się na stronie internetowej Instytutu Matki i Dziecka, koszt identyfikacji delekcji eksonu 7 SMN1 wraz z oceną liczby kopii SMN1 i SMN2 (test MLPA) wynosi 390 zł.

Należy wskazać, że błędnie wyliczono łączny koszt badań w kierunku SMA w 2022 r. Przy przyjętym koszcie jednostkowym (25,43 zł) oraz liczbie planowanych badań (274 tys.) łączny koszt powinien wynosić około 6 967 820 zł, a nie jak wskazał wnioskodawca 7 680 528 zł. Powyższe zawyżenie kosztu wynika z nieprawidłowych obliczeń dotyczących wartości kosztu testów i odczynników. W projekcie określono, że „koszt testów i odczynników może ulec zmianie w wyniku postępowania przetargowego. Rozliczenie kosztu przez wykonawcę (Instytut Matki i Dziecka) następuje na podstawie sprawozdania i faktur zakupu”.

Koszt zbiorczy całego programu ma wynieść 39,6 mln w 2021 r. oraz 43,7 mln w 2022 r.

Program ma zostać sfinansowany ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia.

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 przeżywalności 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 wnioskują, 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 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.430.2.2021 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, 05.02.2021; oraz Opinia Rady Przejrzystości 29/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”.