



Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, czerwiec 2017

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA.....	17
2.3. ROZPOZNANIE RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI	19
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE	23
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z SMA.....	27
2.6. OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE, SPOŁECZNE I ZDROWOTNE SMA.....	28
2.7. MONITOROWANIE POSTĘPU I PRZEBIEGU CHOROBY	36
2.8. EPIDEMIOLOGIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI.....	38
2.9. CEL I SPOSOBY LECZENIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI.....	41
2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	43
2.11. RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI JAKO CHOROBA ULTRARZADKA	47
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	49
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	52
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) .	52
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	53
6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	56
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI	59
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	59
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	59
8. ASPEKTY REFUNDACYJNO-KOSZTOWE	60
9. BIBLIOGRAFIA	63
10. SPIS TABEL I RYCIN	67
11. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	69
12. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	72

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
5q	Ramię długie chromosomu 5
5q13	Ramię długie chromosomu 5, region 1, prążek 3
5qSMA	Rdzeniowy zanik mięśni związany z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5
6MWT	ang. <i>6 Minute Walk Test</i> ; Test 6-minutowego marszu
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> ; Kanadyjska organizacja odpowiedzialna za system ochrony zdrowia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASO	Antysensowny oligonukleotyd
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BiPAP	ang. <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i> ; Dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem
bd.	Brak danych
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia podtrzymująca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet do spraw Wyrobów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHOP-INTEND	ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> ; Skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii
CMAP	ang. <i>Compound muscle action potential</i> ; Złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu (złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia)
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitetu do spraw Leków Sierocych
CK	Kinaza kreatynowa
CPAP	ang. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> ; Wentylacja ciągłym ciśnieniem dodatnim
EMG	Elektromiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków
FEV	Natężona pojemność życiowa płuc
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HINE	ang. <i>Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination</i> ; Skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt
HFMS	ang. <i>Hammersmith Functional Motor Scale</i> ; Skala Hammersmith do oceny motorycznej dzieci
HFMSSE	ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> ; Rozszerzona skala Hammersmith do oceny motorycznej dzieci
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> ; Odmiana metody reakcji łańcuchowej polimerazy, która umożliwia wykrycie zmienionej liczby kopii w różnych sekwencjach nukleotydowych
mRNA	Matrycowy kwas rybonukleinowy
MUNE	ang. <i>Motor unit number estimation</i> ; Liczba czynnych jednostek motorycznych w mięśni
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NIV	ang. <i>Noninvasive Mechanical Ventilation</i> ; Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowozelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
OS	Ang. <i>Overall survival</i> ; Czas całkowitego przeżycia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
qPCR	ang. <i>Quantitative PCR</i> ; Ilościowa reakcja łańcuchowej polimerazy
RFLP	ang. <i>Restriction fragments length polymorphism</i> ; Test polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych
RNA	Kwas rybonukleinowy
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMA	ang. <i>Spinal muscular atrophy</i> ; Rdzeniowy zanik mięśni
SMARD1	Rdzeniowy zanik mięśni z niewydolnością oddechową typu I
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Białko SMN	ang. <i>Survival motor neuron protein</i> ; Białko przeżycia neuronów ruchowych
Gen SMN	Gen kodujący białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN1	Kopia telomerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych
SMN2	Kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TLV	ang. <i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> ; Szwedzka Agencja do spraw korzyści preparatów farmaceutycznych i dentystycznych
ULM	ang. <i>Upper Limb Module</i> ;

Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Skala do oceny funkcji kończyn górnych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) stosowanego w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [6].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) stanowią pacjenci z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*; SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q);

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi dooportunowe podanie nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) dodanego do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care*; BSC);

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu) stanowi placebo w połączeniu z BSC;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*; OS); czas do zgonu lub konieczności zastosowania ciągłego wspomaganie oddychania; zmiana oceny funkcji motorycznych w rozszerzonej skali Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*; HFMS), zmiana

oceny funkcji motorycznych kończyn górnych w skali do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Upper Limb Module*; ULM); czas do wystąpienia klinicznych objawów rdzeniowego zaniku mięśni (w przypadku pacjentów z SMA stwierdzonym przed wystąpieniem objawów klinicznych); odsetek pacjentów nie wymagających ciągłego wspomaganie oddychania, zmiana oceny funkcji motorycznych w skali do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowanej przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; CHOP-INTEND), zmiana oceny neurologicznej niemowląt w skali Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination*; HINE); osiągnięte etapy rozwoju ruchowego wg. skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO); jakość życia (ang. *quality of life*; QoL); roczny wskaźnik hospitalizacji; roczny wskaźnik poważnych zdarzeń oddechowych; czas przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania; ocena sprawności kończyn dolnych w teście 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*; 6MWT); ocena parametrów związanych ze wzrostem; wartość złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (ang. *compound muscle action potential*; CMAP); liczba czynnych jednostek motorycznych w mięśniu (ang. *motor unit number estimation*; MUNE) oraz profil bezpieczeństwa: występowanie poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań/zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia, wystąpienie reakcji związanych z podaniem dooportunym.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Rdzeniowy zanik mięśni jest nieuleczalną chorobą nerwowo-mięśniową o podłożu genetycznym, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną choroby jest mutacja w genie *SMN1*. Białkowy produkt genu *SMN1* czyli białko SMN niezbędne do przeżycia neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron protein*), odpowiedzialne jest za prawidłowe funkcjonowanie neuronów ruchowych i przesyłanie impulsów z rdzenia kręgowego do mięśni szkieletowych. W wyniku mutacji powodującej niedobór białka SMN dochodzi do degeneracji motoneuronów

(neuronów ruchowych) rogów przednich rdzenia kręgowego, osłabienia siły mięśni szkieletowych, postępującego niedowładu i zaniku mięśni [41]. Około 95% przypadków SMA jest spowodowanych homozygotyczną delecją w obrębie genu *SMN1*, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 5. U ludzi na każdym allelu występują dwie formy genu *SMN*: kopia telomerowa (*SMN1*), oraz kopia centromerowa (*SMN2*). W wyniku transkrypcji genu *SMN1* powstaje transkrypt, który koduje w pełni funkcjonalne białko SMN. Produktem genu *SMN2* jest mniej stabilne białko SMN, które ulega szybkiej degradacji [41], [16]. Pacjenci dotknięci SMA nie posiadają funkcjonalnego genu *SMN1*, stąd są zależni od genu *SMN2*, którego transkrypty nie zapewniają wytworzenia odpowiedniej ilości pełnowartościowego białka SMN [41]. Wykazano, że im większa liczba kopii genu *SMN2* występuje u pacjenta, tym łagodniejszy przebieg SMA [41].

W zależności od okresu życia, w którym wystąpią pierwsze objawy choroby oraz od osiągniętych przez pacjenta etapów (tzw. kamieni milowych) rozwoju ruchowego, wyróżnia się trzy podstawowe kliniczne typy rdzeniowego zaniku mięśni: typ I (wczesno-niemowlęcy), typ II i typ III (o późniejszym początku). Dodatkowo, w niektórych opracowaniach wyróżnia się typ 0 (prenatalny) i typ IV (wieku dorosłego). Wykazano, że największy spadek ilościowy proteiny SMN występuje w postaci 0 i I, a najmniejszy w postaci III i IV SMA. [24], [41], [66].

Przebieg kliniczny rdzeniowego zaniku mięśni jest bardzo zróżnicowany i uzależniony od typu choroby. Do charakterystycznych objawów SMA należą: symetryczne osłabienie mięśni szkieletowych, bardziej proksymalne niż dystalne; osłabienie siły mięśniowej - większe w przypadku kończyn dolnych niż górnych; brak lub bardzo słabe odruchy ścięgniste; niewydolność oddechowa z powodu znacznego osłabienia i postępującego zaniku mięśni oddechowych, oddychanie torem brzuszny; trudności w połykaniu, drgania (fascykulacje języka); u niemowląt obserwuje się wiotkość, cichy płacz, problemy z trzymaniem głowy, problemy ze ssaniem oraz upośledzone osiągnięcie poszczególnych etapów rozwoju ruchowego [66], [68]. Najgorsze rokowanie dotyczy SMA typu 0, w którym śmierć dziecka następuje poniżej 6. miesiąca życia. W przypadku pacjentów SMA typu IV,

długość życia chorych jest porównywalna ze zdrową populacją [68].

Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni waha w granicach 5,1-16,6 przypadków na 100 000 żywych urodzeń w ciągu roku na świecie [39], a w Polsce według danych z 2010 roku wynosi 10,3 przypadków na 100 000 żywych urodzeń [38]. Szacunkowa chorobowość punktowa SMA wynosi 1,31-1,87 przypadków na 100 000 osób [39] i na tej podstawie analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować **do grona chorób rzadkich**.

Do czasu dopuszczenia do obrotu w USA i Unii Europejskiej nusinersenu nie było znane leczenie przyczynowe ani zmniejszające postęp SMA, stąd dotychczas ogólnym celem leczenia rdzeniowego zaniku mięśni było poprawienie komfortu życia pacjenta. Opieka nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni powinna być wielokierunkowa i dostosowana do stanu funkcjonalnego chorego. Leczeniem powinien kierować neurolog, a chory powinien się znajdować pod opieką interdyscyplinarnego zespołu w tym m.in. następujących specjalistów: pulmonologa – w celu monitorowania funkcji oddechowych; fizjoterapeuty, rehabilitanta i ortopedy – w celu zapobiegania skrzywieniom (skoliozie) i innym wadom kręgosłupa czy kończyn oraz przykurczom, a także wydłużenia czasu samodzielnego chodzenia; gastroenterologa w celu dobrania odpowiedniego sposobu żywienia, dietetyka - aby zapobiegać przekarmieniu bądź niedożywieniu [41], [66], [68].

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie nusinersenu w formie roztworu do wstrzykiwań dooponowych (dokanałowych) (produkt leczniczy Spinraza®). Spinraza® jest antysensownym oligonukleotydem dedykowanym leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni spowodowanego przez mutację na chromosomie 5q, która prowadzi do niedoboru białka SMN. Działanie nusinersenu polega na modyfikacji splicingu (składania) genu *SMN2*, tak aby przejął funkcję uszkodzonego genu *SMN1*. Dzięki temu w neuronach może powstawać zwiększona ilość pełnowartościowego białka SMN [22].

Oceniany produkt leczniczy Spinraza® otrzymał 2 kwietnia 2012 roku desygnację Komitetu do spraw Leków Sierocych (COMP) w terapii

genetycznie potwierdzonego SMA (EU/3/12/976)

[106]. Spinraza® otrzymała również pozytywną opinię Komitetu do Spraw Wyrobów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji do Spraw Leków (EMA) w dniu 21 kwietnia 2017 roku [107], a w dniu 30 maja 2017 roku decyzję dopuszczającą do obrotu na terenie Unii Europejskiej (C(2017)3851) [110]. Należy również zaznaczyć, że w 2016 roku produkt leczniczy Spinraza® otrzymał status leku sierocego również w Stanach Zjednoczonych [73] oraz został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych przez Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA) w dniu 23 grudnia 2016 roku w ramach przyspieszonej, trwającej 3 miesiące procedury [111]. Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, **produkt leczniczy Spinraza®, mający status leku sierocego można zaklasyfikować jako lek mający szczególne znaczenie dla systemu ochrony zdrowia.** Oszacowano, że liczba osób, które kwalifikowałyby się do leczenia produktem Spinraza® w Polsce w 2017 roku wynosi od 337 do 719 osób [TREAT-NMD 2015], [50]. **Z uwagi na to, że przewidywana liczba pacjentów cierpiących z powodu SMA w Polsce wynosi poniżej 750 osób, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich [105].**

Odnalezione nieliczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na rdzeniowy zanik mięśni **nie wymieniają żadnego leku do leczenia przyczynowego lub modyfikującego przebieg choroby.** Zalecane postępowanie terapeutyczne ma jedynie charakter objawowy i nie leczy przyczyn leżących u podstaw choroby. U pacjentów z SMA wskazane jest wdrożenie wielokierunkowej opieki uzależnionej od stanu chorego (chorzy leżący, siedzący, chodzący) koordynowanej przez neurologa dziecięcego lub neurologa. W cięższych postaciach SMA, ze względu na znaczne osłabienie mięśni oddechowych, niezbędna jest opieka pulmonologa: regularne monitorowanie funkcji oddechowych, między innymi poprzez badania pulsoksymetrii i wymiany gazowej oraz badania spirometryczne, jak też ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu (nieinwazyjnego lub inwazyjnego). Zalecane jest dostosowanie diety do trybu życia pacjenta, a w razie potrzeby wprowadzenie karmienia dojelitowego. Opieka ortopedy oraz ortotyka ma

za zadanie zapobieganie wadom kręgosłupa oraz kończyn, które często wymagają korekcji chirurgicznej. Odpowiednio prowadzona fizjoterapia i rehabilitacja mają na celu zachowanie siły mięśni, szczególnie tych najbardziej narażonych na osłabienie w SMA, oraz pełnego zakresu ruchów we wszystkich stawach [23], [66], [68].

Obecnie w Polsce nie funkcjonuje program lekowy dotyczący leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, a ze środków publicznych nie jest finansowany żaden lek modyfikujący przebieg choroby [4]. **Z uwagi na brak innych metod leczenia modyfikującego przebieg choroby, wnioskowana interwencja (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) jest przełomem terapeutycznym w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni i nie ma odpowiednika w istniejącej praktyce klinicznej.** Podmiot odpowiedzialny ubiegając się o finansowanie nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) przedstawił propozycję nowego programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [6]. Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego jest rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym, więc populacja docelowa jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Lekowego Spinraza® [5]. Z uwagi na brak alternatywnej terapii przyczynowej, za odpowiedni komparator do porównania z nusinersenem (produkt leczniczy Spinraza®) dodanym do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni uznano placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Do chwili obecnej (czerwiec 2017 roku) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza®, stosowanego w analizowanym wskazaniu [3].

Światowe agencje oceny technologii medycznych: walijska (AWMSG), kanadyjska (CADTH), francuska (HAS), australijska (PBAC), szwedzka (SBU), brytyjska (NICE), szkocka (SMC), szwedzka (TLV) oraz niemiecka (IQWiG) nie oceniały do tej pory (czerwiec 2017) zasadności finansowania ze środków publicznych nusinersenu stosowanego w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem

mięśni. Wynika to z faktu, że nusinersen (produkt leczniczy Spinraza®) został niedawno dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (30 maja 2017 roku).

Preparat nusinersen jest podawany w Polsce pacjentom z SMA typu I w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku „*Expanded Access Program*”, w procedurze spełniającej wymogi badania klinicznego, po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej oraz Ministra Zdrowia. W chwili zakończenia tego opracowania do programu EAP planowano włączyć 30 pacjentów z 3 ośrodków: Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach oraz Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku [15].

WNIOSKI REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH PROBLEMU DECYZYJNEGO	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW ANALIZY
---	------------------	-----------------------------

Obecnie produkt leczniczy Spinraza® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4].

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie nusinersenu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [6].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej technologii dotyczą leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q [5]. Założono, że produkt leczniczy Spinraza® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [118]). Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Spinraza® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu. Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie leku sierociego, będącego jedyną opcją terapeutyczną wskazaną do stosowania wśród chorych z analizowanej populacji.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [118] założono, że wnioskowana technologia, stosowana

w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni, będzie dostępna dla pacjenta bezpłatnie.

W opracowaniu uwzględniono zarejestrowany schemat podawania wnioskowanej technologii uwzględniający 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0., 14., 28. i 63.) i następnie podanie dawki co 4 miesiące na etapie podtrzymania [5]. Liczba podań Spinrazy® wynosi więc 6 w 1. roku terapii; 3 rocznie w kolejnych latach [5].

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [118], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) w leczeniu pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny Programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [6].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (nusinersen - produkt leczniczy Spinraza®) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących nusinersenu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*; SMA) jest grupą chorób związanych z degeneracją komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego (motoneuronów), prowadzącą w konsekwencji do postępującego niedowładu i zaniku mięśni [68].

Wystąpienie rdzeniowego zaniku mięśni w 95% przypadków związane jest z delecją 7 eksonu telomerowej kopii genu *SMN*, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 5, w regionie 1, prążku 3 (5q13). Wynikiem delecji jest niedobór białka SMN (ang. *survival motor neuron*) niezbędnego do przeżycia neuronów ruchowych i odgrywającego istotną rolę w metabolizmie kwasu rybonukleinowego (RNA), dojrzewaniu połączenia nerwowo-mięśniowego, a także odpowiedzialnego za komunikację pomiędzy rdzeniem kręgowym, a grupami mięśni. W wyniku niedoboru białka SMN dochodzi od zwyrodnienia i utraty neuronów ruchowych rdzenia kręgowego, zaburzeń w przesyłaniu impulsów z motoneuronów rdzenia do mięśni, co prowadzi do postępującego niedowładu i zaniku mięśni w wyniku ich odnerwienia [29], [37], [68].

Charakterystyczną cechą tej jednostki chorobowej jest symetryczne, bardziej proksymalne niż dystalne osłabienie mięśni. Silniejsze osłabienie mięśni obserwowane jest w kończynach dolnych niż górnych. U chorych nie występują odruchy ścięgna białego bądź są bardzo słabe. Rdzeniowy zanik mięśni należy, zaraz po mukowiscydozie, do najczęstszych chorób o podłożu genetycznym prowadzących do zgonu w wieku dziecięcym. Choroba ta dziedziczona jest w sposób autosomalny, recesywny. Szacuje się, że częstość występowania rdzeniowego zaniku mięśni wynosi 5,1-16,6 przypadków na 100 tysięcy żywych urodzeń [39], natomiast częstość nosicielstwa zmutowanego genu waha się od 1 na 40 do 1 na 60 osób [16], [17], [38], [43].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) uwzględnia rdzeniowy zanik mięśni pod kodem ICD-10 G12.0 oraz G12.1 [13]. Klasyfikację zaniku mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespołów pokrewnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Klasyfikacja zaniku mięśni pochodzenia nerwowego i zespołów pokrewnych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13].

Kod	Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne (G12)
G12.0	Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, dziecięcy, typu I (Werdniga-Hoffmana)
G12.1	Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego
G12.2	Stwardnienie zanikowe boczne
G12.8	Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, nie określony

Kliniczny obraz rdzeniowego zaniku mięśni charakteryzuje się zarówno zróżnicowanym wiekiem, w którym ujawnia się choroba jak i szerokim spektrum nasilenia objawów. W zależności od okresu życia chorego, w którym wystąpią pierwsze objawy oraz od osiągniętych przez niego etapów rozwoju ruchowego, wyróżnia się trzy podstawowe kliniczne typy rdzeniowego zaniku mięśni: typ I (wczesno-niemowlęcy), typ II i typ III (o późniejszym początku). Dodatkowo, w niektórych opracowaniach wyróżnia się typ 0 (prenatalny) i typ IV (wieku dorosłego) [24], [41], [66]. Niektórzy pacjenci mogą doświadczać objawów choroby z pogranicza poszczególnych typów [66].

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna rdzeniowego zaniku mięśni [24], [41], [66], [68].

Typ SMA	Wiek zachorowania	Rozwój ruchowy (osiągnięta funkcja)	Wiek naturalnej śmierci	Typowe objawy
Typ 0 (prenatalny)	prenatalny	Brak	<6 miesięcy	Od urodzenia silne przykurcze stawów, osłabienie i brak napięcia mięśni, wystąpienie niewydolności oddechowej w momencie urodzenia lub krótko po urodzeniu
Typ I (wczesno-niemowlęcy)	0-6 miesięcy	Nigdy nie siada	<2 lat	Ogólne osłabienie i wiotkość, brak unoszenia głowy, słaby kaszel i płacz, trudności w połykaniu i odkształcaniu, wczesna śmierć najczęściej z powodu niewydolności oddechowej i zapalenia płuc spowodowanego zachłyśnięciem
Typ II (o późniejszym początku)	7-18 miesięcy	Nigdy nie wstaje	>2 lat	Opóźnione funkcje motoryczne, słaby przyrost masy ciała, słaby kaszel, drżenie rąk, przykurcze w stawach i skolioza
Typ III (o późniejszym początku)	>18 miesięcy	Wstaje i chodzi	Dorosły	Oslabienie mięśni różnego stopnia, skurcze, przeciążenia stawów, utrata zdolności chodzenia na pewnym etapie
Typ IV (wieku dorosłego)	Druga lub trzecia dekada życia	Chodzi w wieku dorosłym	Dorosły	Oslabienie mięśni różnego stopnia, często nieznaczne upośledzenie chodzenia

Rdzeniowy zanik mięśni typu 0

Rdzeniowy zanik mięśni typu 0 (prenatalny) jest najcięższą postacią SMA. Objawy choroby pojawiają się u niemowlęcia zaraz po urodzeniu i przyczyniają się do śmierci z powodu ostrej niewydolności oddechowej, zazwyczaj przed ukończeniem 6. miesiąca życia [25]. Z uwagi na to, że prenatalny typ

SMA nie zawsze jest wyróżniany jako oddzielny typ, brak jest wiarygodnych danych dotyczących udziału dzieci dotkniętych tym schorzeniem w ogólnej populacji pacjentów z SMA.

Rdzeniowy zanik mięśni typu I

Rdzeniowy zanik mięśni typu I, zwany też chorobą Werdinga-Hoffmanna, jest najbardziej znaną formą SMA, charakteryzującą się wczesnym wystąpieniem patologicznych objawów oraz agresywnym przebiegiem [43]. W zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów wyodrębnia się postać SMA Ia (początek przed 2. tygodniem życia), postać Ib (początek objawów między 2. tygodniem a 3. miesiącem życia) oraz postać Ic (objawy między 3. a 6. miesiącem życia) [109]. U niemowląt dotkniętych SMA typu I obserwuje się uogólnioną wiotkość mięśniową, nasiloną bardziej proksymalnie niż dystalnie, z całkowitym zniesieniem (arefleksją) odruchów ścięgnistych. W kolejnych tygodniach życia szybki postęp choroby powoduje, że dziecko nie unosi samodzielnie głowy, nie siada, uniesione zwisa, leży z nogami zgiętymi w kolanach i zrotowanymi na zewnątrz w stawach biodrowych [24], [43], [49]. Widoczne są problemy z ssaniem, krzyk niemowlęcia jest początkowo słaby, a w wyniku postępu choroby staje się bezgłośny. Ponadto przez cały okres choroby u dziecka obserwuje się drżenie pęczkowe (fascykulacje) języka oraz rytmiczne drżenia palców [43], [49]. Osłabienie mięśni międzyżebrowych prowadzi do deformacji klatki piersiowej, określanej mianem „klatki piersiowej dzwonowatej” [24]. W dalszym przebiegu SMA typu I ulegają porażeniu mięśnie oddechowe, co skutkuje niewydolnością oddechową, prowadzącą do śmierci zazwyczaj przed ukończeniem 2. roku życia [24], [43], [49]. Szacuje się, że dzieci dotknięte SMA typu I stanowią na świecie od ok. 8% [21], [50] do 68% [114] populacji żyjących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, natomiast zapadalność na SMA typu I wynosi od ok. 42% [17] do 69% [38].

Rdzeniowy zanik mięśni typu II

Kliniczne objawy rdzeniowego zaniku mięśni typu II (zwanego także chorobą Dubowitza) pojawiają się w okresie niemowlęctwa, jednakże dynamika ich narastania jest mniejsza, aniżeli w SMA typu II. Dzieci dotknięte tą chorobą rodzą się pozornie zdrowe, a pierwsze objawy choroby ujawniają się zazwyczaj >6 miesiąca życia [43]. Pacjenci są w stanie samodzielnie siedzieć, jednakże w miarę postępu choroby tracą tę umiejętność i nigdy nie są w stanie chodzić bez wspomaganie [24], [49]. SMA typu II przejawia się postępującym osłabieniem kończyn, które jest silniejsze w przypadku nóg niż rąk. W czasie badania fizykalnego stwierdza się osłabione napięcie mięśniowe i arefleksję. Chorzy z rdzeniowym zanikiem mięśni typu II doświadczają wielu komplikacji ortopedycznych związanych z nieprawidłowym rozwojem kości, stawów i osłabieniem mięśni, obejmujących między innymi postępującą skoliozę, zeszytywnienie stawów czy żuchwy. Skolioza w połączeniu z osłabieniem mięśni międzyżebrowych może powodować znaczne zmniejszenie czynnościowej pojemności płuc. U pacjentów dotkniętych SMA typu II zdolności poznawcze pozostają w normie [41]. Szacuje się, że dzieci dotknięte SMA typu II stanowią na świecie od ok. 27% [114] do 44% [50] populacji żyjących

pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, natomiast zapadalność na SMA typu II wynosi od ok. 12% [38] do 25% [17].

Rdzeniowy zanik mięśni typu III

W rdzeniowym zaniku mięśni typu III, zwanym też chorobą Kugelberga-Welander, objawy pojawiają się u dziecka zazwyczaj po ukończeniu 18 miesięcy życia. Ze względu na zmienność przebiegu SMA typu III podzielono na dwie podgrupy: SMA IIIa, w której objawy pojawiają się przez 3. rokiem życia i SMA IIIb, z początkiem zachorowania po 3. roku życia [109]. Osoby dotknięte SMA typu III są w stanie poruszać się samodzielnie, jednakże ich rozwój ruchowy jest opóźniony [43]. Osłabienie nóg może prowadzić w pewnym momencie do konieczności korzystania przez chorego z wózka inwalidzkiego [41]. Osłabienie mięśni oddechowych występuje w niewielkim stopniu lub w ogóle, a ryzyko wystąpienia skoliozy w tej grupie pacjentów jest mniejsze, niż w przypadku SMA typu II. Rozwój intelektualny pozostaje w normie [41]. Szacuje się, że dzieci dotknięte SMA typu III stanowią na świecie od ok. 5% [114] do 56% [21] populacji żyjących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, natomiast zapadalność na SMA typu III wynosi od ok. 19% [38] do 33% [17].

Rdzeniowy zanik mięśni typu IV

Rdzeniowy zanik mięśni typu IV nie zawsze jest wyróżniany w klasyfikacji klinicznej; odnosi się do postaci SMA, której objawy występują dopiero w wieku dorosłym tj. w II-III dekadzie życia [66]. Szacuje się, że osoby dotknięte SMA typu IV stanowią <5% populacji żyjących pacjentów dotkniętych rdzeniowym zanikiem mięśni [41].

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) stanowią pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5, a więc reprezentujący wszystkie typy genetycznie potwierdzonego SMA [5].

Populacja pacjentów uwzględniona w niniejszej analizie będzie w pełni odpowiadała zarejestrowanemu wskazaniu w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® (nusinersen) jak również populacji uwzględnionej w ramach Programu lekowego „leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny [6].

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego Programu Lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” oraz kryteria zakończenia udziału w programie [6].

Kryteria kwalifikacji
Do leczenia substancją czynną nusinersen kwalifikowani będą pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonym badaniem genetycznym
Określenie czasu leczenia w programie
<p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po 14 pełnych miesiącach terapii od momentu podania pierwszej dawki, nusinersenu a następnie po każdych 12 miesiącach.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię nusinersenem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta nusinersenem zależy od decyzji lekarza.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia nusinersenem, uzasadniający przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) pogorszenie w zakresie skal CHOP-INTEND, HINE lub HFMSE (w zależności od wieku pacjenta) poniżej poziomu przed włączeniem leczenia lub w stosunku do ostatniej oceny rocznej, gdy w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące utrzymuje się pogorszenie w ww. skalach poniżej poziomu sprzed włączenia do terapii lub ostatniej oceny rocznej;</p> <p>2) wystąpienie przeciwwskazań w trakcie trwania terapii.</p>
Kryteria wyłączenia z programu
<p>1) Zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokanałowe leku;</p> <p>2) drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego.</p>
Przeciwwskazania do stosowania nusinersenu
<p>Przeciwwskazania bezwzględne:</p> <p>1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego;</p> <p>3) ciąża.</p> <p>Przeciwwskazania względne - nie zaleca się stosowania nusinersenu:</p> <p>1) u pacjentek w ciąży lub w okresie karmienia piersią</p> <p>2) u pacjentów ze znaczną skoliozą uniemożliwiająca podanie dokanałowe leku.</p>

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą o podłożu genetycznym [43]. Około 95%-96% przypadków SMA jest spowodowanych homozygotyczną delecją eksonu 7. i 8., lub 7., w obrębie genu *SMN1*, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 5q13 [41], [102]. U ludzi na każdym allelu występują dwie formy genu *SMN*: kopia telomerowa (*SMN1*), położona bliżej telomeru chromosomu oraz kopia centromerowa (*SMN2*) zlokalizowana bliżej centromeru chromosomu. W wyniku transkrypcji genu *SMN1* powstaje transkrypt mRNA o pełnej długości, który koduje funkcjonalne białko SMN (ang. *survival of motor neuron*). Gen *SMN2* jest bardzo podobny do genu *SMN1*, z wyjątkiem obecności substytucji cytozyny na tyminę w eksonowym wzmacniaczu składania (*splicing*), wynikiem której jest wykluczenie eksonu 7. w czasie transkrypcji. W rezultacie powstaje skrócone i mniej stabilne białko SMN, które ulega szybkiej degradacji. Wycinanie eksonu 7. z *SMN2*mRNA nie zawsze jest kompletne, stąd niewielka frakcja transkryptów mRNA (około 10-15%) pochodząca z genu *SMN2*, zawiera ekson 7, kodujący prawidłowe białko SMN [41], [16].

Pacjenci dotknięci SMA nie posiadają funkcjonalnego genu *SMN1*, stąd są zależni od genu *SMN2*, który wytwarza niewystarczającą ilość białka SMN. Funkcja proteiny SMN nie jest dokładnie poznana, jednakże wiadomo, że jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania motoneuronów [41]. Na przebieg i nasilenie SMA ma również wpływ ilość kopii genu *SMN2*, których liczba u ludzi waha się

od 1 do 8. Przeprowadzone w ostatnich latach analizy genotypowe/fenotypowe potwierdziły dodatnią korelację pomiędzy liczbą kopii genu *SMN2*, a łagodniejszym nasileniem objawów choroby. Im niższy poziom białka SMN, tym większe nasilenie objawów rdzeniowego zaniku mięśni [41]. Badania wykazały, że w najcięższej postaci prenatalnej SMA (typ 0) występuje zaledwie 1 kopia genu *SMN2*, w SMA typu I chorzy posiadają najczęściej 2 kopie genu *SMN2*, SMA typu II – 3 kopie genu *SMN2*, SMA typu III najczęściej 3-4 kopie genu *SMN2*, natomiast w łagodniejszej postaci SMA typu IV, liczba kopii genu *SMN2* wynosi od 4 do 8 [41] (Tabela 4). Jednakże, należy mieć na uwadze, że typologia rdzeniowego zaniku mięśni jest określana wyłącznie na podstawie czasu wystąpienia pierwszych objawów i osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego [68].

Tabela 4. Korelacja liczby kopii genu *SMN2* z fenotypem rdzeniowego zaniku mięśni [41], [102].

Typ SMA	Średnia liczba kopii genu <i>SMN2</i> [41]	Możliwa liczba kopii genu <i>SMN2</i> [102]
Typ 0 (prenatalny)	1	1
Typ I (wczesno-niemowlęcy)	2	1, 2*, 3
Typ II (o późniejszym początku)	3	2, 3*, 4
Typ III (o późniejszym początku)	3-4	3*, 4*, 5
Typ IV (wieku dorosłego)	4-8	4*, 5*

*Najczęstsza liczba kopii genu *SMN2*.

Mutacja w genie *SMN1*, będąca przyczyną rdzeniowego zaniku mięśni dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że choroba ujawnia się w układzie homozygotycznym, czyli w przypadku gdy dziecko otrzyma od obojga rodziców wadliwy gen *SMN1*. W przypadku odziedziczenia jednej nieprawidłowej kopii i jednej prawidłowej kopii genu *SMN1*, dziecko będzie zdrowym nosicielem, ponieważ obecność funkcjonalnego genu równoważy obecność zmienionej kopii. Do rzadkości należą mutacje spontaniczne genu *SMN1*. Mechanizm dziedziczenia SMA jest niezależny od płci, co oznacza, że w jednakowym stopniu dotyka kobiety jak i mężczyzn [14]. Do rzadkości (ok. 5%) należą przypadki ujawnienia się SMA u złożonych heterozygot, u których na jednym allelu występuje delecja genu *SMN1*, a na drugim allelu – subtelna mutacja [112].

W momencie gdy obydwój rodzice są nosicielami wadliwego genu *SMN1* szansa na urodzenie się dziecka z SMA wynosi 25%, dziecka będącego bezobjawowym nosicielem mutacji 50%, natomiast dziecka zdrowego – 25%. W przypadku gdy jedno z rodziców jest zdrowe, a drugie jest nosicielem zmutowanego genu istnieje 50% ryzyko, że wadliwy gen zostanie przekazany potomstwu, które będzie bezobjawowym nosicielem [14].

W przypadku wystąpienia przypadków SMA w rodzinie, zalecane jest wykonanie testu na nosicielstwo SMA u płodu. Wykonanie badań prenatalnych pod kątem nosicielstwa wadliwych genów u płodu pozwala na wczesne wykrycie choroby, jeszcze przed wystąpieniem pełnych objawów (SMA wykryte presymptomatycznie).

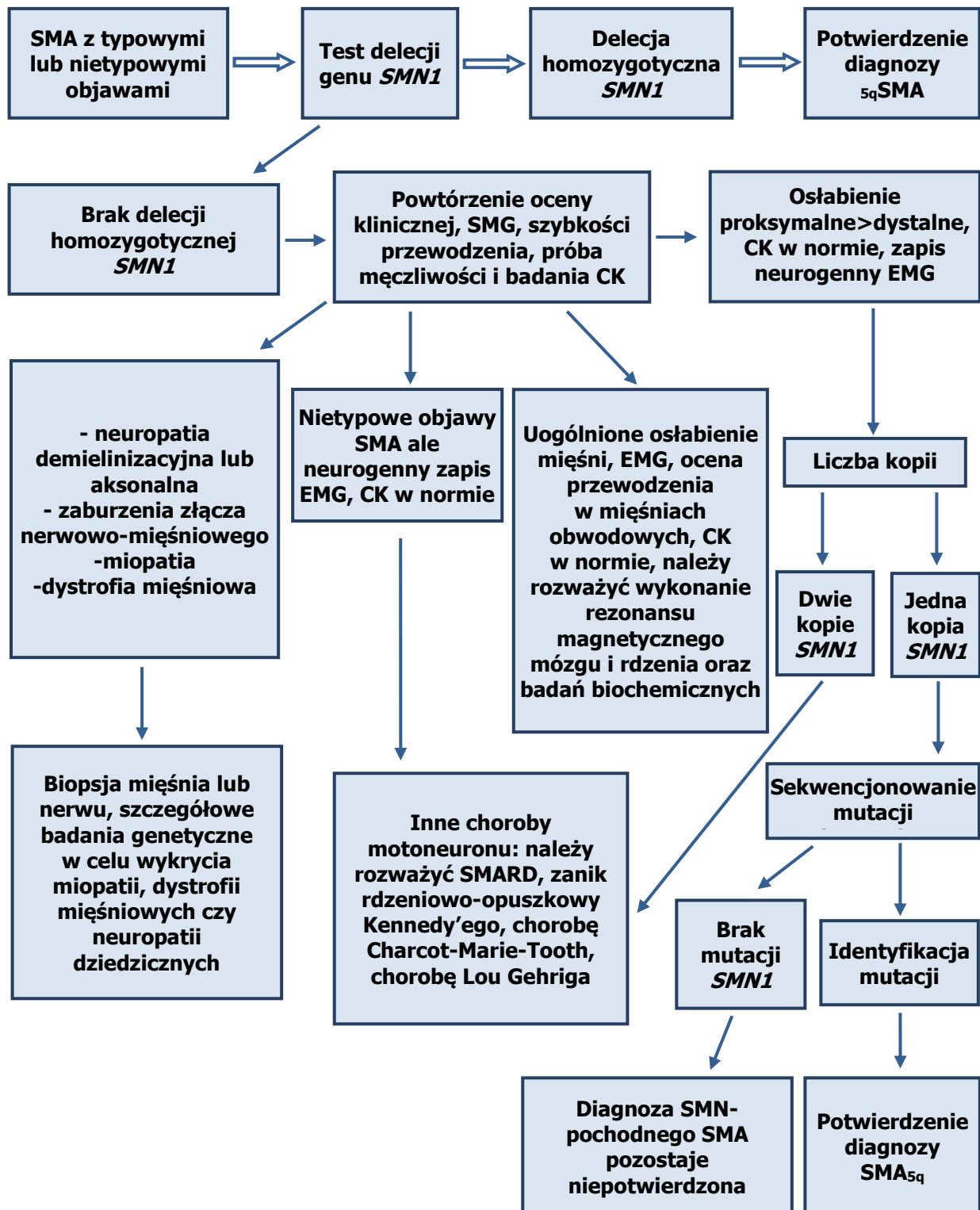
2.3. ROZPOZNANIE RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

W przypadku podejrzenia rdzeniowego zaniku mięśni lekarz neurolog dziecięcy lub neurolog powinien zebrać dokładny wywiad od pacjenta bądź jego rodziców, a także wykonać pełne badanie neurologiczne. Do charakterystycznych objawów SMA należą:

- symetryczne osłabienie mięśni szkieletowych, bardziej proksymalne niż dystalne;
- osłabienie siły mięśniowej, większe w przypadku kończyn dolnych niż górnych;
- brak lub bardzo słabe odruchy ścięgnowe;
- niewydolność oddechowa z powodu znacznego osłabienia i zaniku mięśni oddechowych, oddychanie torem brzuszny;
- trudności w połykaniu,
- drgania (fascykulacje języka);
- u niemowląt: wiotkość, cichy płacz, problemy z trzymaniem głowy, problemy z ssaniem [66], [68].

Nasilenie objawów jest skorelowane z wiekiem i czasem od wystąpienia pierwszych objawów SMA.

W przypadku podejrzenia rdzeniowego zaniku mięśni, wytyczne międzynarodowe zalecają stosowanie algorytmu diagnostycznego zaprezentowanego poniżej [66], [68].



Rycina. 1. Algorytm diagnostyki rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) oraz innych schorzeń nerwowo-mięśniowych. EMG – elektromiografia; CK – kinaza kreatynowa; SMARD – rdzeniowy zanik mięśni z niewydolnością oddechową [66], [68].

Pierwszym testem diagnostycznym u pacjenta, u którego istnieje podejrzenie SMA jest test na obecność homozygotycznej delekcji genu *SMN1*. Brak eksonu 7 w genie *SMN1* (z lub bez delekcji eksonu 8) potwierdza diagnozę SMA (5qSMA). Testy genetyczne stosowane na tym etapie diagnostyki charakteryzują się 95% czułością i blisko 100% specyficznością [24], [66]. W przypadku negatywnego wyniku testu na obecność homozygotycznej delekcji genu *SMN1*, zalecane jest przeprowadzenie badań laboratoryjnych - oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej (CK) oraz testów elektrofizjologicznych, takich jak elektromiografia (EMG), próby męczliwości czy badanie szybkości przewodnictwa nerwowego (elektroencefalografia, ENG). W sytuacji, gdy wynik testu EMG wskazuje na chorobę motoneuronu przy prawidłowym poziomie kinazy kreatynowej, należy przeprowadzić kolejne badania genetyczne w celu określenia ilości kopii genu *SMN1*. Po stwierdzeniu u pacjenta pojedynczej kopii genu *SMN1*, niezbędne jest przeprowadzenie sekwencjonowania regionu kodującego allelu, który nie uległ delekcji, w celu identyfikacji mutacji punktowych innego rodzaju - insercji lub delekcji. Jednakże w przypadku około 1/3 pacjentów z typowymi objawami klinicznymi SMA i jedną kopią genu *SMN1* nie stwierdza się drugiej mutacji w rejonie kodującym *SMN1/SMN2*. Taka sytuacja występuje częściej u pacjentów z SMA typu III i może wynikać z obecności głębokich mutacji w obrębie intronów, do tej pory niezidentyfikowanych [24], [66], [68].

Stosowane testy genetyczne służące do wykrywania mutacji genu SMN:

- test polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (ang. *restriction fragments length polymorphism; RFLP*) – wykorzystuje analizę fragmentów DNA powstałych po trawieniu badanych genów enzymami restrykcyjnymi; powszechnie stosowany w diagnostyce klinicznej oraz prenatalnej, pozwala na wykrycie homozygotycznej delekcji eksonu 7 w genie *SMN1*;
- test MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) jest odmianą metody reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction; PCR*), która umożliwia wykrycie zmienionej liczby kopii w różnych sekwencjach nukleotydowych podczas jednej, prostej reakcji; metoda ta pozwala na wykrycie nosicielstwa heterozygotycznej delekcji w obrębie genu *SMN1* oraz na określenie liczby kopii genu *SMN2*;
- ilościowa reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. *quantitative PCR; qPCR*) – celem badania jest ilościowa ocena produktu reakcji PCR osoby badanej i osoby zdrowej (nie będącej nosicielem). Dwukrotne zmniejszenie ilości kopii genu *SMN1* osoby badanej w porównaniu z osobą zdrową jest równoznaczne ze stwierdzeniem układu heterozygotycznego z delekcją na jednym z alleli, a więc ze stanem nosicielstwa;
- sekwencjonowanie DNA – pozwala na wykrycie mutacji punktowych występujących w obrębie genu *SMN1* [56].

Badanie elektromiograficzne (EMG) ma bardzo duże znaczenie w diagnostyce SMA – potwierdza neurogeny charakter uszkodzenia motoneuronu, a także pozwala wykrywać tzw. cechy rdzeniowe. Do najważniejszych cech zapisu EMG u pacjentów z SMA należą: wysoka amplituda uboższego zapisu

wysiłkowego i pojedynczego potencjału, wydłużenie potencjałów i wzrost obszaru jednostki ruchowej. Cechy te charakteryzują głównie zapisy SMA typu II i III. W SMA typu I, oprócz dużych potencjałów, spotyka się także małe; specyficzne jest występowanie w spoczynku rytmicznych wyładowań jednostki ruchowej o częstotliwości 5–15 Hz. Wyładowania te utrzymują się w czasie snu poza fazą REM, a ich intensywność jest proporcjonalna do nasilenia choroby. Poza ciężkimi postaciami SMA typu I szybkość przewodzenia w nerwach obwodowych jest prawidłowa [29]. Z kolei elektroneurografia (ENG) polega na stymulacji badanych nerwów prądem o bardzo małym natężeniu, częstotliwości i krótkim czasie trwania, a następnie na pomiarze szybkości przewodzenia bodźca elektrycznego przez te nerwy. Służą do tego elektrody umieszczone na powierzchni skóry badanego [60].

Enzymami świadczącymi o uszkodzeniu komórki mięśniowej są aminotransferazy oraz frakcja mięśniowa kinazy kreatynowej. W postaci SMA typu I aktywność tych enzymów jest prawidłowa, w SMA typu II, a szczególnie w SMA typu III, jest znacznie podwyższona (może nawet 10-krotnie przewyższać normę) i narasta wraz z czasem trwania choroby [29].

W przypadku wykrycia u pacjenta dwóch kopii *SMN1*, diagnoza SMA związana z mutacjami genu *SMN1* jest praktycznie wykluczona i w diagnostyce należy brać pod uwagę inne schorzenia motoneuronu, takie jak rdzeniowy zanik mięśni z niewydolnością oddechową typu I (SMARD1), zanik rdzeniowo-opuszkowy Kennedy’ego (rdzeniowy zanik mięśni związany z chromosomem X), dystalny SMA czy młodzieńcze stwardnienie zanikowe boczne (choroba Lou Gehriga) [24], [66].

W ramach rozpoznania różnicowego u dzieci z osłabieniem i obniżonym napięciem mięśniowym należy brać pod uwagę przede wszystkim:

- wrodzone miopatie z charakterystycznymi cechami strukturalnymi lub ultrastrukturalnymi widocznymi w biopsji mięśnia, dystrofie miotoniczne;
- wrodzone zespoły miasteniczne;
- miopatie metaboliczne;
- wrodzone schorzenia motoneuronu i nerwu obwodowego (wrodzona neuropatia hipomielinizacyjna);
- zespół Pradera-Williego;
- ostrą encefalopatię niedotlenieniowo-niedokrwinną;
- sepsę noworodkową;
- inne dyskinezy lub zaburzenia metaboliczne [24].

Należy również wziąć pod uwagę inne dziedziczne zaburzenia motoneuronów manifestujące się słabością mięśni, a niezwiązane z mutacją w obrębie *SMN* [Tabela 5].

Tabela 5. Zestawienie innych form zaniku mięśni pochodzenia rdzeniowego, niezwiązanych z mutacją genu *SMN* [24].

Schorzenie	Sposób dziedziczenia/gen	Objawy kliniczne
Rdzeniowy zanik mięśni łopatkowo-strzałkowy	Autosomalny dominujący 12q24.1-q24.31	Wrodzony brak mięśni, postępujący zanik i osłabienie mięśni łopatkowo-strzałkowych i krtani
Hipoplazja mostowo-mózdkowa z rdzeniowym zanikiem mięśni	Autosomalny recesywny	Wystąpienie hipoplazji mózdzku i mózgu między 0. a 6. miesiącem życia, brak jądra zębatego, utrata neuronów w jądrach podstawnych, atrofia korowa
Związany z chromosomem X dziecięcy rdzeniowy zanik mięśni z artrogrypozą	Związany z chromosomem X Xp11.3-q11.2	Ujawnia się w momencie narodzin lub w okresie niemowlęcym, przykurcze, śmierć przed ukończeniem 2. roku życia
Rdzeniowy zanik mięśni z niewydolnością oddechową typu I^a (SMARD1)	Autosomalne recesywne 11q13.2-q13.4 IGHMBP2	Ujawnia się w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia, porażenie mięśni przepony, przykurcze palców, stopy końsko-szpotawe

a) Przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni.

2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

Rdzeniowy zanik mięśni charakteryzuje się dużą zmiennością w przebiegu klinicznym. Obraz kliniczny, przebieg naturalny choroby, powikłania i rokowanie zależą od rozpoznanego typu rdzeniowego zaniku mięśni. Za najcięższą postać jest uważane SMA typu 0, natomiast łagodniejsze objawy charakteryzuje SMA typu IV.

Rdzeniowy zanik mięśni typu 0

Rdzeniowy zanik mięśni typu 0 (prenatalny) jest bardzo rzadką i skrajnie ciężką postacią SMA [109]. Nie zawsze jest wyróżniany jako oddzielna postać SMA, stąd też niewiele jest danych literaturowych związanych z obrazem klinicznym i rokowaniem. Często już w czasie ciąży kobieta odczuwa słabsze niż normalne ruchy płodu [41]. Zaraz po urodzeniu u niemowlęcia obserwuje się postępującą słabość i obniżenie napięcia mięśni, brak odruchów głębokich u noworodka, porażenie obustronne nerwów twarzowych, przykurcze stawowe oraz stwierdza się ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Z powodu ostrej niewydolności oddechowej śmierć następuje zazwyczaj przed ukończeniem 6. miesiąca życia [25], [41], [67], [109].

Rdzeniowy zanik mięśni typu I

Pierwsze objawy rdzeniowego zaniku mięśni typu I (choroba Werdinga-Hoffmanna) pojawiają się u dziecka do 6. miesiąca życia [31]. W zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów w tej postaci wyodrębnia się postać SMA Ia (początek przed 2 tygodniem życia), postać Ib (początek objawów między 2 tygodniem a 3 miesiącem życia) oraz postać Ic (objawy między 3 a 6 miesiącem życia) [109]. Do charakterystycznych objawów SMA typu I zalicza się poważne osłabienie mięśni szkieletowych, bardziej proksymalne niż dystalne, brak odruchów, ułożenie nóg w „pozycji żaby”,

dzwonowatą klatkę piersiową, paradoksalne oddychanie bądź oddychanie torem przeponowym, drżenie pęczkowe języka i palców, cichy płacz, trudności w połykaniu [65], [68]. Dzieci z SMA typu I mają poważne trudności lub nie są w stanie osiągnąć poszczególnych etapów rozwoju motorycznego – nigdy nie chodzą, nie siedzą samodzielnie, nie przekręcają się na bok oraz mają problemy z unoszeniem głowy [68], [31]. Z uwagi na silne osłabienie mięśni, chorzy z SMA doświadczają licznych komplikacji ze strony układu oddechowego, pokarmowego czy kostnego, stanowiących zagrożenie dla życia. Najczęstszą przyczynę zgonów pacjentów z SMA typu I stanowią zaburzenia ze strony układu oddechowego, co wynika z porażenia mięśni oddechowych. Bez wspomagania oddychania lub z minimalnym wspomaganie oddechu, szansa przeżycia przez dziecko z SMA typu I powyżej 24 miesięcy jest bardzo niska i wynosi od 25% do 32% [35], [102]. Wraz z wprowadzeniem sztucznej wentylacji szanse na wydłużenie życia powyżej 24 miesięcy znacznie zwiększają się [52]. Na podstawie danych z międzynarodowego rejestru TREAT-NMD, spośród chorych z SMA, najwięcej osób z SMA typu I wymaga wspomagania oddychania metodami inwazyjnymi bądź nieinwazyjnymi [19]. Problemy przy karmieniu i połykaniu występują u większości pacjentów z SMA typu I, i obejmują wydłużony czas posiłku, zmęczenie podczas karmienia doustnego, krztuszenie się lub kaszel podczas czy po karmieniu. Trudności w połykaniu zwiększają ryzyko niedożywienia, wystąpienia refluksu żołądkowo-przełykowego, zachłystowego zapalenia płuc czy paraliżu strun głosowych w wyniku bezobjawowej aspiracji krtaniowej [66]. Z tego powodu u większości pacjentów z SMA typu I stosuje się dodatkowe wspomaganie odżywiania (gastrostomię czy sondę żołądkową) [26], [54]. Dane z międzynarodowego rejestru TREAT-NMD wskazują, że spośród osób z SMA wymagających karmienia przez przezskórną gastrostomię endoskopową lub sondę żołądkową, aż 83% stanowią pacjenci z SMA typu I [19]. Osłabienie mięśni w przebiegu SMA prowadzi do przykurczów, deformacji kręgosłupa, wzmożonego ryzyka wystąpienia bólu, osteopenii i złamań [66]. U dzieci z SMA typu I występują zaburzenia wzrostu i obniżenie masy ciała, pomimo odpowiedniego odżywiania [26], [54]. Rozwój funkcji poznawczych przebiega prawidłowo. Na poprawę rokowania u dzieci z SMA typu I ma wpływ właściwa opieka (wspomaganie oddychania, odżywiania, rehabilitacja, odpowiednie postępowanie ortopedyczne) a także wiek, w którym ujawniła się choroba – im późniejszy początek objawowego SMA tym mniej dramatyczne rokowanie [64].

Rdzeniowy zanik mięśni typu II

Objawy rdzeniowego zaniku mięśni typu II pojawiają się około 8-18. miesiąca życia. Pacjenci osiągają zdolność do samodzielnego siedzenia, ale nigdy nie chodzą [109]. Charakterystyczne jest osłabienie mięśni, bardziej nasilone w nogach niż w rękach, obniżone napięcie mięśniowe oraz arefleksja. Choroba ma charakter wieloletni, powoli postępujący. Z upływem czasu zaznacza się zanik mięśni, a z powodu unieruchomienia wcześniej i szybko rozwijają się przykurcze stawowe, związane z przyjętą pozycją siedzącą: w stawach biodrowych, kolanowych oraz przykurcze ścięgien Achillesa [109]. Ponadto dzieci z SMA typu II doświadczają zeszywnienia zuchwy, drżenia rąk czy problemów w połykaniu. Podobnie jak w przypadku SMA typu I, główną przyczyną zgonów dzieci z SMA typu II jest

niewydolność oddechowa. Osłabienie mięśni międzyżebrowych w połączeniu z postępującą skoliozą powodują znaczną restrykcyjną chorobę płuc [25]. Ze względu na upośledzony odruch kaszlu, u pacjentów z SMA utrudnione jest oczyszczanie dolnych dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny. Do problemów płucnych przyczyniają się również zaburzenia połykania i refluks, a także zaburzenia rozwoju klatki piersiowej. Chorzy cierpią na częste i nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, niską saturację nocną, następnie na nocną hipowentylację i dzienną hiperkapnię, mogące prowadzić do niewydolności oddechowej [66]. Według danych z włoskiego rejestru, 26% pacjentów z SMA typu II wymagało nieinwazyjnej wentylacji, a 1,5% tracheostomii [61]. Istotny problem stanowią również dolegliwości ortopedyczne, w tym skolioza. Spośród pacjentów z SMA uwzględnionych w rejestrze TREAT-NMD, u których wymagana była operacja skoliozy, 55% stanowili chorzy z SMA typu II [19]. Na zaburzenia ze strony układu pokarmowego składają się problemy przy karmieniu i połykaniu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz niewłaściwa dieta - niedożywienie bądź przekarmienie [66]. Progresa choroby przebiega wolniej niż w przypadku SMA typu I, a dzieci z SMA typu II są w stanie siedzieć samodzielnie, choć często z opóźnieniem w porównaniu do zdrowych rówieśników, jednakże nigdy nie stoją bez wspomagania i nie chodzą [66]. Wyniki badań Mercuri i wsp. wskazują, na niewielkie zmiany w zakresie funkcji motorycznych ocenianych w skali HFMSE w okresie 12 miesięcy. [46]. Szansa na przeżycie powyżej 20 lat waha się w granicach od 77% [69] do 93% [30].

Rdzeniowy zanik mięśni typu III

Rdzeniowy zanik mięśni typu III jest bardziej przewlekłą formą SMA. Rozwój dziecka w okresie niemowlęcym przebiega prawidłowo, a niepokojące objawy pojawiają się zazwyczaj powyżej 18. miesiąca życia [29], [66]. Należą do nich opóźnienie rozwoju ruchowego, niezręczny chód, trudności we wstawaniu z pozycji leżącej czy w czasie wchodzenia na schody. Zaniki mięśniowe dotyczą przede wszystkim mięśni znajdujących się bliżej tułowia, obręczy biodrowej, z przerostem rzekomym lub prawdziwym łydek i pośladków. Obserwuje się osłabienie odruchów ścięgniastych, rzadziej niż u osób dotkniętych SMA typu I i II powstają deformacje kręgosłupa [24], [29], [68]. Pacjenci z SMA typu III zazwyczaj osiągają kamień milowy rozwoju ruchowego związany z chodzeniem, jednakże w miarę postępu choroby często wtórnie tracą tę umiejętność i muszą korzystać z wózka inwalidzkiego. W zależności od czasu wystąpienia i nasilenia objawów choroby, w obrębie SMA typu III wyróżnia się 2 dodatkowe podtypy: IIIa (objawy <3 roku życia) i IIIb (objawy >3 roku życia) [102]. Osoby dotknięte typem IIIa tracą zdolność do samodzielnego poruszania się przed okresem dojrzewania, natomiast chorzy z typem IIIb tracą mobilność w życiu dorosłym [24]. Prawdopodobieństwo zachowania zdolności do samodzielnego chodzenia po 20 latach trwania choroby w przypadku SMA typu IIIa wynosi około 30% natomiast w postaci 3b wynosi około 70-85% [109]. U pacjentów, którzy nie poruszają się samodzielnie, częściej obserwuje się skoliozę oraz inne problemy zdrowotne związane z niską mobilnością, takie jak osteoporoza i otyłość. Spośród uwzględnionych w rejestrze TREAT-NMD pacjentów z SMA, u których wymagana była operacja skoliozy, 38% stanowili niechodzący chorzy

z SMA typu III [19]. Przewidywana długość życia pacjentów z SMA typu III jest zbliżona do długości życia zdrowej populacji [68].

Rdzeniowy zanik mięśni typu IV

SMA typu IV jest postacią rdzeniowego zaniku mięśni, której objawy ujawniają się dopiero w wieku dorosłym, w II-III dekadzie życia [66]. Postać ta nie zawsze jest wyróżniana w literaturze. Chorzy na SMA typu IV doświadczają łagodnego upośledzenia funkcji motorycznych, objawiające się częstymi upadkami, trudnościami z wchodzeniem po schodach czy wstawaniem z pozycji kucznej. Przebieg choroby jest zwykle powoli postępujący i nie towarzyszą mu problemy ze strony układu oddechowego i pokarmowego. Przewidywana długość życia chorych z SMA typu IV nie różni się od długości życia w zdrowej populacji [68], [109].

Tabela 6. Porównanie osiągniętych etapów rozwoju ruchowego przez dzieci z poszczególnymi typami SMA do zdrowych dzieci [34], [18], [68].

Wiek	2-4 miesiące	6-9 miesięcy	10-12 miesięcy	15-18 miesięcy	2 lata	3 lata
Zdrowe dziecko	- <3 miesiące – niezdolne do trzymania główki samodzielnie; - 3 miesiące – czołganie się na łokciach; - 4 miesiące – unosi główkę, siedzi z podparciem, przekręca się na bok; - 4-5 miesięcy – czołga się na wyciągniętych rękach, podtrzymuje ciężar ciała	- 5 miesięcy – utrzymuje głowę w pozycji pionowej; - 6-7 miesięcy – siedzi stabilnie; - 8 miesięcy – czołga się płasko na brzuchu, stoi z podparciem.	- 10 miesięcy – raczkuje na dłoniach i kolanach; - 11 miesięcy – chodzi trzymane za ręce; - 12 miesięcy – stoi bez wspomagania	- 15 miesięcy – chodzi		
SMA typu I	- możliwe słabe unoszenie główki	- niezdolność do przekręcania się na bok	- nigdy nie siada; -nigdy nie stoi samodzielnie	- nigdy nie chodzi	- niska szansa na przeżycie >24 miesięcy	
SMA typu II	- unosi główkę	- większość dzieci jest w stanie przekroczyć się na bok; niektóre zaczynają czołgać się	- siedzi bez pomocy; - może być w stanie stać ze wsparciem	- nigdy nie chodzi bez wspomagania		
SMA typu III	- unosi główkę	- przekręca się na bok; - siedzi samodzielnie,	- siedzi bez pomocy; - może być w stanie stać bez	- chodzi bez pomocy; jednakże czasem z	- początek osłabienia występuje przed 3 rokiem życia; mogą pojawić się problemy z poruszaniem,	

		jednakże czasem z opóźnieniem	wsparcia	opóźnieniem	- możliwa utrata zdolności chodzenia
--	--	-------------------------------	----------	-------------	--------------------------------------

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z SMA

Rdzeniowy zanik mięśni w znaczący sposób wpływa na życie pacjentów oraz ich rodzin. Jakość życia jest ściśle uzależniona od typu choroby i statusu funkcjonalnego chorego. Pacjenci z SMA typu I (w ocenie rodziców) mają bardzo niską jakość życia, a komfort życia ulega dodatkowemu pogorszeniu w momencie konieczności zastosowania intubacji dotchawiczej. Z kolei lepszy status funkcjonalny chorego wpływa na poprawę jakości życia w następującej kolejności: pacjenci chodzący > pacjenci siedzący > pacjenci leżący [36].

W badaniu dotyczącym oceny jakości życia przeprowadzonym w Niemczech, wzięło udział 62 pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA typu I, n=4; SMA typu II, n=21; SMA typu IIIa, n=13, SMA typu IIIb, n=20; SMA typu IV, n=4). Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz SF-36, który składa się z 36 pytań, podzielonych na 8 kategorii: 4 związanych ze zdrowiem fizycznym (funkcjonowanie fizyczne; wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne; ból; ogólny stan zdrowia) oraz 4 związanych ze zdrowiem psychicznym (wpływ stanu emocjonalnego na funkcjonowanie społeczne; funkcjonowanie społeczne; zdrowie psychiczne; witalność). Wynik poniżej 40 punktów uznawany jest za niższy od populacji referencyjnej, natomiast wynik powyżej 60 punktów – za lepszy od wyniku populacji referencyjnej [108].

Tabela 7. Wyniki kwestionariusza SF-36 dotyczące jakości życia pacjentów z SMA [108].

Oceniana domena	Średni wynik (SD)	
Zdrowie fizyczne		
Funkcjonowanie fizyczne	12,9 (24,2)	Ogólny wynik jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym 30,4 (9,3)
Wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne	59,6 (40,9)	
Ból	72,1 (26,4)	
Ogólny stan zdrowia	55,4 (23,2)	
Zdrowie psychiczne		
Witalność	62,9 (22,4)	Ogólny wynik jakości życia związanej ze zdrowiem psychicznym 60,4 (8,1)
Funkcjonowanie społeczne	72,5 (29,8)	
Wpływ stanu emocjonalnego na funkcjonowanie społeczne	91,0 (24,6)	
Zdrowie psychiczne	82,0 (14,3)	

Średni wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym wśród pacjentów z SMA wynosił 30 punktów, a więc był znacznie niższy od wyniku w zdrowej populacji referencyjnej, natomiast średni wynik dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem psychicznym wynosił 60 punktów, a więc był wyższy od średniego wyniku uzyskanego w zdrowej populacji. Wszyscy pacjenci z SMA doświadczyli znaczącej utraty jakości życia związanej z funkcjonowaniem fizycznym (średnia 12,9

punktu); przy czym najniższą jakość życia w tym aspekcie odnotowano w populacji chorych z SMA typu I [108].

2.6. OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE, SPOŁECZNE I ZDROWOTNE SMA

2.6.1. OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Koszty leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni są wysokie i uzależnione od stanu oraz funkcji motorycznych chorego. Pacjenci muszą korzystać z wielu świadczeń zdrowotnych, w tym leczenia szpitalnego, specjalistycznych konsultacji neurologicznych, pulmonologicznych, ortopedycznych, rehabilitacyjnych bądź z domowej opieki zdrowotnej [41], [66], [68]. W przekrojowym badaniu ankietowym przeprowadzonym w Niemczech wykazano, że koszty leczenia są ściśle uzależnione od typu SMA [42]. Oszacowano, że uśrednione całkowite bezpośrednie koszty leczenia rdzeniowego zaniku mięśni w przeliczeniu na pojedynczy przypadek wynoszą 54 721 €/rok. Koszty pośrednie odzwierciedlające straty ekonomiczne związane z obniżeniem produktywności pacjentów i/lub rodziców wynoszą średnio 15 845 €/rok na pojedynczy przypadek zachorowania. Największe obniżenie produktywności wykazano w przypadku pacjentów z SMA typu III, natomiast rodzice dzieci chorych na SMA typu I i II mieli bardziej ograniczone możliwości rozwoju w pracy i niższą wydajność z uwagi na wcześniejszy wiek dziecka w momencie ujawnienia się choroby. Łączne koszty opieki nad chorym na SMA wynoszą średnio 70 566 €/rok, natomiast biorąc pod uwagę typ, w przypadku SMA typu I łączne koszty szacowane są na 107 807 €/rok; SMA typu II 90 267 €/rok, a SMA typu III 54 440 €/rok [42]. Zestawienie kosztów pośrednich i bezpośrednich związanych z SMA zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Roczne koszty pośrednie i bezpośrednie opieki nad chorym z rdzeniowym zanikiem mięśni [42].

Parametr	Średni roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta [€]			
	Wszystkie typy SMA łącznie (średnia)	SMA – typ I	SMA – typ II	SMA – typ III
Koszty bezpośrednie (medyczne)^a	14 342	53 707	15 305	9 125
Koszty bezpośrednie (niemedyczne)^b	40 378	45 957	58 607	26 940
Łączne koszty bezpośrednie (medyczne+niemedyczne)	54 721	99 664	73 911	36 064
Koszty pośrednie	15 845	8 143	16 356	16 376
Łączne koszty (pośrednie+bezpośrednie)	70 566	107 807	90 267	54 440

a) W tym między innymi: koszty konsultacji medycznych, rehabilitacji, specjalistycznego żywienia, wspomaganie oddychania;
b) W tym między innymi: koszty utrzymania, opieki, transportu, dostosowania domu, samochodu do potrzeb chorego.

W Niemczech obciążenie ekonomiczne związane z rdzeniowym zanikiem mięśni typu I szacuje się na 8 679 665 €/rok; SMA typu II 41 424 872 €/rok natomiast SMA typu III 27 021 093 €/rok, co przy uwzględnieniu liczby chorych daje łącznie sumę ponad 106 mln €/rok [42].

Szacunkowe dane dotyczące obciążenia ekonomicznego rodziców/opiekunów pacjentów z SMA w Polsce są oparte wynikach badania ankietowego przeprowadzonego przez Fundację SMA w maju 2017 roku. Średnie wydatki zostały zastawione w zależności od typu choroby lub osiągniętych przez chorego (niezależnie od typu SMA) etapów rozwoju ruchowego.

Tabela 9. Wyniki ankiety przeprowadzonej przez Fundację SMA - szacunkowe zestawienie średnich wydatków ponoszonych przez rodziców/opiekunów pacjentów z SMA w Polsce.

Typ SMA	SMA typu 0/I	SMA typu II	SMA typu III/IV
Status funkcjonalny chorego	leżący	siedzący	samodzielnie chodzący
Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na transport do ośrodka medycznego <u>w ciągu roku</u> [zł]	1000	1000	1000
Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na sprzęt medyczny <u>w ciągu roku</u> [zł]	10000	7000	3000
Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na prywatne konsultacje lekarskie <u>w ciągu roku</u> [zł]	250-500	500	500
Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na prywatne zabiegi fizjoterapeutyczne <u>w ciągu roku</u> [zł]	30000	30000	30000
Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na dostosowanie mieszkania i samochodu do potrzeb chorego <u>w ciągu roku</u> [zł] Plus jednorazowo: dostosowanie samochodu 6000 zł, zakup busa 35000 zł	6000	6000	5000
Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na inne potrzeby wynikające z SMA <u>w ciągu roku</u> [zł]	4000	2000	1000
SUMA WYDATKÓW [zł]	51250 - 51500	46500	40500
% rodzin z chorym, zatrudniających płatną pomoc domową/pielęgniarkę	2-5	5	5
% rodzin, w których jeden opiekun całkowicie rezygnuje z pracy z powodu SMA	95	90	10
% rodzin, w których jeden opiekun całkowicie redukuje wymiar czasu pracy co najmniej o połowę	5	10	30
% rodzin, w których jeden opiekun redukuje wymiar czasu pracy o mniej niż połowę	30	30	30
Średnia liczba <u>godzin pracy opuszczona w tygodniu</u> z powodu SMA wśród pracujących opiekunów/dorosłych chorych	3	4	8
% chorych objętych tzw. opieką nieformalną (pomocą krewnych [z pominięciem rodziców chorego] lub przyjaciół bez wynagrodzenia)	50	60	70

Wyniki przeprowadzonej ankiety wskazują, że wydatki ponoszone przez rodziców/opiekunów pacjentów z SMA są uzależnione od statusu funkcjonalnego chorego i typu SMA. Największe roczne obciążenie finansowe dla rodziców/opiekunów stanowi opieka nad pacjentami z ciężkimi postaciami SMA – 0/I (chorzy leżący). Niezależnie od typu choroby, największą część ponoszonych wydatków stanowią koszty prywatnych zabiegów fizjoterapeutycznych. Dodatkowo znaczny jednorazowy wydatek stanowi dostosowanie samochodu do potrzeb chorego czy zakup busa. Niewiele rodzin (do 5%) decyduje się na zatrudnienie dodatkowej płatnej pomocy domowej/pielęgniarki, natomiast aż w 95% w przypadku pacjentów z SMA typu 0/I i 90% rodzin pacjentów z SMA typu II, jeden z opiekunów całkowicie rezygnuje z pracy zawodowej.

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

Diagnoza SMA jest wstrząsem dla rodziców pacjenta, którym trudno pogodzić się z myślą, że ich dziecko nigdy nie będzie zdrowe. Niejednokrotnie choroba dziecka zmienia życie opiekunów oraz powoduje konieczność weryfikacji planów na przyszłość [14]. W porównaniu z rodzicami zdrowych dzieci, rodzice pacjentów z SMA odczuwają większy stres, obciążenie psychiczne oraz mniejsze wsparcie społeczne, jak również muszą poświęcać więcej czasu na opiekę nad chorym potomstwem, niejednokrotnie rezygnując przy tym z aktywności zawodowej i społecznej [36], [102]. Rodzice dzieci z SMA muszą zmagać się z wieloma problemami, w tym: ryzykiem przedwczesnej śmierci dziecka, wymogiem włączenia wspomaganie oddychania, w tym wentylacji inwazyjnej, trudnymi wyborami związanymi z opieką nad dzieckiem, strachem przed utratą funkcji motorycznych przez dziecko, niewielką ilością snu i narażeniem na stres, ograniczeniem własnej aktywności społecznej, niepewnością i bezradnością wobec postępu choroby, zmęczeniem i presją finansową [57].

Organizacje działające na rzecz SMA przeprowadziły w 2015 roku w Europie ankietę dotyczącą jakości życia wśród 822 pacjentów i ich opiekunów (9,4% pacjentów z Polski) z SMA typu II i III. Około 50,5% chorych, którzy wypełnili kwestionariusz było zdolnych do siedzenia bez wspomaganie, 20,8% do samodzielnego stania natomiast jedynie 14,1% do samodzielnego chodzenia. Utrata zdolności do chodzenia dotyka większości pacjentów z SMA i wymusza konieczność stosowania urządzeń wspomagających. Spośród niechodzących ankietowanych 64,6% korzystało z wózków inwalidzkich z napędem silnikowym; 36,6% z wózków inwalidzkich z napędem ręcznym a 3,6% ze skutera [59]. Konieczność stosowania wspomaganie oddychania wśród pacjentów z SMA zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Odsetek pacjentów z SMA wymagający wspomaganie oddychania, w zależności od regionu Europy [59].

Region Europy	Tracheostomia	Ciągła NIV	NIV 5-15 godzin/dobę	NIV <5 godzin/dobę
Europa zachodnia	7,3%	2%	20,3%	11%
Europa wschodnia	13,3%	2,1%	5,3%	3,2%

NIV – wentylacja nieinwazyjna.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczące obniżenie jakości życia pacjentów z SMA, przejawiające się trudnościami w wykonywaniu codziennych czynności i koniecznością pomocy ze strony opiekunów.

Spośród ankietowanych pacjentów:

- 74,3% nie poruszało się samodzielnie;
- 77,7% nie ubierało się samodzielnie;
- 74,6% nie korzystało samodzielnie z toalety;
- 73,8% nie myło się samodzielnie;
- 57% nie czesało się samodzielnie;
- 33,5% nie myło samodzielnie zębów;
- 28,1% nie spożywało samodzielnie posiłków;
- 19,7% nie pisało samodzielnie;
- 17,4% nie korzystało samodzielnie z klawiatury.

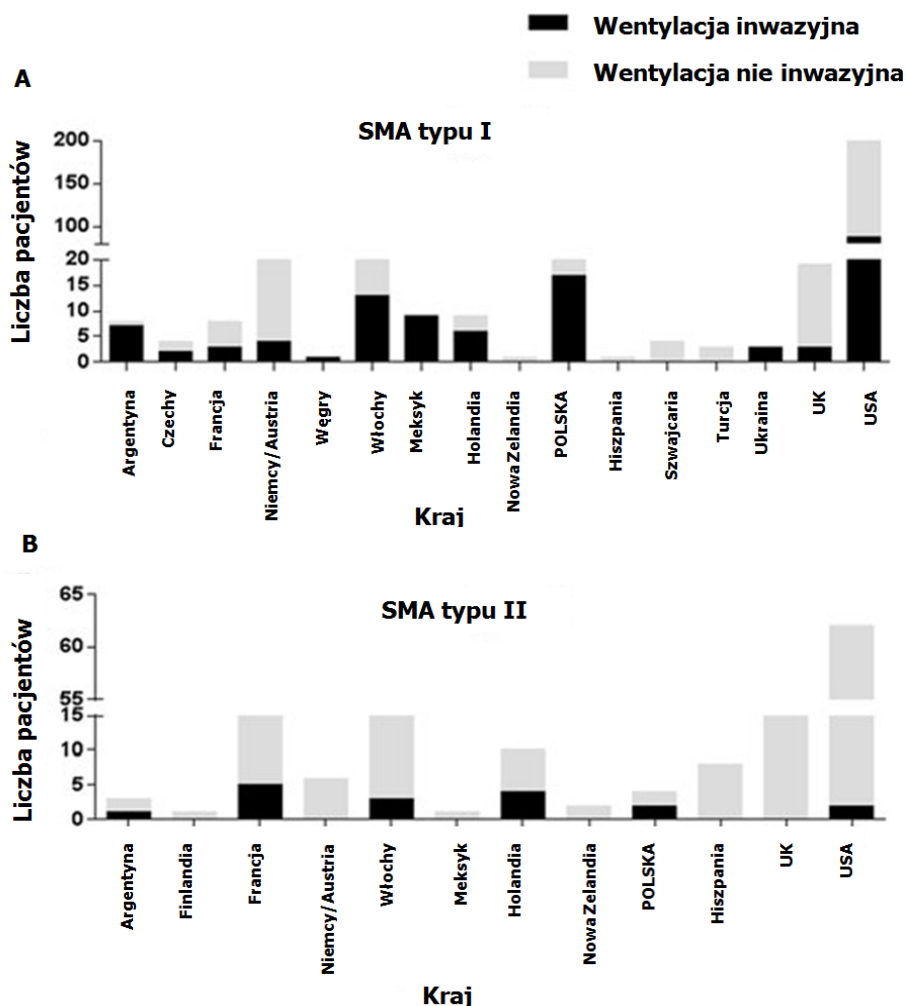
Pacjenci z SMA w największym stopniu oczekiwali stabilizacji bądź poprawy w zakresie następujących codziennych czynności: korzystania z toalety, samodzielnego mycia się i karmienia oraz przemieszczania. Ponad 96% chorych z SMA na pytanie czy wprowadzenie leku który ustabilizowałby ich stan kliniczny będzie postępem, odpowiedziało twierdząco, a dla 81% pacjentów byłoby to bardzo istotny progres. Priorytetem dla 20% pacjentów byłoby wprowadzenie leku poprawiającego funkcje oddechowe, dla 16% mobilność i funkcje motoryczne, a dla 13% siłę mięśniową [59].

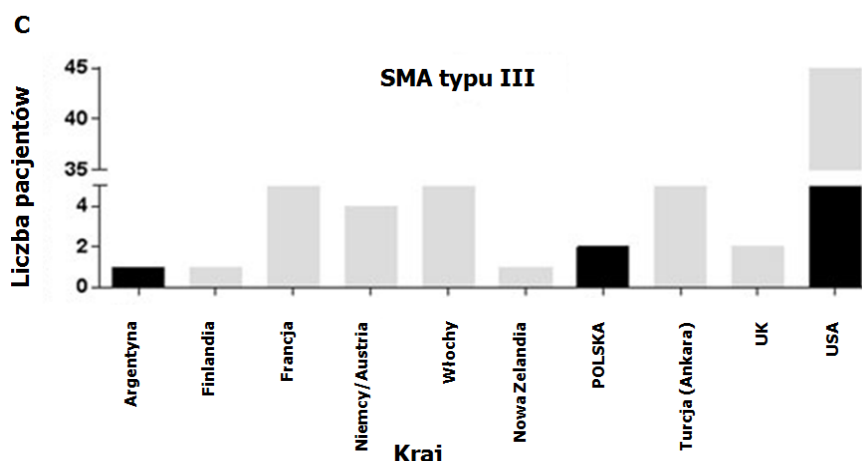
W ocenie zarówno opiekunów jak i pacjentów z SMA typu II oraz niemobilnych pacjentów z SMA typu III, istotną zmianą, która poprawiłaby ich jakość życia byłoby nawet niewielkie polepszenie lub chociażby utrzymanie osiągniętych funkcji motorycznych. Dla chorych z SMA nawet nieduża poprawa w zakresie sprawności fizycznej, czasem niewykrywalna za pomocą powszechnie stosowanych skal do oceny funkcji motorycznych (HFMSE, ULM), a umożliwiająca np. wykonywanie prostych, codziennych czynności – otwieranie drzwi, czesanie się, samodzielne korzystanie z toalety, trzymanie przedmiotów, korzystanie z telefonu, jest niezwykle istotna. Z uwagi na liczne problemy ze strony układu oddechowego, jakich doświadczają pacjenci z SMA, korzystną zmianą byłaby poprawa odruchu kaszlu jak również ograniczenie konieczności stosowania wspomaganie oddychania. Oczekiwania chorych związane są również z poprawą zdolności połykania, wzrostem siły mięśniowej, mniejszą podatnością na zmęczenie. Zarówno pacjenci z SMA jak i ich opiekunowie doświadczają trudności ze snem. Deficyt

snu u rodziców wynika z częstego budzenia się w nocy w celu kontrolowania oddechu bądź zmiany pozycji dziecka w czasie snu, aby zapobiec pojawieniu się odleżyn. W przypadku chorych z SMA nawet nieznaczna zmiana sprawności fizycznej może w korzystny sposób wpłynąć na indywidualne funkcjonowanie pacjenta, a także odciążyć jego opiekunów [44].

2.6.3. OBCIĄŻENIE ZRDOWOTNE

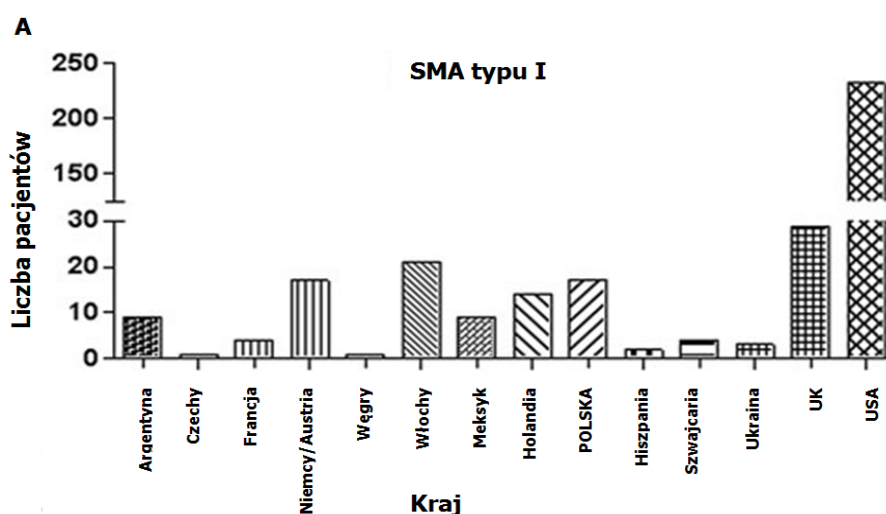
Chorzy z SMA doświadczają dolegliwości ze strony układu oddechowego, kostnego czy pokarmowego, które wymagają wdrożenia odpowiedniego postępowania. Europejska sieć ekspercka TREAT-NMD, prowadząca ogólnosiwiatowy rejestr pacjentów z SMA, przeprowadziła w 2012 roku ankietę wśród 5068 chorych z 25 krajów (w tym z Polski), dotyczącą stosowania wentylacji, zgłębnika gastrostomijnego czy operacji skoliozy w zależności od typu SMA [19].

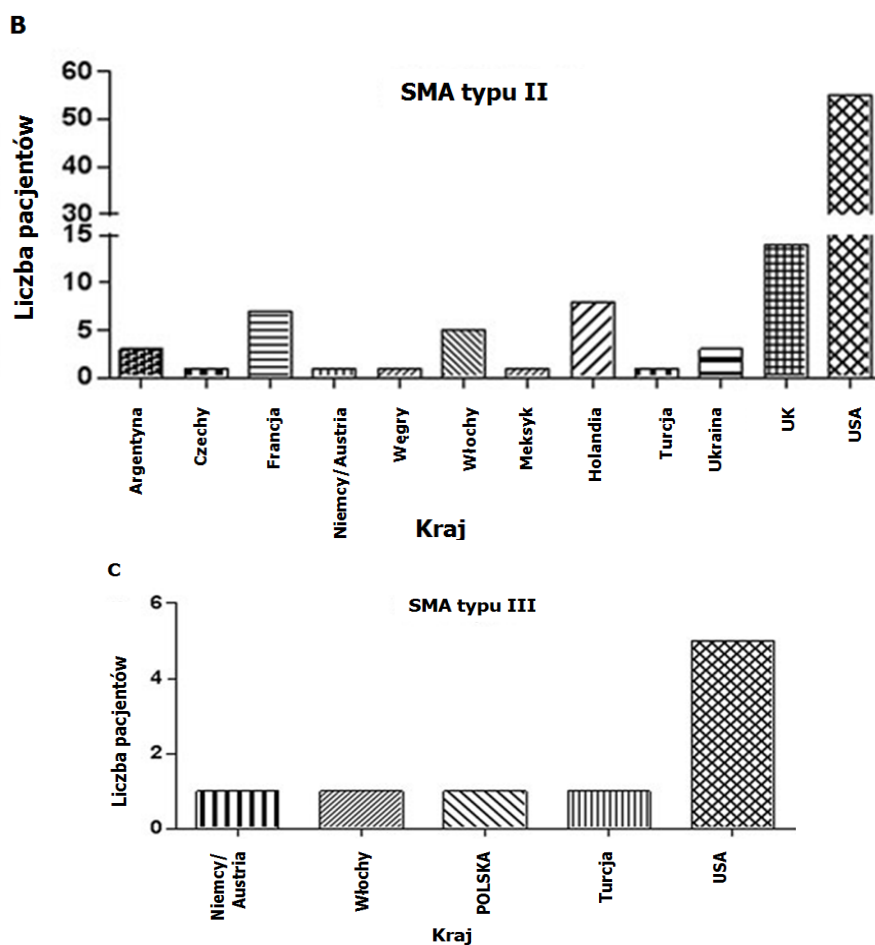




Rycina. 2. Liczba pacjentów z poszczególnymi typami SMA (A – SMA typu I, B – SMA typu II, C – SMA typu III), stosujących wentylację inwazyjną i nieinwazyjną, w poszczególnych krajach [19].

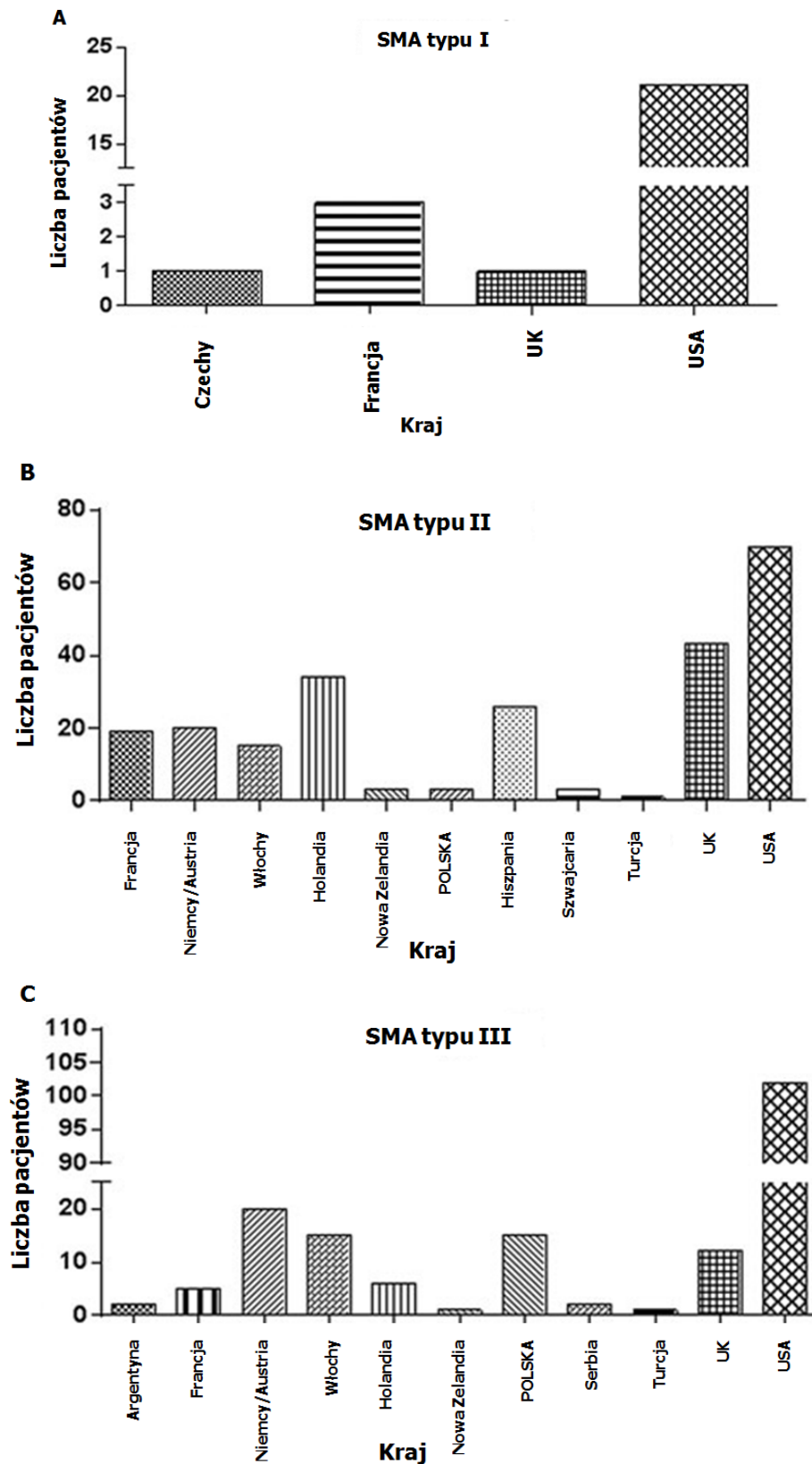
Spośród wszystkich pacjentów z SMA uwzględnionych w rejestrze, 12% (615/5068) wymagało stosowania dodatkowej wentylacji, w celu wspomagania oddychania. Spośród ogólnej populacji wentylowanych pacjentów 29% (178/615) korzystało z metod inwazyjnych, a 71% (437/615) z metod nieinwazyjnych. 85% (153/178) chorych wentylowanych metodami inwazyjnymi stanowili pacjenci z SMA typu I. W Polsce większość chorych z SMA stosowała wentylację inwazyjną [19].





Rycina. 3. Liczba pacjentów z poszczególnymi typami SMA (A – SMA typu I, B – SMA typu II, C – SMA typu III), z założonym zgłębnikiem gastrostomijnym lub sondą nosowo-żołądkową, w poszczególnych krajach [19].

W przypadku wystąpienia w chorych z SMA poważnych problemów z przyjmowaniem pokarmów, niezbędne jest założenie zgłębnika gastrostomijnego bądź sondy nosowo-żołądkowej, w celu zapewnienia odpowiedniego odżywiania. Spośród ogólnej populacji pacjentów uwzględnionych w rejestrze TREAT-NMD 9% (439/5068) wymagało zastosowania zgłębnika gastrostomijnego bądź sondy nosowo-żołądkowej; w tym 83% (366/439) stanowili chorzy z SMA typu I. W Polsce odsetek pacjentów z SMA typu I z założonym zgłębnikiem gastrostomijnym bądź sondą nosowo-żołądkową wynosił 37% (17/46) [19].



Rycina. 4. Liczba pacjentów z poszczególnymi typami SMA (A – SMA typu I, B – SMA typu II, C – SMA typu III), którzy przeszli operację skoliozy, w poszczególnych krajach [19].

Skolioza dotyka wielu niemobilnych pacjentów z SMA. Zgodnie z danymi z rejestru TREAT-NMD 9% (455/5068) ogólnej populacji pacjentów z SMA wymagało operacji skoliozy. Spośród wszystkich operowanych pacjentów 6% (27/455) stanowili chorzy z SMA typu I; 55% (254/455) z SMA typu II a 38% (174/455) niemobilni pacjenci z SMA typu III. W Polsce operacji skoliozy poddano 6% (3/47%) chorych z SMA typu II oraz 31% (15/49) niemobilnych pacjentów z SMA typu III [19].

Pacjenci z SMA typu III, wraz z postępem choroby często tracą możliwość samodzielnego poruszania się. Dane dotyczące czasu od diagnozy SMA do ewentualnego zaprzestania samodzielnego chodzenia różnią się w zależności od kraju. Mediana czasu od diagnozy SMA do utraty mobilności u pacjentów z SMA typu III wynosiła: w Argentynie 48 miesięcy, Niemczech/Austrii 86 miesięcy, na Węgrzech 48 miesięcy, Ukrainie 40 miesięcy, w Szwecji 138 miesięcy, Serbii 54 miesiące a w Wielkiej Brytanii 111 miesięcy [19].

Ból jest istotnym problemem, z jakim borykają się pacjenci z SMA. W ankiecie przeprowadzonej w Szwecji wśród nastoletnich pacjentów z SMA typu II i III, 77% respondentów doświadczyło bólu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a 71% stwierdziło, że ma on charakter przewlekły. Duża część pacjentów zgłaszała ból występujący z wysoką częstotliwością: co tydzień, codziennie lub zawsze. Najczęściej zgłaszanymi miejscami bólu była szyja/plecy (92%) i nogi (69%). Ból w negatywny sposób wpływał na ogólną aktywność pacjentów, obowiązki szkolne, relacje z innymi osobami, radość z życia, a w największym stopniu na mobilność, nastrój oraz jakość snu [103].

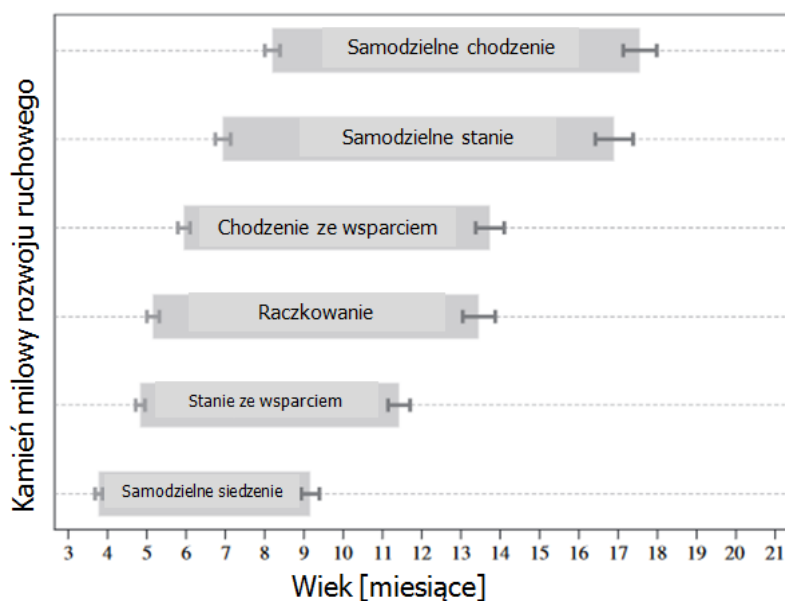
2.7. MONITOROWANIE POSTĘPU I PRZEBIEGU CHOROBY

Monitorowanie postępu rdzeniowego zaniku mięśni jest uzależnione od typu SMA oraz wieku i statusu funkcjonalnego chorego. Z uwagi na charakter schorzenia, niezbędna jest kontrola funkcji ruchowych, nerwowo-mięśniowych i oddechowych. Do oceny funkcji ruchowych i motorycznych stosuje się różnorodne skale, dostosowane do wieku i ciężkości objawów choroby, takie jak m.in.:

- skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*, CHOP-INTEND) zwalidowana u dzieci z SMA typu I. Obejmuje ona 16 pozycji oceniających ruchy aktywne, spontaniczne i celowane oraz ruchy zwrotne w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalne i proksymalne kończyn, w skali od 0 do 4 punktów, oddzielnie dla strony prawej i lewej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w skali CHOP-INTEND to 64 punkty; im wyższy wynik tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa niemowlęcia [32], [102]. U niemowlęcia z typowym, pełnoobjawowym SMA typu I liczba punktów w skali CHOP-INTEND wynosi w przybliżeniu 20-22 [102];
- skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination*; HINE) opracowana do oceny najbardziej istotnych funkcji motorycznych (kamieni

milowych rozwoju ruchowego) uzyskiwanych przez niemowlęta w wieku od 2. do 24. miesiąca życia. Składa się z 37 pozycji pogrupowanych do 3 sekcji: (sekcja I) badanie neurologiczne obejmujące ocenę funkcji nerwów czaszkowych, przyjmowanie postaw, ruchy, napięcie posturalne, odruchy i reakcje; (sekcja II) badanie etapów rozwoju ruchowego obejmujące ocenę kontroli ułożenia/ utrzymania głowy, siadania, rozmyślnego chwytania, przekręcania się, rączkowania, wstawania/ pionizacji oraz chodzenia; (sekcja III) badanie zachowania obejmujące ocenę świadomości, stanu emocjonalnego i zachowań społecznych [102]. Maksymalna ocena możliwa do uzyskania w skali HINE wynosi 78 punktów. Za prawidłowy wynik dla dzieci w wieku 3 miesięcy przyjmuje się wartość ≥ 67 punktów (mediana), 6 miesięcy ≥ 70 punktów (mediana), natomiast dla dzieci w wieku 9 lub 12 miesięcy za optymalny uznaje się wynik ≥ 73 punktów [58];

- Rozszerzona Skala Hammersmith do oceny motorycznej dzieci (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*; HFMSE) jest rozbudowaną o 13 dodatkowych pozycji (dotyczących sprawności głównych mięśni) wersją oryginalnej skali HFMS, składającej się pierwotnie z 20 pozycji oceniających wykonywanie przez dziecko różnych ćwiczeń/aktywności fizycznych. Każdy parametr oceniany jest w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 2 punktów (wynik prawidłowy), stąd maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali HFMSE wynosi 66 punktów [48];
- skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Upper Limb Module*, ULM) przeznaczona jest do oceny funkcji kończyn górnych u niechodzących pacjentów z SMA. Składa się z 9 pozycji oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności samodzielnie; 1 – wykonanie danej czynności ze wsparciem innej osoby; 2 – wykonanie czynności samodzielnie. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali ULM wynosi 18 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych [45];
- test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT), najczęściej stosowany do określenia tolerancji wysiłku oraz funkcji motorycznych kończyn dolnych u chodzących pacjentów z chorobami neurologicznymi, w tym SMA. Pokonany przez pacjenta dystans w czasie 6 minut trwania testu jest wyznacznikiem sprawności fizycznej i tolerancji wysiłku [47].
- kamienie milowe rozwoju ruchowego według kryteriów WHO (Światowej Organizacji Zdrowia) określają ramy wiekowe, w których prawidłowo rozwijające się dziecko powinno osiągać poszczególne główne etapy rozwoju ruchowego: siedzenie bez wsparcia, stanie ze wsparciem, rączkowanie, chodzenie ze wsparciem, samodzielne stanie i chodzenie [70]. W przypadku pacjentów z SMA uzyskiwanie kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego jest zaburzone.



Rycina. 5. Przedziały wiekowe, w których zdrowe dziecko powinno osiągać poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg WHO [70].

Z uwagi na ryzyko wystąpienia restrykcyjnej choroby płuc oraz niewydolności oddechowej u pacjentów z SMA, należy regularnie przeprowadzać ocenę poziomu saturacji, badania RTG klatki piersiowej, spirometrię, badanie pojemności płuc. Sugeruje się kontrolę pulmonologiczną co 3 – 6 miesięcy; w przypadku stabilnych pacjentów chodzących kontrola ta może być wykonywana nieco rzadziej, a w przypadku niestabilnych klinicznie pacjentów leżących - częściej [66]. Dodatkowo, w celu oceny czynności elektrycznej nerwów i mięśni jest zaleca się wykonywanie elektromiografii (EMG).

2.8. EPIDEMIOLOGIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

2.8.1. EPIDEMIOLOGIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI W POLSCE

Według polskich danych literaturowych z 2010 roku zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni wynosi 10,3 przypadków na 100 000 żywych urodzeń [38]. Dane dla populacji polskiej chorych na SMA, przedstawione w opracowaniu Jędrzejowska i wsp. 2010 [38] są oparte na dobrze zdefiniowanych kryteriach diagnostycznych i markerach genetycznych. Należy jednak brać pod uwagę możliwość niedoszacowania ilości przypadków SMA, np. w przypadku poronień, ciężkich przypadków SMA, w których zgon nastąpił zaraz po urodzeniu czy też przypadków bez prawidłowo postawionej diagnozy, z uwagi na trudności w dostępie do nowoczesnych testów diagnostycznych. Dane przedstawione w pracy Jędrzejowskiej z 2010 roku [38] wskazują że, spośród 304 pacjentów zdiagnozowanych po urodzeniu, u 69% rozpoznano SMA typu I, u 12% – SMA typu II, a 19% zostało zdiagnozowanych jako typ III SMA.

Tabela 11. Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni w Polsce - dane z lat 1998-2005 [38].

Referencja	Liczba żywych urodzeń	Zapadalność na 100 000 żywych urodzeń [95% CI]			
		SMA – wszystkie typy	SMA – typ I	SMA – typ II	SMA – typ III
Jędrzejowska i wsp. 2010 (cała Polska) [38]	2 963 783	10,3 [9,2; 11,5]	7,1 [6,2; 8,1]	1,3 [0,9;1,7]	2,0 [1,5; 2,5]

Europejska sieć ekspercka TREAT-NMD, poświęcona chorobom nerwowo-mięśniowym prowadzi ogólnosiątkowy (obejmujący ponad 20 krajów, w tym Polskę) rejestr pacjentów z SMA. Według danych przedstawionych przez dr M. Jędrzejowską na konferencji „Rdzeniowy Zanik Mięśni Dziś i Jutro” 16.11.2016 roku, która odbyła się w Warszawie, na podstawie wyników ankiet z 6 polskich ośrodków, zebranych i opracowanych przez dr H. Lochmüllera, zapadalność na SMA (w odniesieniu do żywych urodzeń) wynosi:

- 1:7428 (13,46 / 100 000 żywych urodzeń – w roku 2015);
- 1:8357 (11,97 / 100 000 żywych urodzeń w latach 2011-2015).

Na podstawie aktualnego rejestru TREAT-NMD chorobowość w populacji polskiej wynosi 1:113 899.

Na podstawie danych z serii przypadków opisanych w opracowaniu Jędrzejowska i wsp. 2009 udział poszczególnych typów SMA w populacji żyjących chorych (chorobowość) w Polsce wynosił 35,8% dla SMA typu I; 28,3% dla SMA typu II; 35,4% dla SMA typu III oraz 0,4% dla SMA typu IV [37].

2.8.2. EPIDEMIOLOGIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI NA ŚWIECIE

Rdzeniowy zanik mięśni jest bardzo rzadką chorobą; zapadalność w zależności od danych literaturowych wynosi od 8,5 -10 przypadków na 100 000 żywych urodzeń [17], [55], [59], [63], [51]. Częstość nosicielstwa zmutowanego genu różni się w zależności od regionu geograficznego: w populacji kaukaskiej wynosi 1:35, azjatyckiej 1:50, meksykańskiej 1:105 [102].

Tabela 12. Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni na świecie.

Referencja	Kraj/Lata	Liczba żywych urodzeń	Zapadalność na 100 000 żywych urodzeń [95% CI]			
			SMA – wszystkie typy	SMA – typ I	SMA – typ II	SMA – typ III
Arkblad i wsp. 2009 [17]*	Szwecja 1980-2006	531 746	8,5 [6,2; 11,3]	3,6 [2,3; 5,6]	2,1 [1,2; 3,7]	2,8 [1,7; 4,7]
Prior i wsp. 2010 [55]	USA bd	bd	10,0 [2,6; 22,1]	bd	bd	bd
Sugarman i wsp. 2012 [59]	USA 2008-2009	bd	9,1 [0,45; 44,8]	bd	bd	bd
Tassie i wsp. 2013 [63]	Australia 2010-2011	bd	bd	3,17 [0,16; 15,63]	bd	bd
Ogino i wsp. 2004 [51]	USA 2004	bd	bd	5,83	2,66	1,20

Bd-brak danych. W niektórych publikacjach zapadalność przeliczono na podstawie danych zawartych w tekście.

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Jones i wsp. 2015 [39] przedstawiono dane dotyczące zapadalności oraz chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni na świecie na podstawie 27 zidentyfikowanych badań, głównie europejskich. Roczna zapadalność na SMA wahała się w granicach 5,1-16,6 przypadków na 100 000 żywych urodzeń. Szacunkowe dane dotyczące chorobowości punktowej, czyli liczby znanych pacjentów z SMA na danym obszarze, o których wiadomo, że żyli w danym dniu w odniesieniu do liczby osób zagrożonych w całej populacji danego dnia wynosiła od 1,31 do 1,87 przypadków na 100 000 osób [39]. Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 13. Zapadalność i chorobowość punktowa rdzeniowego zanik mięśni.

Referencja	SMA – wszystkie typy	SMA – typ I	SMA – typ II	SMA – typ III
Zapadalność na 100 000 żywych urodzeń				
Jones i wsp. 2015 [39]	5,1-16,6	3,5-7,1	1,0-5,3	1,5-4,6
Chorobowość punktowa na 100 000 osób				
Jones i wsp. 2015 [39]	1,31-1,87	0,1-0,15	0,57-0,67	0,64-1,05

Chorobowość SMA według portalu Orphanet wynosi zaledwie 2,6 na 100 000 osób, a więc jest znacznie niższa, aniżeli chorobowość dla innych rzadkich schorzeń, takich jak dystrofia mięśniowa Duchena (4,8/100 000 osób), dystrofia miotoniczna (6,7/100 000 osób) czy mukowiscydoza (7,4/100 000 osób) [72]. Należy podkreślić, że portal Orphanet nie opiera się na badaniach pierwotnych oraz nie podaje źródeł danych dotyczących chorobowości SMA, stąd nie można zweryfikować poprawności tych informacji. Najbardziej wiarygodne dane europejskie pochodzą z opracowania Norwood i wsp. 2009 [50]. Zestawienie danych dotyczących chorobowości SMA w różnych krajach zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Chorobowość rdzeniowego zaniku mięśni w zależności od typu w przeliczeniu na 100 000 osób oraz udział (%) poszczególnych typów SMA w populacji żyjących chorych.

Referencja	Kraj	Wszystkie typy	SMA – typ I	SMA – typ II	SMA – typ III
Orphanet	Brak danych	2,6	0,26 (10,0%)	1,23 (47,31%)	1,1 (42,31%)
Norwood i wsp. 2009 [50]	Anglia	1,31	0,1 (7,7%)	0,57 (43,5%)	0,64 (48,6 %)
Arkblad i wsp. 2009 [17]	Egipt (<16 roku życia)	3,2	bd	bd	bd
Chung i wsp. 2003 [21]	Hong Kong	1,87	0,15 (8,0%)	0,67 (35,8%)	1,05 (56,1%)
Shawky i wsp. 2011 [114]	Egipt	bd*	67,5%	27,4%	5,1%

Bd- brak danych; *W badaniu Shawky i wsp. 2011 chorobowość SMA raportowano wskaźnik chorobowości w przeliczeniu na liczbę pacjentów odbywających wizyty w ośrodku, w którym przeprowadzono badania, stąd nie uwzględniono tych danych w tabeli.

2.9. CEL I SPOSOBY LECZENIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

Do czasu dopuszczenia do obrotu w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej nusinersenu nie było dostępnej skutecznej terapii leczącej przyczynę rdzeniowego zaniku mięśni bądź leku modyfikującego przebieg choroby, a stosowane postępowanie terapeutyczne miało jedynie charakter objawowy [66], [68].

Opieka nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni powinna być wielokierunkowa i dostosowana do ich obecnego statusu funkcjonalnego, a nie według klasyfikacji choroby. Zgodnie z międzynarodowym konsensusem dotyczącym opieki nad pacjentami z SMA, przyjętym również w Polsce, klasyfikacja podyktowana możliwościami funkcjonalnymi obejmuje:

- pacjentów leżących – osoby, które nie są w stanie samodzielnie siedzieć;
- pacjentów siedzących – osoby mogące siedzieć samodzielnie;
- pacjentów chodzących – osoby mogące samodzielnie chodzić [66].

Leczeniem powinien kierować neurolog dziecięcy lub neurolog, a chory powinien się znajdować pod opieką zespołu interdyscyplinarnego w tym następujących specjalistów:

- pulmonologa – w celu monitorowania funkcji oddechowych; zwłaszcza w I i II typie SMA;
- fizjoterapeuty - celem rehabilitacji jest zapobieganie skrzywieniom kręgosłupa i przykurczom, a w postaci SMA typu III - wydłużenie czasu samodzielnego chodzenia;
- ortopedy - celem leczenia jest zapobieganie wadom kręgosłupa (skoliozie) i kończyn;
- gastroenterologa – celem dobrania odpowiedniego sposobu żywienia;
- dietetyka - aby zapobiegać przekarmieniu bądź niedożywieniu [41], [66], [68].

Postępowanie w przypadku problemów oddechowych

U chorych z SMA istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu oddechowego, stąd niezbędne jest odpowiednie postępowanie mające na celu utrzymanie prawidłowej wymiany gazowej, podniesienie jakości snu, ułatwienie opieki domowej, redukcję liczby i czasu trwania hospitalizacji oraz poprawienie komfortu życia. Istotne jest utrzymanie drożności dróg oddechowych poprzez:

- wspomaganie kaszlu u pacjentów bardziej dotkniętych chorobą - ręcznie lub za pomocą koflatora;
- wspomaganie odkrztuszania poprzez fizjoterapię klatki piersiowej i drenaż ułożeniowy;
- ocenę wysycenia krwi tlenem za pomocą pulsoksymetru;
- usuwanie wydzieliny zalegającej w górnych drogach oddechowych za pomocą ssaka (w przypadku gdy zastosowanie innych metod wspomaganie kaszlu jest nieskuteczne).

Wskazaniem do wentylacji mechanicznej jest hiperkapnia (podwyższenie prężności dwutlenku węgla we krwi, na skutek niedostatecznego wydalania tego gazu przez płuca) w ciągu dnia. Stosowanie

nieinwazyjnych technik wentylacji w nocy zmniejsza objawy zaburzeń oddychania i poprawia jakość życia:

- nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (ang. *Noninvasive Mechanical Ventilation*; NIV) zalecana jest w połączeniu z technikami udrożniającymi drogi oddechowe;
- u pacjentów leżących należy rozważyć opiekę bez wspomaganego oddechu jeśli korzyści zdrowotne są większe niż straty;
- zastosowanie metody wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) zaleca się jeżeli jest ona jedynie etapem na drodze do zastosowania metody dwufazowej wentylacji ciśnieniem dodatnim (ang. *Bilevel Positive Airway Pressure*; BiPAP);
- u pacjentów leżących i siedzących, użycie nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej z przewagą metody BiPAP, nawet przez krótkie okresy w dzień, może poprawić rozwój klatki piersiowej i płuc;
- tracheotomia jest metodą kontrowersyjną; powinna być stosowana jedynie w uzasadnionych przypadkach u pacjentów leżących;
- w celu zapobiegania sezonowym infekcjom zalecane są szczepienia ochronne [23], [66], [68].

Postępowanie w przypadku problemów ze strony układu pokarmowego

Zalecenia dotyczące odżywiania/karmienia w przypadku trudności w połykaniu obejmują modyfikację konsystencji żywności poprzez wprowadzenie półstałej diety w celu zmniejszenia długości posiłków oraz zagęszczania cieczy w celu zmniejszenia ryzyka aspiracji [23], [68]. Właściwe podtrzymywanie głowy w trakcie posiłku zmniejsza ryzyko zachłyśnięcia. Jeśli karmienie drogą doustną jest niewystarczające, należy wziąć pod uwagę wykonanie gastrostomii [23], [68]. Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego polega na przyjmowaniu leków neutralizujących kwas żołądkowy, inhibitorów receptorów histaminowych, inhibitorów pompy protonowej lub leków przyspieszających opróżnienie żołądka i pasaży jelitowego [23], [68].

Postępowanie w przypadku problemów ortopedycznych

Połączenie fizjoterapii, ortotyki oraz leczenia chirurgicznego ma na celu zapobieganie deformacjom szkieletu wynikającym z osłabienia mięśni szkieletowych [23]. W zależności od nasilenia choroby i stopnia sprawności pacjenta, zalecane jest: zapewnienie utrzymania odpowiedniej postawy, leczenie bólu oraz przykurczów mięśni, stosowanie terapii wykorzystujących codzienne czynności oraz sprzęt wspomagający, wprowadzenie terapii rozwojowych, zajęciowych, fizykoterapii, używanie wózka inwalidzkiego lub ortez kończyn [68]. Operacje kręgosłupa zalecane są u pacjentów, u których skolioza utrudnia oddychanie i uniemożliwia komfortowe siedzenie [66], [68]. Operacja skoliozy zapewnia poprawę w zachowaniu równowagi w czasie siedzenia, zwiększenie wytrzymałości i poprawę wyglądu zewnętrznego. Jest najbardziej efektywna u pacjentów powyżej 2. roku życia, kiedy skrzywienie jest znaczne i postępujące, a powinna być przeprowadzona jeśli zachowana jest wydolność oddechowa. W SMA nadwichnięcie bioder zazwyczaj nie jest bolesne; po redukcji chirurgicznej i nacięciu kości często następuje ponowna dyslokacja [66], [68].

2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktyka kliniczna), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące opieki nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Tabela 15. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (czerwiec 2017 roku).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/opieka
[66]	Polska	Fundacja SMA	2007	Polskie wytyczne referują do Międzynarodowych Standardów Opieki nad pacjentami z SMA (International Standard of Care Committee for SMA) [68] opracowanych w latach 2005–2007.
[83]		Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	-	Nie zidentyfikowano.
[84]		Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych	-	Nie zidentyfikowano.
[61]	Włochy	Sansone i wsp.	2015	Wytyczne poświęcone jedynie aspektom związanym z problemami oddechowymi u pacjentów z SMA.
[85]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	-	Nie zidentyfikowano.
[86]		Royal College of General Practitioners (RCGP)	-	Nie zidentyfikowano.
[87]		National Institute for Health and Research (NIHR)	-	Nie zidentyfikowano.
[89]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano.
[23]	Francja	French Muscular	2012	Wytyczne zalecają monitoring neurologiczny, czynności oddechowych, czynności przewodzenia pokarmowego

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/opieka
		Dystrophy Association (AFM) w porozumieniu z CORNEMUS Cuisset i Estournet 2012		<p>oraz zakresu ruchu w stawach. Celem postępowania ortopedycznego jest zapobieganie patologicznym zmianom w układzie kostnym wynikającym z osłabienia mięśni szkieletowych. Postępowanie ortopedyczne obejmuje indywidualnie dostosowaną fizjoterapię, rehabilitację, zaopatrzenie ortotyczne oraz interwencje chirurgiczne (operację skoliozy). Zalecenia dotyczące stałego wspomaganie oddychania obejmują sposoby oczyszczania dróg oddechowych (mechaniczne odsysanie wydzieliny, techniki wspomaganie kaszlu) jak i nieinwazyjne metody wentylacji. W przypadku niewydolności oddechowej (niskiej saturacji krwi tlenem) zalecane jest nocne stosowanie NIV. W celu zapobiegania sezonowym infekcjom zalecane jest stosowanie szczepień ochronnych przeciwko grypie, <i>Haemophilus</i> oraz pneumokokom. W przypadku trudności z karmieniem i połykaniem zalecana jest modyfikacja konsystencji żywności poprzez wprowadzenie półstałej diety w celu zmniejszenia długości posiłków oraz zagęszczania cieczy w celu zmniejszenia ryzyka aspiracji. Istotne jest również właściwe podtrzymywanie głowy w trakcie posiłku, w celu zmniejszenia ryzyka zachłyśnięcia. Jeśli karmienie drogą doustną niewystarczające, należy wziąć pod uwagę wykonanie gastrostomii. Do leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego zalecane jest stosowanie leków neutralizujących kwas żołądkowy, blokerów receptorów histaminowych, inhibitorów pompy protonowej lub leków przyspieszających opróżnienie żołądka i pasażu jelitowego. W przypadku stwierdzenia osteoporozy zalecana jest balneoterapia, przyjmowanie preparatów zawierających witaminy i wapń, ergokalciferol, a w razie wystąpienia bólu i patologicznych złamań - bifosfonianów.</p> <p>Wytyczne nie wskazują żadnego leku modyfikującego przebieg SMA.</p>
[90]	Stany Zjednoczone	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	-	Nie zidentyfikowano.
[91]		American Academy of Neurology (AAN)	-	Nie zidentyfikowano.
[88]		National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH)	-	Nie zidentyfikowano.
[28]		Di Vito i Konek	2010	Wytyczne poświęcone jedynie aspektom związanym z odżywianiem u pacjentów z SMA: stosowaniem odpowiedniej diety, problemom z karmieniem i połykaniem, zaburzeniom żołądkowo-jelitowym, przekarmieniem/niedożywieniem.
[92]	Kanada	Alberta Health Services (AHS)	-	Nie zidentyfikowano.
[93]	Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	-	Nie zidentyfikowano.
[94]		National Health and	-	Nie zidentyfikowano.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/opieka
		Medical Research Council (NHMRC)		
[95]	Belgia	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	-	Nie zidentyfikowano.
[96]	Nowa Zelandia	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	-	Nie zidentyfikowano.
[97]	Międzynarodowe	World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano.
[98]		ECRI Institute	-	Nie zidentyfikowano.
[99]		Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)	-	Nie zidentyfikowano.
[68]		International Standard of Care Committee for SMA	2007	U pacjentów z SMA wskazane jest wdrożenie koordynowanej przez neurologa wielokierunkowej opieki, uzależnionej od stanu chorego (chorzy leżący, siedzący, chodzący). W cięższych postaciach SMA, ze względu na silne osłabienie mięśni płuca, niezbędna jest opieka pulmonologa. Postępowanie w takich przypadkach obejmuje regularne monitorowanie funkcji oddechowych, między innymi poprzez badania pulsoksymetrii i wymiany gazowej oraz badania spirometryczne, jak też ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu (nieinwazyjnego lub inwazyjnego). Opieka dietetyka ma na celu dostosowanie diety do trybu życia oraz zapobieżenie skutkom osłabienia mięśni jamy ustnej i przełyku, w razie potrzeby poprzez wprowadzenie karmienia dojelitowego. Opieka ortopedy oraz ortotyka ma na celu przeciwdziałać rozwijaniu się wad kręgosłupa i kończyn, często pojawiających się wskutek osłabienia i przykurczów mięśni i nieraz wymagających korekcji chirurgicznej. Opieka fizjoterapeuty i rehabilitacja mają na celu zachowanie siły mięśni, szczególnie tych najbardziej narażonych na osłabienie w SMA, oraz pełnego zakresu ruchów we wszystkich stawach. Wytyczne nie wskazują żadnego leku modyfikującego przebieg SMA.
[100]	Europejskie	European Academy of Neurology (EAN)	-	Nie zidentyfikowano.
[101]		European Federation of Neurological Societies (EFNS)	-	Nie zidentyfikowano.

W ramach przeglądu wytycznych odnaleziono nieliczne dokumenty poświęcone standardom opieki nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni. Podstawowym dokumentem opisującym standardy postępowania z chorymi z SMA są Międzynarodowe Standardy Opieki (*Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy*) opracowane przez zespół 60 ekspertów klinicznych z Europy i Stanów Zjednoczonych w latach 2005–2007 roku [68]. Międzynarodowe Standardy Opieki zostały przetłumaczone na język polski i są propagowane przez Fundację SMA [66]. Drugim zidentyfikowanym dokumentem są francuskie rekomendacje narodowe, dotyczące postępowania w przypadku pacjentów z SMA [23]. Odnaleziono również wytyczne poświęcone jedynie wybranym aspektom opieki nad chorymi z SMA: zaburzeniom odżywiania [28] jak i problemom oddechowym [61].

Zidentyfikowane wytyczne nie wskazują żadnego leku modyfikującego przebieg choroby. Z uwagi na brak skutecznych terapii farmakologicznych, obecnie leczenie SMA jest wyłącznie objawowe.

Chorzy z SMA doświadczają złożonych i różnorodnych problemów medycznych, stąd też zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie działań wielodyscyplinarnych koordynowanych przez osobę do tego wyznaczoną, zwykle neurologa dziecięcego [12], [68]. Po rozpoznaniu SMA lekarz powinien ułożyć plan wielokierunkowego postępowania obejmującego konsultacje w poradniach: nerwowo-mięśniowej, genetycznej, pulmonologicznej, dietetycznej, gastroenterologicznej, ortopedycznej, ortotycznej i rehabilitacyjnej.

2.11. RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 tys. osób [7], [8], nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej [8].

W zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe), choroba rzadka jest definiowana jako występująca z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 tys. osób, a ultraradka jako występująca z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 tys. osób [115].

W Polsce podstawowym dokumentem odnoszącym się do definicji chorób rzadkich oraz ultraradkich jest Zarządzenie nr 17/2007 Prezesa NFZ, dotyczące zasad tworzenia programów terapeutycznych, w

którym określono, że kryterium uznania **za chorobę ultraradką jest choroba występująca u nie więcej niż 750 pacjentów w polskiej populacji** [105].

Na podstawie danych z przeglądu systematycznego Jones i wsp. 2016, chorobowość SMA wynosi 1,31-1,87/100 000 osób [39], natomiast **na podstawie szacowanej na 337-719 liczby żyjących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w Polsce [Rozdział 6], można zakwalifikować tę jednostkę chorobową do grona chorób ultraradkich.**

W sprawozdaniu przedstawionym przez Wiceministra Zdrowia w 2016 roku, w Polsce refundowane były leki na następujące ultraradkie schorzenia: chorobę Gaucher'a, chorobę Pompego, mukopolisacharydozę I, II, III, hiperhomocysteinemię, stany nadmiaru żelaza w organizmie, niskorosłość dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF1, wrodzone zespoły autozapalne, idiopatyczne włóknienie płuc [113].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [8], [9]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [10]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [11].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [7], [8], [12].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [8].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,

- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [7].

Oceniany produkt leczniczy Spinraza® 21 kwietnia 2017 roku otrzymał pozytywną opinię Komitetu do spraw Wyrobów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w leczeniu genetycznie potwierdzonego SMA [107], a w dniu 30 maja 2017 roku Komisja Europejska wydała decyzję o wprowadzeniu leku do obrotu (C(2017)3851) [110]. Należy również zaznaczyć, że w 2012 roku produkt leczniczy Spinraza® otrzymał status leku sierociego nadany przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (EU/3/12/976) [106], a w 2016 roku również w Stanach Zjednoczonych [73]. Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, **produkt leczniczy Spinraza® można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający szczególne znaczenie dla systemu ochrony zdrowia.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi nusinersen (produkt leczniczy Spinraza®) podawany dooponowo (dokanałowo), przez nakłucie lędźwiowe [5].

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza® (nusinersen) [5], zostały one przedstawione w rozdziale 11.

Spinraza® jest antysensownym oligonukleotydem (ASO) dedykowanym leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni spowodowanego przez mutację w obrębie genu *SMN1* na chromosomie 5q, która prowadzi do niedoboru białka SMN odpowiedzialnego za prawidłowe funkcjonowanie neuronów ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego. W badaniach *in vitro* oraz w badaniach z zastosowaniem transgenicznego, zwierzęcego modelu SMA, wykazano, że Spinraza® modyfikuje składanie (splicing) genu *SMN2*, tak aby przejął on funkcje uszkodzonego genu *SMN1* i umożliwia powstawanie funkcjonalnego, pełnowartościowego białka SMN [22], [40].

Produkt leczniczy Spinraza® jest środkiem wydawanym z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania w ramach leczenia szpitalnego. Leczenie produktem leczniczym Spinraza® powinno być rozpoczęte wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie eksperta dotyczącej

spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do potencjalnego ryzyka zastosowania nusinersenu [5].

Lek nusinersen (produkt leczniczy Spinraza®) jest podawany dokanałowo, przez lub pod nadzorem doświadczonego w przeprowadzaniu nakłuć lędźwiowych personelu. Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie. Terapię produktem leczniczym Spinraza® należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu SMA, podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63, a następnie dawki podtrzymujące raz na 4 miesiące [5]. Terapia nusinersenem powinna być stosowana bezterminowo (przewlekłe). Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć indywidualnie stosownie do objawów klinicznych pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.

Produkt leczniczy Spinraza® podaje się w ciągu 1-3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe (dokanałowe) za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wstrzykiwać produktu w miejscach gdzie na skórze występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Zaleca się, aby przed podaniem nusinersenu usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu leczniczego Spinraza®, która ma zostać podana.

Podanie nusinersenu, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, może wymagać sedacji. Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) przy podaniu dooponowym (dokanałowym) produktu leczniczego Spinraza®, szczególnie u młodszych pacjentów oraz u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Przy przygotowaniu i podawaniu produktu leczniczego Spinraza® należy stosować technikę aseptyczną.

Skuteczność kliniczna nusinersenu w populacji pacjentów z początkiem SMA w wieku niemowlęcym

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o akronimie ENDEAR porównano stosowanie nusinersenu względem pozorowanej procedury podania leku, w grupie niemowląt w wieku ≤ 7 miesięcy, z SMA, którego objawy ujawniły się poniżej 6. miesiąca życia. W grupie pacjentów otrzymującej produkt Spinraza® w porównaniu z grupą kontrolną poddawaną leczeniu pozorowanemu zaobserwowano istotny statystycznie wpływ na przeżycie bez zdarzeń (zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji), całkowity czas przeżycia, odsetek pacjentów, u których spełnione zostały kryteria odpowiedzi w zakresie osiągnięcia kamieni milowych w rozwoju ruchowym oraz odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości początkowej według skali CHOP INTEND [5].

Skuteczność kliniczna nusinersenu w populacji pacjentów z późniejszym początkiem SMA

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o akronimie CHERISH porównano stosowanie nusinersenu względem pozorowanej procedury podania leku, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się powyżej 6. miesiąca życia. W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy

Spinraza® w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie pozorowane zaobserwowano istotną statystycznie poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE w porównaniu z wynikiem początkowym. Rozpoczęcie leczenia wcześniej, po pierwszym wystąpieniu objawów choroby, powodowało wcześniejszą i większą poprawę czynności ruchowych, niż w przypadku pacjentów, u których leczenie rozpoczęto później. Jednakże, w obu grupach pacjenci odnieśli korzyść w porównaniu z leczeniem pozorowanym.

Skuteczność kliniczna nusinersenu w leczeniu niemowląt z SMA, w okresie przed wystąpieniem objawów choroby

Badanie o akronimie CS5 (NURTURE) jest badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, z udziałem niemowląt włączanych do badania w wieku 6 tygodni i wcześniej, u których rozpoznano SMA w badaniach genetycznych przed wystąpieniem objawów. Uznawano, że u pacjentów w tym badaniu najprawdopodobniej wystąpi SMA typu I lub II. Do chwili planowej analizy wstępnej u żadnego pacjenta nie wystąpił zgon lub interwencja oddechowa.

Pacjenci stosujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe, których osiągnięcia nie oczekuje się przy SMA typu I lub II, w sposób zbliżony do obserwowanego przy prawidłowym rozwoju. W porównaniu z wartością wyjściową, poprawę w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym ocenianą w skali HINE uzyskano u 16 pacjentów (89%) podczas analizy wstępnej w badaniu skuteczności. Dwunastu pacjentów siedziało samodzielnie, 9 stało z podparciem lub bez podparcia, a 6 chodziło z podparciem lub bez podparcia. U (89%) wykazano poprawę w zakresie całkowitego wyniku CHOP-INTEND o ≥ 4 punkty. Chociaż 4 (44%) pacjentów spełniło kryteria zdefiniowane w protokole kryteria związane z objawami SMA, to przybierali oni na wadze i osiągnęli zdefiniowane przez WHO etapy rozwoju ruchowego, w tym samodzielne siedzenie [5].

Szczegółowe dane dotyczące efektywności (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) nusinersenu przedstawiono w Analizie Klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

Produkt leczniczy Spinraza® we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni na chwilę obecną (czerwiec 2017) nie jest w Polsce refundowany (lek nie jest stosowany w żadnym innym wskazaniu) [4].

Firma Biogen ogłosiła uruchomienie tzw. programu dostępu rozszerzonego do leku (EAP) w tych państwach, w których wcześniej prowadzone były badania. Program dostępu rozszerzonego (EAP – ang. *Expanded Access Programme*) jest rozwiązaniem prawnym umożliwiającym podanie leku eksperymentalnego określonej grupie pacjentów jeszcze przed oficjalnym jego zarejestrowaniem do użytku. Lek udostępniany jest nieodpłatnie przez firmę Biogen. Aktualnie program prowadzony jest w kilkunastu krajach świata, a od lutego 2017 r. również w Polsce. W chwili obecnej program

rozszerzonego dostępu do nusinersenu zarejestrowany jest w Europejskiej Agencji do Spraw Leków tylko w odniesieniu do SMA typu I. Aktualnie nusinersen podawany jest w Klinice Neurologii i Epileptologii w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Górnośląskim Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach oraz Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku [15].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – nusinersen (produkt leczniczy Spinraza®) stosowanej u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z września 2016 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w analizowanej populacji pacjentów (chorzy z rdzeniowym zanikiem mięśni) **nie wymieniają żadnego leku modyfikującego przebieg choroby, a jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (ang. *best supportive care, BSC*), mającą na celu poprawienie komfortu życia chorego.**

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy przede wszystkim wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Obecnie na rynku leków refundowanych w Polsce

we wskazaniu obejmującym pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku [4] **nie znajdują się żadne produkty lecznicze przeznaczone do leczenia przyczynowego rdzeniowego zaniku mięśni.**

Z uwagi na brak alternatywnej terapii przyczynowej w analizowanej jednostce chorobowej, wnioskowana interwencja (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) jest przełomem terapeutycznym w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni i nie ma odpowiednika w istniejącej praktyce klinicznej.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z września 2016 [2], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca praktyka kliniczna, a tym samym wskazana technologia alternatywna powinna być zgodna we wszystkich częściach analizy. **Przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analiz dla nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z nusinersenem (dodanym do BSC) jest placebo wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC), stanowiącą aktualnie jedyny sposób postępowania terapeutycznego u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni.** Należy mieć jednak na uwadze, że stosowanie leku nusinersen u pacjentów z SMA może w znacznym stopniu zmniejszać intensywność i zmieniać rodzaj stosowanej terapii podtrzymującej.

W ramach przeprowadzonych analiz: klinicznej, wpływu na budżet i ekonomicznej, wybrana technologia alternatywna jest tożsama.

Podsumowując, za odpowiedni komparator do porównania z nusinersenem (produkt leczniczy Spinraza®) w analizowanym wskazaniu (leczenie rdzeniowego zaniku mięśni) uznano placebo (dodane do BSC), ze względu na brak jakichkolwiek innych metod leczenia przyczynowego, co ustalono na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Rdzeniowy zanik mięśni jest niezwykle ciężką chorobą, która uniemożliwia prawidłowy rozwój ruchowy i samodzielne funkcjonowanie oraz znacznie obniża jakość życia pacjentów, natomiast w cięższych postaciach prowadzi do śmierci lub znacznie skraca długość życia.

Głównym celem terapeutycznym w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni jest wydłużenie życia pacjentów w ciężkich przypadkach SMA, wydłużenie czasu do konieczności zastosowania

wspomagania oddychania, osiągnięcie przez pacjentów poszczególnych etapów rozwoju ruchowego („kamieni milowych” rozwoju ruchowego), poprawa siły mięśniowej. W związku z powyższym, za główne punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności klinicznej nusinersenu u pacjentów z SMA należy uznać:

- czas do zgonu lub konieczności zastosowania ciągłego wspomaganie oddychania;
- czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*; OS);
- zmianę funkcji motorycznych ocenianą w rozszerzonej skali HFMS (HFMSE);
- zmianę funkcji motorycznych kończyn górnych ocenianą w skali ULM;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy SMA, w przypadku pacjentów, u których choroba została zdiagnozowana presymptomatycznie;
- odsetek pacjentów nie wymagających ciągłego wspomaganie oddychania,
- zmianę funkcji motorycznych ocenianą w skali CHOP-INTEND;
- ocenę neurologiczną niemowląt w skali HINE;
- ocenę osiągania kolejnych etapów rozwoju ruchowego (ang. *developmental milestones*) „kamieni milowych” w skali WHO;
- roczny wskaźnik hospitalizacji;
- roczny wskaźnik poważnych zdarzeń oddechowych;
- czas, przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania;
- ocenę sprawności kończyn dolnych w teście 6MWT;
- jakość życia chorych (ang. *quality of life*; QoL).

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej interwencji wnioskowanej będą:

- CMAP - złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. *Compound muscle action potential*);
- MUNE - liczba czynnych jednostek motorycznych w mięśniu (ang. *Motor unit number estimation*);
- ocena parametrów związanych ze wzrostem.

W zakresie profilu bezpieczeństwa, oceniane będzie ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych);
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z leczenia;
- wystąpienie reakcji związanych nakłuciem lędźwiowym (nakłucie lędźwiowe: ICD-9 03.319 [104])

Z uwagi na niskie szanse na przeżycie powyżej 2. roku życia przez dzieci dotknięte SMA typu I, ocena czasu przeżycia całkowitego (OS), definiowanego jest jako czas od randomizacji w randomizowanym badaniu klinicznym do zgonu, jest głównym zalecanym punktem końcowym. Parametr ten jest łatwy do oceny, jednoznaczny i nie podlega interpretacji badacza. Należy mieć jednak na uwadze, że na

parametr ten może wpływać stosowanie intensywnej opieki medycznej, mogącej sztucznie wydłużyć życie pacjenta z SMA [48]. W takiej sytuacji czas do wprowadzenia ciągłego wspomaganie oddychania jest ważnym parametrem pozwalającym ocenić stan pacjenta i postęp choroby [48].

Z uwagi na to, że rozwój motoryczny dzieci z SMA typu I jest upośledzony, wprowadzenie standardowych testów oceniających sprawność motoryczną (np. CHOP-INTEND, HINE, skali WHO), dostosowanych do grupy wiekowej pacjentów pozwala na monitorowanie osiągania poszczególnych etapów rozwoju ruchowego oraz sprawności motorycznej u dzieci <2 roku życia [31], [27], [48].

W przypadku SMA typu II i III wśród wymienianych skal/testów do oceny sprawności ruchowej znajdują się HFMS, HFMSE, ULM czy 6MWT [48]. Test HFMS jest czuły na zmiany wynikające z chorób współistniejących, zabiegów chirurgicznych jak również koreluje z biomarkerami stopnia nasilenia SMA [48]. Rozszerzona o funkcjonalną skalę motoryczną wersja testu HFMS, czyli HMFSE, pozwala na rozgraniczenie pacjentów chodzących i niechodzących. Dodatkowo wyniki testu korelują z innymi klinicznymi i fizjologicznymi wskaźnikami, takimi jak natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa płuc (FEV_1), siła izometryczna mięśni czy liczba kopii genu *SVM2* [48], [53]. Test 6MWT stosowany w przypadku pacjentów chodzących pozwala zarówno na ocenę sprawności kończyn dolnych jak również ocenę stopnia zmęczenia [102].

CMAP czyli złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia dla nerwu np. łokciowego, strzałkowego, jest dobrym markerem prognostycznym dla różnych typów SMA, dobrze koreluje z wiekiem pacjenta oraz klinicznym nasileniem objawów choroby. Pomiar MUNE pozwala na oszacowanie liczby czynnych jednostek motorycznych w mięśniu. Wartości CMAP i MUNE są niskie u pacjentów z SMA typu I; wzrost MUNE przy stabilnych wartościach CMAP może odzwierciedlać wzrost puli funkcjonalnych neuronów motorycznych [102].

U pacjentów z SMA istnieje ryzyko zaburzeń wzrostu, niedowagi bądź nadwagi. Szczególnie narażeni na problemy ze wzrostem i niską wagą są leżący pacjenci z SMA, natomiast chorzy siedzący czy chodzący – na nadmierny przyrost wagi. Ocena parametrów związanych ze wzrostem (długości ciała, wagi) jest użyteczna w ocenie prawidłowości rozwoju w odniesieniu do wieku chorego oraz stanu odżywienia pacjenta [68].

Nusinersen podawany jest dooponowo (dokanałowo), co wiąże się z koniecznością wykonania nakłucia lędźwiowego. Z uwagi na sposób podania, w analizie bezpieczeństwa istotne jest oddzielenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku od reakcji związanych z wykonaniem nakłucia lędźwiowego.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu; odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i pozwalają na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji względem wybranego komparatora.

6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oceniana interwencja (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) stosowana jest w leczeniu pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni (5q) [5] i jest tożsama z populacją wyszczególnioną przez Podmiot odpowiedzialny w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [6].

Chorobowość SMA w Polsce

Nie są dostępne pełne informacje na temat chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce. We wstępnej analizie rejestru TREAT-NMD opublikowanej w 2014 roku [19] 214 pacjentów pochodziło z Polski. Informacje uzyskane od koordynatora projektu TREAT-NMD wskazują na chorobowość wynoszącą 1 przypadek na 113 899 osób z populacji generalnej Polski (około 337 chorych przy uwzględnieniu liczebności populacji generalnej Polski pod koniec 2016 roku [71]). Eksperci kliniczni wskazują, że Polsce może żyć około 700 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q. Szczegółowy opis panelu ekspertów zaprezentowano w Analizie ekonomicznej rozważanego problemu decyzyjnego [116].

Dostępne informacje na temat szacowanej chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

W obliczeniach uwzględniono wskaźniki chorobowości z innych krajów z pominięciem wyników badania z Egiptu [114], gdzie raportowano wskaźnik chorobowości w przeliczeniu na liczbę pacjentów odbywających wizyty w ośrodku, w którym przeprowadzono badanie (pozostałe źródła raportują wskaźniki w odniesieniu do populacji generalnej danego regionu).

We wszystkich obliczeniach wykorzystano liczebność populacji generalnej Polski (38433 tys. osób) populacji osób poniżej 16 roku życia (5773 tys. osób) oraz liczbę urodzeń żywych (382 tys.) z 2016 roku [71].

Tabela 16. Chorobowość rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce.

Źródło	Chorobowość w Polsce (liczba żyjących pacjentów)
Norwood i wsp. 2009 (Anglia) [50]	719
TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), 2015	337

Źródło	Chorobowość w Polsce (liczba żyjących pacjentów)
Bladen i wsp. 2014 (TREAT-NMD) [19]	215
Arkblad i wsp. 2009 (Szwecja; < 16 roku życia) [17]	185
Chung i wsp. 2003 (Hong Kong) [21]	719

W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego oraz scenariusza maksymalnego wielkości populacji uwzględniono dane z badania Norwood 2009 [50], które potwierdziły estymatory chorobowości SMA przedstawione wcześniej dla Hong Kongu [21].

W celu oszacowania chorobowości poszczególnych typów SMA, wykorzystano informacje z badania Norwood i wsp. 2009 [50] (dystrybucja typów SMA oceniona zgodnie ze standardami diagnostycznymi), które zostały skorygowane o oczekiwany odsetek pacjentów z IV typem SMA w populacji polskiej określony na podstawie opinii ekspertów.

Eksperti wskazali, że w Polsce dotychczas zdiagnozowano 2 pacjentów z SMA typu IV i odsetek pacjentów z tym typem jest niższy od 0,5% wszystkich pacjentów z SMA [116]. Na tej podstawie odsetek typu IV został określony na poziomie 0,25%.

Dostępne informacje na temat udziału poszczególnych typów SMA w całej populacji chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych żyjących w danym roku (chorobowość). Wartości zaokrąglone.

Źródło	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Norwood i wsp. 2009 (Anglia) [50] i panel ekspertów (konsensus)	7,7%	43,5%	48,6%	0,3%
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bladen i wsp. 2014 (TREAT-NMD) [19]	21,4%	30,7%	47,9%	0,0%
Shawky i wsp. 2011 (Egipt) [114]	67,5%	27,4%	5,1%	0,0%
Jedrejowska i wsp. 2009 (seria przypadków) [37]	35,8%	28,3%	35,4%	0,4%
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chung i wsp. 2003 (Hong Kong) [21]	8,0%	35,8%	56,1%	0,0%

Zapadalność na SMA w Polsce

W przypadku zapadalności na SMA, przedstawianej jako chorobowość w grupie osób urodzonych w danym roku, dane dotyczące Polski są jednymi z najbardziej wiarygodnych [38]. W badaniach opublikowanych przez dr n. med. Marię Jędrzejowską oszacowano wskaźniki zapadalności, które zostały uwzględnione w ramach niniejszego opracowania.

Tabela 18. Liczba urodzeń chorych na SMA w Polsce.

Źródło	Liczba urodzeń z SMA
Jędrzejowska i wsp. 2010 (cała Polska) [38]	41
Jędrzejowska i wsp. 2010 (Warszawa) [38]	54
Jędrzejowska i wsp. 2010 (estymacje na podstawie danych nosicieli mutacji) [38]	78
[REDACTED]	█
TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), rok 2015*	51
TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), lata 2011-2015*	46
Jones 2015 i wsp. – dolna granica wyników przeglądu systematycznego [39]	19
Jones 2015 i wsp. – górna granica wyników przeglądu systematycznego [39]	63

* informacje przekazane przez Zamawiającego.

W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy podstawowej wykorzystano dane dotyczące potwierdzonych przypadków SMA w całej Polsce – wariant „Jędrzejowska i wsp. 2010 (cała Polska) [38]”. W ramach wariantu minimalnego i maksymalnego uwzględniono odpowiednio dolną i górną granicę wyników przeglądu systematycznego Jones i wsp. 2015 [39].

Udział poszczególnych typów SMA wśród wszystkich chorych rozpoznawanych w grupie osób urodzonych w danym roku określono na podstawie badania Jędrzejowska i wsp. 2010 (dane dotyczące wszystkich przypadków z Polski) [38].

Tabela 19. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych rozpoznawanych w danej kohorcie urodzeniowej (zapadalność). Wartości zaokrąglone.

Źródło	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Arkblad i wsp. 2009 (Szwecja) [17]	42,4%	24,7%	32,9%	0,0%
[REDACTED]	█	█	█	█
Jędrzejowska i wsp. 2010 (cała Polska) [38]	68,8%	12,2%	19,1%	0,0%
Jędrzejowska i wsp. 2010 (Warszawa) [38]	50,0%	16,7%	33,3%	0,0%

Ustalono tym samym, że wśród osób urodzonych w danym roku: 28 zachoruje na SMA typu I (zakres: 13 – 44), 5 na SMA typu II (zakres: 2 – 8), 8 na SMA typu III (zakres: 4 – 12) i 0 na SMA typu IV.

[REDACTED]

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Rada Konsultacyjna lub Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotychczas nie wydali stanowiska w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Tabela 20. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (czerwiec 2017 roku).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Nusinersen (produkt leczniczy Spinraza®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (nusinersenu, produkt leczniczy Spinraza®) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów rdzeniowym zanikiem mięśni (czerwiec 2017 roku).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [74]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [75]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [76]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [77]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [78]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [79]	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [80]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [81]	-
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	Interwencja wnioskowana nusinersen (Spinraza®)	Brak rekomendacji [82]	-

Żadna ze światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydała dotychczas stanowiska w sprawie finansowania ze środków publicznych nusinersenu (Spinrazy®) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Brak rekomendacji wynika z faktu, że wnioskowana interwencja (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) została niedawno, tj. 30 maja 2017 roku dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Władze francuskie wydały zgodę na uruchomienie programu wcześniejszego dostępu do nusinersenu dla osób z SMA typu I i II. Program będzie finansowany przez państwo i ma wystartować po dopuszczeniu nusinersenu do obrotu na terenie Unii Europejskiej [15].

8. ASPEKTY REFUNDACYJNO-KOSZTOWE

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie nusinersenu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [6].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej technologii dotyczą leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q [5].

Założono, że produkt leczniczy Spinraza® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [118]).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Spinraza® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu. Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie leku sierocego, będącego jedyną opcją terapeutyczną wskazaną do stosowania wśród chorych z analizowanej populacji.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [118] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni, będzie dostępna dla pacjenta bezpłatnie.

W opracowaniu uwzględniono zarejestrowany schemat podawania wnioskowanej technologii uwzględniający 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0., 14., 28. i 63.) i następnie podanie dawki co 4 miesiące na etapie podtrzymania [5]. Liczba podań Spinraza wynosi więc 6 w 1. roku terapii; 3 rocznie w kolejnych latach [5].

Założono, że świadczeniodawca rozliczać będzie z NFZ pełne opakowanie wnioskowanej technologii, niezależnie od stopnia jego wykorzystania (np. zmniejszenie dawki leku u młodszych chorych, czy redukcja dawki z powodu obserwowanych wcześniej działań niepożądanych nie ma wpływu na koszt wnioskowanej technologii). Z uwagi na niższe wykorzystanie wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych uwzględniających najmłodszych pacjentów (zgodnie z protokołem badania ENDEAR: 9,3 mg wśród chorych w wieku < 3 miesięcy; 10,3 mg wśród chorych między 3 a 6 miesiącem życia; 10,8 mg wśród chorych między 6 a 12 miesiącem życia; 11,5 mg wśród chorych między 12 a 24 miesiącem życia; 12 mg u chorych w wieku powyżej 24 miesięcy) [117] w ramach analizy wrażliwości analiz ekonomicznych uwzględniony zostanie brak refundacji niewykorzystanej części opakowania analizowanego produktu (brak kosztu utylizowanej części fiolki).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [118], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <http://www.AOTMT.gov.pl>.
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl> (czerwiec 2017).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/71/akt.pdf
- [5] Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen).
- [6] Proponowany Program lekowy „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni”.
- [7] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [8] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [9] ORPHA, www.orpha.net (czerwiec 2017).
- [10] Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa 2012.
- [11] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010.
- [12] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [13] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10, tom I, wydanie 2008. World Health Organization 2009.
- [14] <https://www.fsma.pl/sma/genetyka-i-dziedziczenie/>
- [15] <https://www.fsma.pl>
- [16] Ahmad S, Bahatia K, Kannam A i wsp. Molecular mechanism of neurodegeneration in spinal muscular atrophy. *Journal of Experimental Neuroscience* 2016; 10: 39–49.
- [17] Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK i wsp. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* 2009;98(5):865-72.
- [18] CDC. Developmental milestones. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); May 10, 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/milestones/>
- [19] Bladen CL, Thompson R, Jackson J. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North, America, Australasia and Europe. *J Neurol.* 2014;261:152-63.
- [20] Chen YS, Shih HH, Chen TH i wsp. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr.* 2012;160(3):447-51.e1.
- [21] Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *J Child Neurol.* 2003;18(3):217-9.
- [22] Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nature Neuroscience*, 2017, 1-3.
- [23] Cuisset JM, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012;168: 902–9.
- [24] D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD i wsp. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6(71).
- [25] Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743-66.
- [26] Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E i wsp. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol.* 2014;29(11):1467-72.
- [27] De Sanctis R, Goratti G, Pasternak A i wsp. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 2016;26;754-9.

- [28] DiVito D, Konek S. Spinal Muscular Atrophy: Summary for Nutritional Care. The Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition* 2010;2:348-354.
- [29] Dzieci chore, niepełnosprawne i z utrudnieniami w rozwoju. Cytowska B, Winczury B, Stawarski A. Wydawnictwo Impuls, Kraków, 2008.
- [30] Farrar MA, Vucic S, Johnston HM i wsp. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr.* 2013;162(1):155-9.
- [31] Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC international workshop: outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy, 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):593-602.
- [32] Glanzman AM, Mazzone E, Main M i wsp. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61.
- [33] Ge X, Bai J, Lu Y i wsp. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. *J Child Neurol.* 2012;27(4):471-7.
- [34] Gregoretta C, Ottonello G, Chiarini Testa MB i wsp. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1509-14.
- [35] Farrar MA, Vucic S, Johnston HM i wsp. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr.* 2013;162(1):155-9.
- [36] ICON. The Clinical, Humanistic and Economic Burden of Spinal Muscular Atrophy (SMA). Systematic literature review update report. Version 1.0. March 2017.
- [37] Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J i wsp. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of *SMN2* gene copies, deletion in the *NAIP* gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochimica Polonica* 2009;56: 103-8.
- [38] Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagózdzon P i wsp. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):152-7.
- [39] Jones C, Oskoui M, Zielinski M i wsp. Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the European Paediatric Neurology Society Congress, Vienna, Austria; May 27–30, 2015. Poster PP09.1-2352.
- [40] Hoy SM. Nusinersen. First Global Approval. *Drugs* 2017, DOI 10.1007/s40265-017-0711-7.
- [41] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol. Clin.* 2015;33(4): 831-46.
- [42] Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S i wsp. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11(58): DOI: 10.1186/s13023-016-0424-0.
- [43] Krocza S, Steczkowska M, Kaciński M. Neurofizjologiczna ocena mięśni i nerwów obwodowych u dzieci z rozpoznaniem molekularnie rdzeniowym zanikiem mięśni. *Neurologia Dziecięca* 2009;18(35): 27-34.
- [44] McGraw S, Qian Y, Henne J i wsp. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy *BMC Neurology* 2017;17:68.
- [45] Mazzone E, Bianco F, Martinelli Di wsp. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(6):406-12.
- [46] Mercuri E, Finkel R, Montes J i wsp. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(2):126-31.
- [47] Montes J, McDermott MP, Martens WB i wsp. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2010;74(10):833-8.
- [48] Montes J, Gordon A, Pandya S i wsp. Clinical Outcome Measures in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology* 2009; 24(8): 968-978.
- [49] Moultrie RR, Kish-Doto J, Peay H i wsp. A review on spinal muscular atrophy: awareness, knowledge and attitudes. *J Genet. Consuel.* 2016;25:892-900.
- [50] Norwood FL, Harling C, Chinnery PF i wsp. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009;132(Pt 11):3175-86.

- [51] Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the *SMN1* and *SMN2* region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-23.
- [52] Oskoui M, Levy G, Garland CJ i wsp. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;69(20):1931-6.
- [53] Pera MC, Coratti G, Forcina N i wsp. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurology* 2017;17:39.
- [54] Poruk KE, Davis RH, Smart AL i wsp. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(11):966-73.
- [55] Prior TW, Snyder PJ, Rink BD i wsp. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(7):1608-16.
- [56] Prior TW, Nagan N, Sugarman A i wsp. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genetics in Medicine* 2011; 13: 686-94.
- [57] Qian Y, McGrwa S, Henne J i wsp. Understanding the experiences and Leeds of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurology* 2015;12:217.
- [58] Romeo DM, Cioni M, Scoto M i wsp. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(1):24-31.
- [59] Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R i wsp. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular Disorders* 2017, article in press.
- [60] <http://poradnik.medinfo.pl/eng-elektroencefalografia-czyli-badanie-przewodnictwa-nerwowego/>
- [61] Sansone VA, Racca F, Ottonello G i wsp. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(12):979-89.
- [62] Sugarman EA, Nagan N, Zhu H i wsp. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27-32.
- [63] Tassie B, Isaacs D, Kilham H i wsp. Management of children with spinal muscular atrophy type 1 in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(10):815-9.
- [64] Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994 Sep;4(5-6):497-502.
- [65] Tomczyński J, Werner B, Bartosiak I. Fizjoterapia dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni. *Pediatr. Pol.* 2011;86(1):82-85.
- [66] TREAT-NMD Neuromuscular Network. Badania diagnostyczne i opieka nad pacjentami z SMA.
- [67] Wadman RI, Stam M, Gijzen M i wsp. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:365–367.
- [68] Wang ChH, Finkel RS, Bertini ES i wsp. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* 2007;22(8):1027-49.
- [69] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52(5):518-23.
- [70] <http://www.who.int/childgrowth/standards/Windows.pdf?ua=1>
- [71] Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2016. Warszawa 2016.
- [72] Orphanet Report Series, Prevalence and incidence of rare disease (2016)
- [73] FDA Spinraza®. Orphan Drug Designations and Approvals.
- [74] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (czerwiec 2017)
- [75] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <https://www.cadth.ca/> (czerwiec 2017)
- [76] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/> (czerwiec 2017)
- [77] Scottish Medicines Consortium (SMC) <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (czerwiec 2017)
- [78] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) <http://www.awmsg.org/> (czerwiec 2017)

- [79] Haute Autorité de Santé (HAS) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page (czerwiec 2017)
- [80] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen <https://www.iqwig.de/> (czerwiec 2017)
- [81] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) <http://www.sbu.se/en/> (czerwiec 2017)
- [82] The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) <http://www.tlv.se/In-English/in-english/> (czerwiec 2017)
- [83] Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) Serwis Edukacyjny <https://neuroedu.pl/> (czerwiec 2017)
- [84] Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) <http://www.ptnd.pl/> (czerwiec 2017)
- [85] National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/> (czerwiec 2017)
- [86] Royal College of General Practitioners (RCGP) <http://www.rcgp.org.uk/> (czerwiec 2017)
- [87] National Institute for Health and Research (NIHR) <http://www.nihr.ac.uk/> (czerwiec 2017)
- [88] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH) <https://www.ninds.nih.gov/> (czerwiec 2017)
- [89] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/> (czerwiec 2017)
- [90] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <https://www.ahrq.gov/> (czerwiec 2017)
- [91] American Academy of Neurology (AAN) <https://www.aan.com/> (czerwiec 2017)
- [92] Alberta Health Services (AHS) <http://www.albertahealthservices.ca/> (czerwiec 2017)
- [93] Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) <http://www.racgp.org.au/home> (czerwiec 2017)
- [94] National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/> (czerwiec 2017)
- [95] Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/> (czerwiec 2017)
- [96] New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group> (czerwiec 2017)
- [97] World Health Organization (WHO) <http://www.who.int/en/> (czerwiec 2017)
- [98] ECRI Institute <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx> (czerwiec 2017)
- [99] GAIN <https://rqia.org.uk/what-we-do/gain/> (czerwiec 2017)
- [100] European Academy of Neurology (EAN) <https://www.ean.org/> (czerwiec 2017)
- [101] European Federation of Neurological Societies (EFNS) <http://efna.net/efns/> (czerwiec 2017)
- [102] European Medicines Agency. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. November 11, 2016, EMA, London, UK.
- [103] Lager C, Kroksmark AK. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Sep;19(5):537-46.
- [104] <http://www.icd9.pl/dzial1/rozdzial03/podrozdzial03.3/kategoria03.31/> (maj 2017)
- [105] <http://www.nfz.gov.pl/zaradzenia-prezesa/zaradzenia-prezesa-nfz/zaradzenie-nr-172007,2526.html> (maj 2017)
- [106] Decyzja COMP
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2012/04/human_orphan_001045.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b
- [107] Decyzja CHMP http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004312/WC500226191.pdf
- [108] Kriutwagen van Reenen E, Wadman R, Visser-Meily J i wsp. Correlates of Health Related Quality of life of adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2016, listopad: 850-5.
- [109] Jędrzejowska M. SMA – historia naturalna, obraz kliniczny.
- [110] Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu produktu leczniczego Spinraza® do obrotu na terenie Unii Europejskiej. 31.05.2017.
- [111] FDA approved Spinraza <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm>
- [112] Qu Y, Song Y, Jin Y i wsp. Compound heterozygous mutation in two unrelated cases of Chinese spinal muscular atrophy patients. *Chinese Medical Journal* 2011;124(3):385-9.
- [113] Sprawozdanie Wiceministra Zdrowia Marka Tombariewiczza za 2016 rok zawierające wydatki poniesione na refundację leków na choroby ultraradkie (maj 2017).
- [114] Shawky RM, El-Sayed NS Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2011;12(1):25-30.

- [115] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-152014dgl,6066.html>
- [116] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2017 roku.
- [117] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2017 roku.
- [118] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.

10. SPIS TABEL I RYCIN

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zaniku mięśni pochodzenia nerwowego i zespołów pokrewnych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13].	14
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna rdzeniowego zaniku mięśni [24], [41], [66], [68].	14
Tabela 3. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” oraz kryteria zakończenia udziału w programie [6].	17
Tabela 4. Korelacja liczby kopii genu <i>SMN2</i> z fenotypem rdzeniowego zaniku mięśni [41], [102].	18
Tabela 5. Zestawienie innych form zaniku mięśni pochodzenia rdzeniowego, niezwiązanych z mutacją genu <i>SMN</i> [24].	23
Tabela 6. Porównanie osiągniętych etapów rozwoju ruchowego przez dzieci z poszczególnymi typami SMA do zdrowych dzieci [34], [18], [68].	26
Tabela 7. Wyniki kwestionariusza SF-36 dotyczące jakości życia pacjentów z SMA [108].	27
Tabela 8. Roczne koszty pośrednie i bezpośrednie opieki nad chorym z rdzeniowym zanikiem mięśni [42].	28
Tabela 9. Wyniki ankiety przeprowadzonej przez Fundację SMA - szacunkowe zestawienie średnich wydatków ponoszonych przez rodziców/opiekunów pacjentów z SMA w Polsce.	29
Tabela 10. Odsetek pacjentów z SMA wymagający wspomagania oddychania, w zależności od regionu Europy [59].	31
Tabela 11. Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni w Polsce - dane z lat 1998-2005 [38].	39
Tabela 12. Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni na świecie.	39
Tabela 13. Zapadalność i chorobowość punktowa rdzeniowego zanik mięśni.	40
Tabela 14. Chorobowość rdzeniowego zaniku mięśni w zależności od typu w przeliczeniu na 100 000 osób oraz udział (%) poszczególnych typów SMA w populacji żyjących chorych.	40
Tabela 15. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (czerwiec 2017 roku).	44
Tabela 16. Chorobowość rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce.	56
Tabela 17. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych żyjących w danym roku (chorobowość). Wartości zaokrąglone.	57
Tabela 18. Liczba urodzeń chorych na SMA w Polsce.	58
Tabela 19. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych rozpoznawanych w danej kohorcie urodzeniowej (zapadalność). Wartości zaokrąglone.	58
Tabela 20. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (czerwiec 2017 roku).	59

Tabela 21. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów rdzeniowym zanikiem mięśni (czerwiec 2017 roku).....	60
Tabela 22. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Spinraza®.....	62
Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Spinraza® (nusinersen) [5].....	69

Spis rycin

Rycina. 1. Algorytm diagnostyki rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) oraz innych schorzeń nerwowo-mięśniowych. EMG – elektromiografia; CK – kinaza kreatynowa; SMARD – rdzeniowy zanik mięśni z niewydolnością oddechową [66], [68].	20
Rycina. 2. Liczba pacjentów z poszczególnymi typami SMA (A – SMA typu I, B – SMA typu II, C – SMA typu III), stosujących wentylację inwazyjną i nieinwazyjną, w poszczególnych krajach [19].....	33
Rycina. 3. Liczba pacjentów z poszczególnymi typami SMA (A – SMA typu I, B – SMA typu II, C – SMA typu III), z założonym zgłębnikiem gastrostomijnym lub sondą nosowo-żołądkową, w poszczególnych krajach [19].	34
Rycina. 4. Liczba pacjentów z poszczególnymi typami SMA (A – SMA typu I, B – SMA typu II, C – SMA typu III), którzy przeszli operację skoliozy, w poszczególnych krajach [19].....	35
Rycina. 5. Przedziały wiekowe, w których zdrowe dziecko powinno osiągać poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg WHO [70].....	38

11. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Spinraza® (nusinersen) [5]. Pełna wersja ChPL znajduje się w załączniku do niniejszego APD.

Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Spinraza® (nusinersen) [5].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	nusinersen (Spinraza®)
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Jeszcze nie przydzielony
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty i bezbarwny roztwór o pH wynoszącym około 7,2.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda fiołka 5 ml zawiera sól sodową nusinersenu w ilości odpowiadającej 12 mg nusinersenu. Każdy mililitr zawiera 2,4 mg nusinersenu.
Mechanizm działania	Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. antisense oligonucleotide), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko <i>SMN2</i> (ang. survival motor neuron 2) poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). ASO wiąże czynniki splicingowe i w ten sposób je usuwa, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla <i>SMN2</i> , w związku z czym utworzone mRNA <i>SMN2</i> może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości. SMA to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie <i>SMN1</i> . Gen <i>SMN2</i> , zlokalizowany w sąsiedztwie genu <i>SMN1</i> , odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA jest spektrum chorobowych objawów klinicznych z ciężkim przebiegiem spowodowanym mniejszą liczbą kopii genu kodującego <i>SMN2</i> i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.
Wskazania do stosowania	Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q (Rdzeniowy zanik mięśni związany z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5).
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Spinraza® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do potencjalnego ryzyka zastosowania nusinersenu. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie. Leczenie produktem leczniczym Spinraza® należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące. <u>Opóźnienie lub pominięcie podania dawki</u> W razie opóźnienia lub pominięcia dawki wysycającej produkt leczniczy Spinraza® należy podać możliwie jak najszybciej, zachowując odstęp co najmniej 14 dni pomiędzy dawkami oraz kontynuować dawkowanie z zaleconą częstością. W przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki podtrzymującej, produkt leczniczy Spinraza® należy podać możliwie jak najszybciej oraz kontynuować dawkowanie co 4 miesiące. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należących do tej grupy należy uważnie obserwować. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Spinraza® nie jest metabolizowany przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, dlatego jest mało prawdopodobne, aby konieczne

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	nusinersen (Spinraza®)
	było dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Monitorowanie leczenia	Dane dotyczące długotrwałej skuteczności produktu w okresie przekraczającym 3 lata od rozpoczęcia leczenia są ograniczone. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie stosownie do objawów klinicznych pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.
Sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Spinraza® przeznaczony jest do podawania dooponowego przez nakłucie lędźwiowe.</p> <p>Leczenie powinno być podawane przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w wykonywaniu nakłucia lędźwiowego.</p> <p>Produkt leczniczy Spinraza® podaje się w ciągu 1-3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wstrzykiwać produktu w miejscach gdzie na skórze występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Zaleca się, aby przed podaniem produktu leczniczego Spinraza® usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu leczniczego Spinraza®, która ma zostać podana.</p> <p>Podanie produktu leczniczego Spinraza®, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, może wymagać sedacji.</p> <p>Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) przy podaniu dooponowym produktu leczniczego Spinraza®, szczególnie u młodszych pacjentów oraz u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Przy przygotowaniu i podawaniu produktu leczniczego Spinraza® należy stosować technikę aseptyczną.</p>
Premedykacja	-
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Z zabiegami nakłucia lędźwiowego może wiązać się wystąpienie działań niepożądanych (np. bólu głowy, bólu pleców, wymiotów). Podanie leku tą drogą może być obciążone trudnościami u bardzo młodych pacjentów i u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Lekarz może rozważyć wykorzystanie badania ultrasonograficznego lub innych technik obrazowania przy dooponowym podaniu produktu leczniczego Spinraza®.</p> <p>Po podaniu oligonukleotydów antysensowych drogą podskórną lub dożylną obserwowano zaburzenia krzepnięcia krwi i małopłytkowość, w tym – przypadki ciężkiej postaci ostrej małopłytkowości. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się przeprowadzenie badań laboratoryjnych płytek krwi oraz wskaźników krzepnięcia przed podaniem produktu leczniczego Spinraza®.</p> <p>Po podaniu oligonukleotydów antysensowych zarówno drogą podskórną lub dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie białka w moczu (najlepiej w pierwszej porannej próbce moczu). Uporczywie utrzymujący się wysoki stężenie białka w moczu może wymagać dalszych badań.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że nusinersen nie indukuje metabolizmu przebiegającego z udziałem CYP450 ani nie jest jego inhibitorem. Badania <i>in vitro</i> wskazują, że prawdopodobieństwo występowania interakcji z nusinersenem związanych z kompetycyjnym wiązaniem z białkami osocza albo kompetycją z transporterami lub ich hamowaniem jest niskie.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania nusinersenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Spinraza® w czasie ciąży.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy nusinersen/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Spinraza®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	nusinersen (Spinraza®)
	W badaniach toksyczności u zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność ludzi.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Spinraza® nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Działania niepożądane	<p>Ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego Spinraza® oparto na dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem niemowląt i dzieci cierpiących na SMA oraz na badaniach prowadzonych metodą próby otwartej z udziałem niemowląt, u których rozpoznano SMA na podstawie badań genetycznych, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy oraz niemowląt i dzieci chorujących na SMA. Spośród 260 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Spinraza® przez maksymalnie 4 lata, 154 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres co najmniej 1 roku.</p> <p>Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie odcinka CS4 z częstością występowania przynajmniej 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza® w porównaniu z efektami terapii pozorowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ból głowy (bardzo często; $\geq 1/10$); - wymioty (często; $\geq 1/100$ do $< 1/10$); - ból pleców (bardzo często; $\geq 1/10$). <p>Zaobserwowano działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Spinraza® przez nakłucie lędźwiowe. Większość z nich odnotowano w przeciągu 72 godzin po zabiegu. Częstość występowania oraz stopień ciężkości tych zdarzeń były podobne do oczekiwanych po nakłuciu lędźwiowym. Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Spinraza® nie zaobserwowano poważnych powikłań nakłucia lędźwiowego, takich jak poważne zakażenia.</p> <p>Częstości występowania niektórych częstych działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym (np. ból głowy lub pleców) nie można ocenić w populacji niemowląt, u których stosowany jest produkt leczniczy Spinraza®, ze względu na ograniczone możliwości komunikacyjne w tej grupie wiekowej. Przeprowadzenie nakłucia lędźwiowego może być trudniejsze u pacjentów ze skoliozą lub u bardzo młodych pacjentów, w związku z czym należy rozważyć wykorzystanie technik obrazowania w tych grupach pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Immunogenność</u></p> <p>Przeprowadzono ocenę immunogenności nusinersenu u 148 pacjentów, u których określono obecność przeciwciał swoistych względem leku (ADA, ang. anti-drug antibodies) w osoczu przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia. Ogólnie częstość pojawiania się ADA była mała. U siedmiu (5%) pacjentów w czasie leczenia pojawiły się ADA, z czego u 2 osób pojawienie się przeciwciał miało charakter przejściowy, natomiast u 2 pacjentów obecność przeciwciał miała charakter trwały, a u 3 pacjentów nie została potwierdzona. Nie pojawił się widoczny wpływ ADA na odpowiedź kliniczną, zdarzenia niepożądane lub profil farmakokinetyczny nusinersenu.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Idec Ltd. Innovation House 70 Norden Road, Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1188/001
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30.05.2017
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	-
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych

<i>badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 13-43.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego-definicja), str. 13.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego-definicja), str. 13-17.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogeneza), str. 17-18.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogeneza), str. 17-18.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni), str. 18-23.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni), str. 18-23.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni), str. 18-23.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni), str. 18-23.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie), str. 23-27.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie), str. 23-27.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie), str. 23-27.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (jakość życia pacjentów z SMA), str. 27-28.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (monitorowanie postępu i przebiegu choroby), str. 36-38.
<i>Czy z rozdziału 2 jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie) 23-27, rozdz. 2.5. (jakość życia) str. 27-28.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.8. (epidemiologia i rdzeniowego zaniku mięśni), str. 38-41.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.8. (epidemiologia i rdzeniowego zaniku mięśni), str. 38-41.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1. (epidemiologia i rdzeniowego zaniku mięśni), str. 38.

<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (obciążenie ekonomiczne, społeczne i zdrowotne SMA), str. 28-36.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.9. (cel i sposoby leczenia rdzeniowego zaniku mięśni), str. 41-43.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.10. (wytyczne praktyki klinicznej), 43-47.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.10. (cel i sposoby leczenia rdzeniowego zaniku mięśni), str. 41-43.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 4.1 (wybór komparatora), str.52-53.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 6. (wybór populacji docelowej i liczebność populacji docelowej), str. 56-59.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 6. wybór populacji docelowej i liczebność populacji docelowej) 56-59.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 6. (wybór populacji docelowej i liczebność populacji docelowej), str. 56-59.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 71.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 71.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 71.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 69.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 8 (aspekty refundacyjno-kosztowe), str.60-63.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 (interwencja wnioskowana), str. 49-52, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 70.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 70-71.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3 (interwencja wnioskowana) str. 51, rozdz. 4 (komparatory) str. 53.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu</i>	Tak, rozdz. 3 (Interwencja wnioskowana) str. 50, rozdz. 4.1. (wybór komparatorów) str. 53.

<i>leczenia (ang. add-on)?</i>	
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 (Interwencja wnioskowana) str. 50, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego) str. 70.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 50, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego) str. 70.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji), str. 59-60.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 52-53.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 52-53.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.4 (obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie) str. 23-27, i rozdz. 2.6. str. 28-36.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 52-53.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 52-53.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 52-53.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 52-53, oraz rozdz. 8. (aspekty refundacyjno-kosztowe) str. 60-66.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5 (wyniki zdrowotne), str. 53-55.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 (wyniki zdrowotne), str. 53-56 i rozdz. 2.4, str. 23-27.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5 (wyniki zdrowotne), str. 53-56 i rozdz. 2.4, str. 23-27.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5 (wyniki zdrowotne), str. 53-56.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5 (wyniki zdrowotne), str. 53-56 i rozdz. 2.4, str. 23-27.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5 (wyniki zdrowotne), str. 54-56