



IGNORANTIA NOCET

Evryssi[®] (rysdypłam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 25.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 25 listopada 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.52.2021.AKJ.3 z dnia 12 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 września 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	9
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Populacja docelowa	10
3.2. Definicja i klasyfikacja	10
3.3. Etiologia i patogenezę	12
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	19
3.5.2. Rokowanie i powikłania	24
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	30
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	34
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	34
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna i charakterystyka populacji chorych na SMA w Polsce	40
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	44
4. Interwencja – rysdyplam	49
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rysdyplamu.....	54

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych i polskich organizacji	54
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	64
5. Komparatory	75
5.1. Nusinersen.....	76
5.2. Leczenie objawowe (BSC)	77
6. Efekty zdrowotne.....	80
7. Rodzaj i jakość dowodów	82
8. Kierunki analiz	83
8.1. Analiza kliniczna.....	83
8.2. Analiza ekonomiczna	87
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88
9. Załączniki	89
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	89
10. Spis tabel	90
11. Spis rysunków	91
12. Bibliografia.....	92

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5q	ramię długie chromosomu 5
5q13	ramię długie chromosomu 5, region 1, prążek 3
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BSID-III	ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition</i> – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHMP	ang. <i>Committee for Human Medicinal Products</i> – Komitet ds. ludzkich produktów leczniczych
CHOP-INTEND	ang. <i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVS	ang. <i>chorionic villus sampling</i> – biopsja kosmówki
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EAP	ang. <i>Expanded Access Programme</i> – Program rozszerzonego dostępu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EMG	ang. <i>Electromyography</i> – elektromiografia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie stowarzyszenie ds. badań nad nowotworami
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FL-SMN	ang. <i>full length-SMN</i> – transkrypty genu SMN1 o pełnej długości
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HFMSE	ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith
HINE-2	ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2</i> – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MFM	ang. <i>Motor Function Measure</i> – skala pomiaru funkcji motorycznych
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond
mRNA	matrycowe RNA

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
NCS	ang. <i>Nerve Conduction Study</i> – badanie przewodnictwa nerwowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>next generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
non-5q-SMA	SMA nie powstałe w wyniku delecji odcinka chromosomu 5q13
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RFLP	ang. <i>Restriction Fragments Length Polymorphism</i> – test polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych
RYS	rysdyplam
RNA	kwasy rybonukleinowe
RT-PCR	ang. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> – PCR z odwrotną transkrypcją
RULM	ang. <i>The Revised Upper Limb Module</i> – test modułu kończyny górnej
SMA	ang. <i>Spinal Muscular Atrophy</i> – rdzeniowy zanik mięśni
SMAIS	ang. <i>SMA Independence Scale</i> – skala samodzielności w SMA
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SMN (białko)	ang. <i>survival motor neuron protein</i> – białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN (gen)	gen kodujący białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN1	kopia telomerowa genu SMN
SMN2	kopia centromerowa genu SMN
SMN-Δ7	transkrypty SMN2 stanowiące alternatywną formę splicingową, pozbawioną eksonu 7
snRNP	ang. <i>small nuclear ribonucleoprotein</i> – małe jądrowe rybonukleoproteiny
UE	Unia Europejska
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest nerwowo-mięśniową, neurodegeneracyjną chorobą rzadką, należącą do grupy zaburzeń genetycznych, charakteryzujących się zwyrodnieniem komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i prowadzących do osłabienia mięśni szkieletowych i oddechowych oraz występowanie przykurczów stawowych, spowalniających rozwój motoryczny chorego. W przebiegu SMA dochodzi więc do hipotonii, stopniowego zaniku mięśni, trudności w oddychaniu i upośledzenia sprawności fizycznej, często prowadzącej do inwalidztwa lub zgonu.

Choroba ta charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem. Wyróżnia się pięć typów SMA, które różnią się stopniem nasilenia objawów, czasem ich wystąpienia, ciężkością przebiegu, czasem przeżycia czy osiąganym stopniem rozwoju motorycznego.

Populację docelową dla rysdyplamu (RYS) stanowią chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2.

Dane epidemiologiczne są ograniczone, jednak szacuje się, że w Polsce żyje około 800-1 000 chorych na SMA. Rocznie w Polsce SMA diagnozuje się u 50-60 dzieci, spośród których u 35-55 rozwinię się postać SMA o ostrym przebiegu a objawy wystąpią w wieku niemowlęcym.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Chorzy na SMA borykają się z ograniczeniami wynikającymi zarówno z charakteru i przebiegu choroby, jak również z problemów związanych z potrzebą korzystania z wielodyscyplinarnej opieki zdrowotnej. Wszystkie te ograniczenia oddziałują negatywnie na ich jakość życia.

Pomimo rejestracji kolejnych opcji terapeutycznych w leczeniu SMA, w większości przypadków dostęp chorych do leczenia przyczynowego jest w Polsce nadal ograniczony do nusinersenu. Co więcej, stosowanie tego leku wiąże się z szeregiem niedogodności i wystąpieniem dodatkowego ryzyka zdrowotnego związanego z drogą podania. Inwazyjna droga podania determinuje w tej sytuacji konieczność zgłoszenia się chorego (wraz z opiekunem) do ośrodka koordynującego, jest związana z ryzykiem wynikającym z samego nakłucia lędźwiowego, jak również z koniecznością zastosowania znieczulenia miejscowego, a w części przypadków ogólnego. Należy również podkreślić kwestię obciążenia psychicznego, które towarzyszy zarówno chorym, jak i ich opiekunom przy każdorazowym podaniu leku. Istnieje ponadto grupa chorych, u których nusinersen nie może zostać zastosowany (m.in. chorzy z przeciwwskazaniem bezwzględnym w postaci zaawansowanej skoliozy) i tym samym jedyną opcją pozostaje dla nich leczenie objawowe (BSC).

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę chorych na SMA stanowi rysdyplam, który podaje się doustnie. W przypadku uzyskania przez rysdyplam pozytywnej decyzji refundacyjnej chorzy zyskają skuteczną opcję leczenia przyczynowego, której droga podania jest bardziej przystępna dla chorego i nie jest związana z niedogodnościami związanymi ze stosowaniem nusinersenu, co również może się przyczynić do poprawy jakości życia chorych i ich rodzin.

INTERWENCJA	<p>Rysdyplam podaje się w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Wiek i masa ciała</th> <th style="text-align: center;">Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">2 miesiące do < 2 lat</td> <td style="text-align: center;">0,20 mg/kg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥ 2 lat (< 20 kg)</td> <td style="text-align: center;">0,25 mg/kg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥ 2 lat (≥ 20 kg)</td> <td style="text-align: center;">5 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka	2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg	≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg	≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg
Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka								
2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg								
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg								
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg								
KOMPARATOR	<p>W Polsce jedyną refundowaną aktualnie w leczeniu chorych na SMA opcją terapeutyczną stanowiącą leczenie przyczynowe jest nusinersen (NUS) finansowany w ramach Programu lekowego B.102. Program charakteryzuje się szerokimi kryteriami włączenia, dlatego też większość chorych ze zdiagnozowanym SMA kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia NUS. W przypadku, kiedy istnieją obiektywne przeciwwskazania do zastosowania NUS lub rozpoczęcie terapii nie jest możliwe z innych przyczyn, chory zostaje poddany wielodyscyplinarnej opiece specjalistycznej polegającej na zastosowaniu leczenia objawowego.</p> <p>Na podstawie zgromadzonych danych za komparatory dla rysdyplamu uznano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Nusinersen</u> w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie łędźwiowe¹. Leczenie rozpoczyna się od podania 4 dawek wysycających w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące 2) Leczenie objawowe (BSC) 								
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia bez trwałej wentylacji; • ocena funkcji motorycznych; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 								
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe (w przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne). • Publikacje w językach: polskim lub angielskim. 								

¹ zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Evrysdi® (rysdyplam) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Evrysdi® (ryśdyplam) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami w ChPL Evrysdi®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest nerwowo-mięśniową, neurodegeneracyjną chorobą, należącą do grupy zaburzeń genetycznych, charakteryzujących się zwyrodnieniem komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i prowadzących do osłabienia i zaniku mięśni. Uznawana jest ona za chorobę rzadką [Ando 2020, Gonet 2020, Messina 2020, Szczerba 2018, Yao 2021].

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD 10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*) rdzeniowy zanik mięśni określony jest kodem ICD-10: G12.0 oraz G12.1 (odpowiednio: zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, dziecięcy, typu I (Werdniga-Hoffmana); inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego) [Klasyfikacja ICD-10].

SMA jest drugim najczęściej występującym schorzeniem autosomalno-recesywnym oraz stanowi jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie przyczyn zgonów wśród dzieci [Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Messina 2020, Wadman 2019].

SMA jest chorobą charakteryzującą się degeneracją motoneuronów alfa. Obumieranie neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym, odpowiadających za skurcze i rozkurcze mięśni, destabilizuje stymulację nerwową mięśni poprzecznie prążkowanych. Skutkiem tego jest postępujące osłabienie mięśni szkieletowych i oddechowych oraz występowanie przykurczów stawowych, spowalniających rozwój motoryczny chorego. W przebiegu SMA dochodzi więc do hipotonii, stopniowego zaniku mięśni, trudności w oddychaniu i upośledzenia sprawności fizycznej, często prowadzącej do inwalidztwa [Majchrzak-Celińska 2020, Messina 2020, Szczerba 2018, Włodarczyk 2019]. Choroba ta nie powoduje zaburzeń w rozwoju poznawczym i intelektualnym [Finkel 2018, Fundacja SMA, Gonet 2020].

W około 95% przypadków przyczyną rdzeniowego zaniku mięśni jest mutacja genu SMN1, polegająca na homozygotycznej delecji w obrębie długiego ramienia chromosomu piątego (5q13). Choroba może być także spowodowana mutacją o charakterze substytucji lub małych delecji w innych genach, co zaburza ich prawidłową ekspresję. Mutacje te występują u pozostałych 5% chorych. W takich przypadkach chorobę tą klasyfikuje się jako non-5q-SMA [Liss 2010, Majchrzak-Celińska 2020, Szczerba 2018, Włodarczyk 2019, Yao 2021].

Choroba ta charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, uzależnionym od wieku pojawienia się pierwszych objawów oraz zdolności do osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego, w tym: samodzielnego siedzenia, stania i chodzenia [Jędrzejowska 2017]. Wyróżnia się pięć typów SMA. Różnią się one względem siebie stopniem nasilenia objawów i momentem ich wystąpienia, ciężkością przebiegu, czasem przeżycia czy osiąganym stopniem rozwoju motorycznego [Majchrzak-Celińska 2020, Mazurkiewicz-Bełdzińska 2019, Włodarczyk 2019]. Tradycyjnie więc klasyfikacja ta opiera się o genotyp i stopień nasilenia objawów, jednak obecnie, dzięki wprowadzeniu terapii modyfikujących przebieg choroby, fenotypy stały się bardziej zróżnicowane i rozróżnienie typów SMA koncentruje się na stanie funkcjonalnym chorego (chorzy nie siedzący, siedzący, chorzy mający zdolność do poruszania się), a także uzyskanej odpowiedzi na leczenie (pogorszenie, brak zmian, poprawa) [Keinath 2021].

Klasyfikację typów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja typów SMA

Typ SMA	Przeciętna liczba kopii SMN2*	Odsetek chorych	Naturalny przebieg choroby
SMA typu 0	1	Rzadko, poniżej 1%	Zgon w ciągu kilku tygodni od urodzenia
SMA typu 1	1-2	45% - 60%	Długość życia wynosząca <2 lata
SMA typu 2	3	20%	Długość życia krótsza niż w przypadku zdrowych osób (szacowana jest na 20-40 lat)
SMA typu 3	3-4	30%	Długość życia taka jak w przypadku zdrowych osób
SMA typu 4	4 lub więcej	Poniżej 5%	Długość życia taka jak w przypadku zdrowych osób

Źródło: Arnold 2015, Finkel 2016, Majchrzak-Celińska 2020, Keinath 2021

*zgodnie z danymi z Polskiego Rejestru SMA, przedstawiającymi informacje gromadzone do 31.10.2019 r., w przypadku chorych na SMA typu 1 najczęściej odnotowana liczba kopii wynosi 3 (57% chorych na SMA typu 1) lub 2 (38% chorych na SMA typu 1), w przypadku pozostałych typów SMA najczęściej występująca liczba kopii jest spójna z wartościami przedstawionymi w tabeli: dla SMA typu 2 są to 2 kopie genu SMN2 (82%), w przypadku SMA typu 3: 3 (54%) lub 4 (40%), natomiast w przypadku SMA typu 4 są to 4 kopie (83%) [Polski Rejestr SMA 2021]

3.3. Etiologia i patogeneza

Za około 95% przypadków SMA odpowiedzialna jest mutacja genu SMN1, spowodowana homozygotyczną delecją eksonu 7 kopii telomerowej w obrębie genu SMN1 (90%), rearanżacją (5%) lub inną mutacją. W pozostałych przypadkach SMA pojawia się na skutek mutacji – substytucji lub małych delecji – w różnych częściach genu [Liss 2010, Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Szczerba 2018].

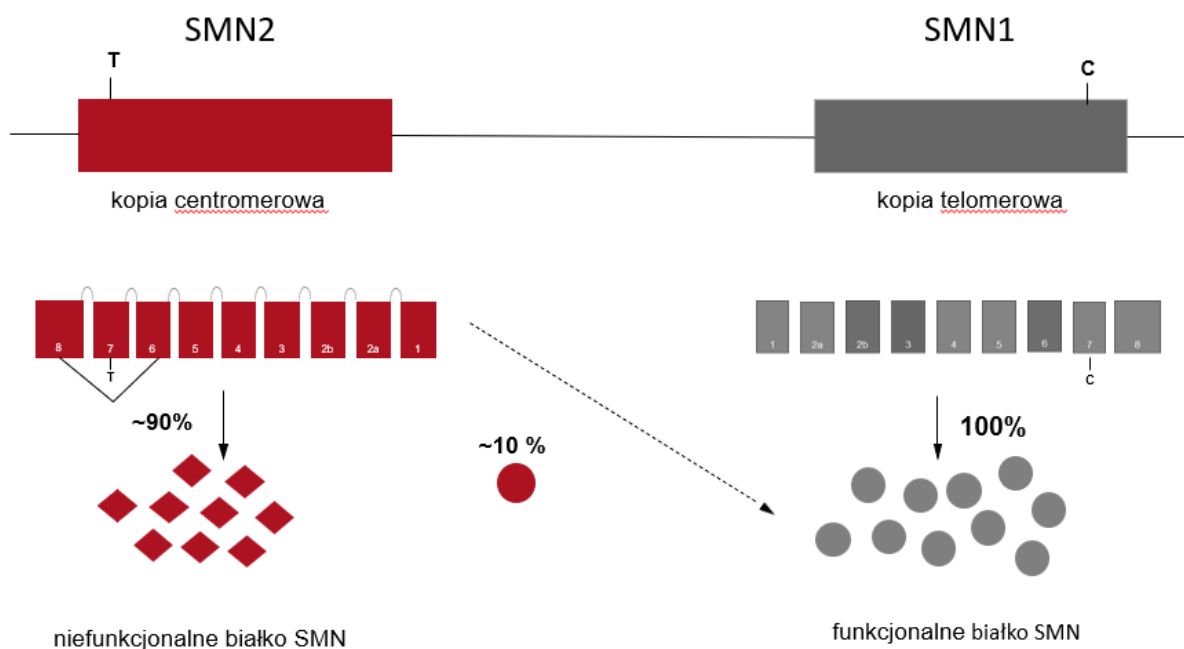
Mutacja genu SMN1 skutkuje niedoborem białka SMN i prowadzi do zwyrodnienia komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i pnia mózgu. Białko SMN to białko wiążące RNA. Ma kluczowe znaczenie w regulacji ekspresji genów w motoneuronach i montażu snRNP (ang. *small nuclear ribonucleoprotein* – małe jądrowe rybonukleoproteiny) w cytoplazmie. Gen SMN występuje w co najmniej dwóch kopiach: SMN1 (kopia telomerowa genu SMN) i SMN2 (kopia centromerowa genu SMN). Oba geny kodują identyczne białko. Różnicę między transkryptami SMN1 a SMN2 stanowi to, że transkrypty SMN1 posiadają pełną długość (FL-SMN, które to jest niezbędne do przeprowadzenia splicingu), natomiast większość transkryptów SMN2 (90%) jest pozbawiona eksonu 7 (SMN-Δ7) [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Szczerba 2018].

Gen SMN2 odpowiada więc za produkcję białka SMN, jednak białko pozbawione eksonu 7 jest niefunkcjonalne i szybko ulega degradacji [Gonet 2020, Szczerba 2018]. Szacuje się,

że jedynie 10% białek produkowanych przez każdą kopię genu SMN2 stanowi białka funkcjonalne [Keinath 2021]. Większość komórek posiada zdolność do skompensowania lub tolerowania niskiego stężenia białka, umożliwiając przeżycie w okresie prenatalnym. Niedobór białka SMN prowadzi jednak do utraty neuronów ruchowych w okresie niemowlęcym (SMA typ 1) lub dzieciństwie (SMA typ 2 i 3) [Majchrzak-Celińska 2020, Szczerba 2018].

Poniżej przedstawiono schemat kopii genu SMN1 i SMN2 i produkcji białka SMN.

Rysunek 1.
Schemat genów SMN1 i SMN2 odpowiedzialnych za produkcję białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Keinath 2021

W związku z tym, że gen SMN2 produkuje niewielką ilość funkcjonalnego białka, większa liczba kopii genu SMN2 skorelowana jest z większą ilością białka SMN, co przekłada się na mniejszy stopień nasilenia objawów SMA [Gonet 2020, Majchrzak-Celińska 2020, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019,].

SMA jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [Keinath 2021, Szczerba 2018, Włodarczyk 2019, Yao 2021]. Schorzenia autosomalne recesywne rozwijają się u osób, u których wystąpią dwie mutacje tego samego genu, czyli w przypadku których nosicielami są zarówno ojciec, jak i matka. Tym samym homozygota dominująca pozostaje zdrowa, a heterozygota będzie nosicielem choroby – mutacje samoistne zdarzają się bardzo rzadko [Fundacja SMA].

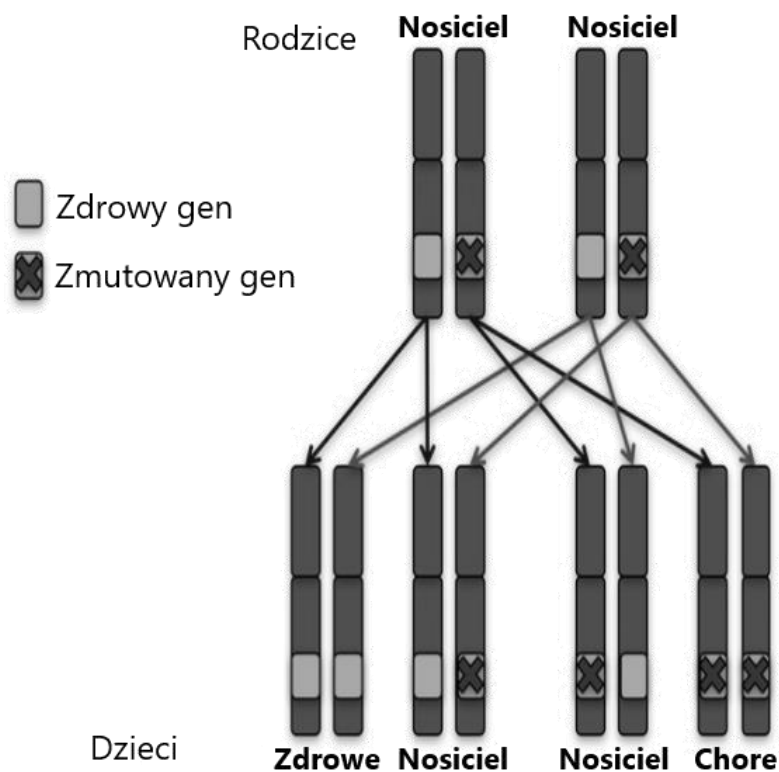
W przypadkach, w których obydwójce rodziców są nosicielami mutacji SMN1 istnieje:

- 25% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie chore;
- 25% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie zdrowe (nie będzie miało SMA i nie będzie nosicielem);
- 50% prawdopodobieństwo, że będzie nosicielem mutacji, ale nie będzie miało SMA [Fundacja SMA, NHS 2020].

W przypadkach, w których jedno z rodziców jest nosicielem mutacji SMN1, istnieje 50% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie bezobjawowym nosicielem [Fundacja SMA, NHS 2020]. Należy podkreślić, że niektóre typy SMA występujące rzadziej, dziedziczone są w inny sposób, a nawet mogą w ogóle nie być przekazywane [NHS 2020].

Schemat dziedziczenia SMA w przypadku nosicielstwa mutacji SMN1 przed obydwójce rodziców przedstawiono poniżej.

Rysunek 2.
Schemat dziedziczenia SMA w przypadku, gdy obydwójce rodziców są nosicielami mutacji SMN1



Źródło: Opracowanie własne na podstawie [Gulani 2021]

3.4. Rozpoznawanie

Rdzeniowy zanik mięśni jednoznacznie zdiagnozować można w oparciu o badanie genetyczne [Jędrzejowska 2017, Fundacja SMA]. Wykonanie takiego badania jest konieczne w celu kwalifikacji do Programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Minimum diagnostyczne stanowi badanie w kierunku delekcji eksonu 7 genu SMN1. Badanie to nazwać można testem diagnostycznym pierwszego wyboru w związku z tym, iż 95% chorych na SMA posiada homozygotyczną delekcję eksonu 7 genu SMN1. Dostępnych jest wiele testów DNA pozwalających na wykrycie delekcji eksonu 7 genu SMN1 opartych na różnicy (c.840C>T) między SMN1 i SMN2 [Jędrzejowska 2017, Keinath 2021].

Złotym standardem diagnostycznym jest badanie ilościowe z równoległą oceną liczby kopii genu SMN1 i SMN2. Analizy te najczęściej wykonywane są przy użyciu metody PCR (ang. *Polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy) albo MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond). Standardowym narzędziem diagnostycznym jest także sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, ang. *Next Generation Sequencing*) lub techniki RFLP (ang. *Restriction Fragments Length Polymorphism* – test polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych) [AOTMiT 2021, Jędrzejowska 2017, Mercuri 2018].

Należy podkreślić, iż w projekcie dotyczącym rozszerzenia programu badań przesiewowych u noworodków, zaproponowano użycie tych samych testów genetycznych służących do wykrywania mutacji genu SMN. Zgodnie z najnowszym stanem wiedzy, dnia 8 lutego 2021 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał pozytywną decyzję o poszerzeniu panelu badań przesiewowych u noworodków w Polsce o badanie w kierunku SMA. Program ten został zaplanowany na lata 2019-2022. W projekcie zaproponowano i uznano za optymalną następującą kolejność wykonywanych testów w kierunku SMA:

- wykonanie testu RT-PCR (ang. *reverse transcriptase-PCR* – PCR z odwrotną transkrypcją);
- potwierdzenie wyniku badania testem MLPA;

- w przypadku pozytywnych wyników testów przesiewowych RT-PCR i MLPA nastąpić powinno skierowanie do ośrodka prowadzącego terapię SMA, w którym na podstawie pobranej próbki krwi nastąpi weryfikacja wyniku badania [AOTMiT 2021, AOTMiT 2021_b].

Łańcuchowa reakcja polimerazy opiera się o amplifikację wyizolowanego wcześniej fragmentu DNA, który został wyznakowany przy użyciu dwóch oligonukleotydowych primerów (starterów). Jeden cykl reakcji złożony jest z denaturacji, hybrydyzacji starterów i elongacji nici [Macheta 2015]. PCR umożliwia określenie liczby kopii SMN1, stwierdzenie delecji jednego z alleli (heterozygotyczności) [Prior 2011]. Zaletą metody PCR jest duża czułość testu, jej nieskomplikowanie oraz możliwość amplifikacji małych ilości DNA w krótkim czasie. Do wad natomiast zaliczono ryzyko otrzymania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych [Macheta 2015].

Test RT-PCR stanowi połączenie techniki odwrotnej transkrypcji oraz reakcji PCR. Odwrotna transkryptaza umożliwia syntezę pojedynczej komplementarnej nici DNA na matrycy RNA. Nic DNA, która została wytworzona, zostaje powielona za pomocą PCR. Metoda ta pozwala więc na pomiar bardzo małej ilości RNA. Charakteryzuje się wysoką czułością, ale również problemami z interpretacją kliniczną. Użycie tej metody wymaga znajomości sekwencji konkretnego genu fuzyjnego [Macheta 2015].

Test MLPA jest jednym z najczęściej stosowanych testów diagnostycznych w kierunku delecji eksonu 7 genu SMN1, będący testem czułym i zdolnym do określania liczby kopii SMN1 i SMN2, umożliwiając tym samym rozróżnienie typu SMA [Keinath 2021, Prior 2011]. Test MLPA opiera się na ligacji i łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Pozwala na identyfikację delecji i duplikacji pojedynczych eksonów. W metodzie tej zachodzi proces hybrydyzacji matrycy z sondami i ligacji sond z wykorzystaniem ligazy, który poprzedzony jest denaturacją genomowego DNA. Następnie, w wyniku reakcji PCR, dochodzi do powielenia DNA sond oraz rozdziału produktów przy użyciu sekwentora. Komputerowa analiza danych wskazuje sondy, które nie uległy ligacji. Sondy te zawierają sekwencje tylko jednego startera. Do zalet wykonywania testu MPLA zaliczono stosunkowo niskie koszty wykonywania badania, możliwość jednoczesnego badania wielu próbek, a także jego dużą dokładność i swoistość [Macheta 2015].

Test RFLP umożliwia wykrycie homozygotycznej delecji eksonu 7 w genie SMN1 [Prior 2011]. W celu przeprowadzenia tego testu wykorzystuje się fragment DNA, który ulega wstępnej amplifikacji i cięciu odpowiednimi enzymami restrykcyjnymi. Analiza wzorów powstałych w

wyniku elektroforezy mieszaniny reakcyjnej pozwala na wskazanie polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych [Sułek 2019]. Test RFLP jest powszechnie stosowany w diagnostyce SMA, zarówno w diagnostyce klinicznej, jak i prenatalnej [Prior 2011].

Metoda sekwencjonowania nowej generacji (NGS) składa się z trzech etapów: izolacji i stworzenia zbioru jednoniciowych DNA, amplifikacji matrycy oraz procesu równoległego sekwencjonowania, zależnego od opracowanej platformy zestawu badawczego. Stosowanie diagnostyki przy użyciu NGS wymaga dostępności skomplikowanych programów przystosowanych do analizy danych bioinformatycznych oraz umiejętności badacza [Macheta 2015]. NGS umożliwia wykrycie stanu nosicielstwa SMA oraz określenie liczby kopii genu SMN1 [Lopez-Lopez 2020].

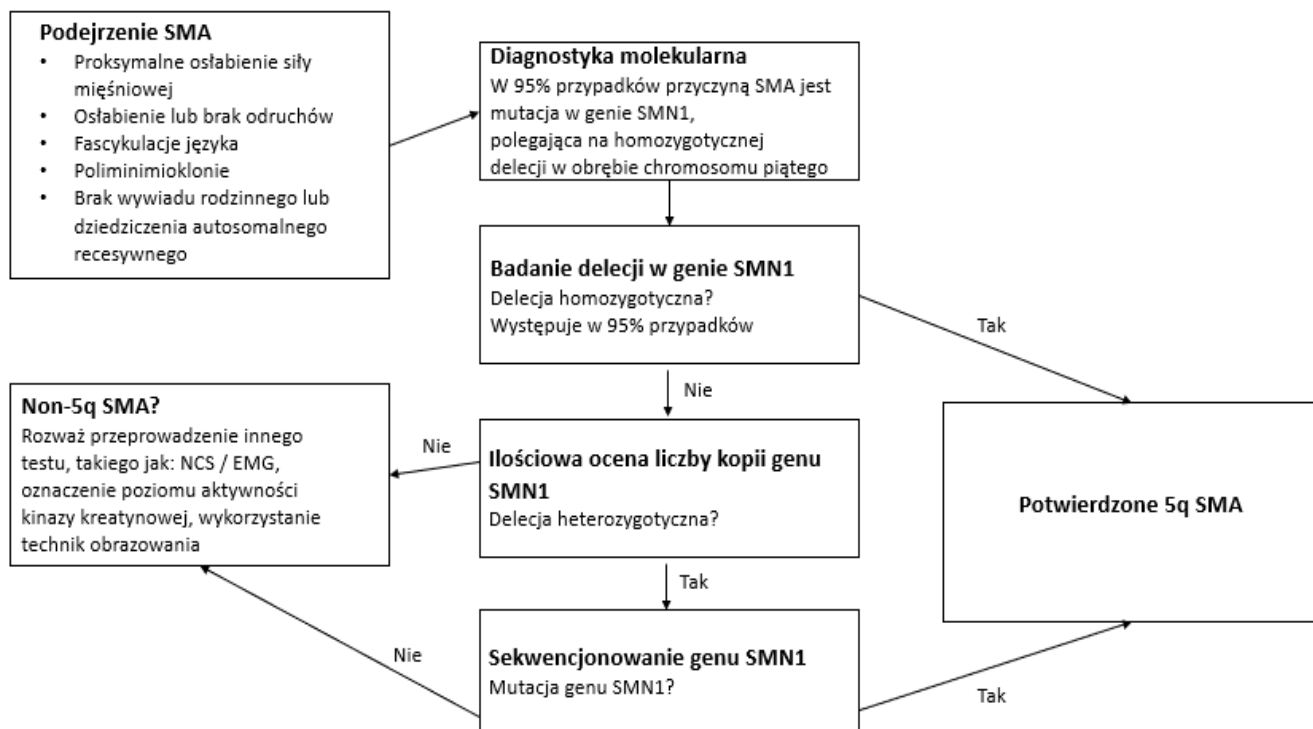
Sekwencjonowanie DNA umożliwia jednoczesne sekwencjonowanie wielu genów, które wraz z genem SMN1 powodują powstanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych. W przypadku chorych posiadających jedną kopię genu SMN1 z niezidentyfikowaną drugą mutacją, w diagnozowaniu SMA pomocna może być analiza mRNA [Keinath 2021]. Metody sekwencjonowania umożliwiają wykrycie mutacji punktowych [Sułek 2019].

Diagnostyka w kierunku mutacji punktowych wskazana jest w przypadku chorych z zachowaną jedną kopią SMN1. Należy jednak podkreślić, że brak mutacji punktowej nie oznacza wykluczenia SMA, które jest zależne od SMN1. Opcję diagnostyczną w przypadkach niewykrycia mutacji genu SMN1 stanowi ponowna analiza fenotypu oraz badania elektrofizjologiczne [Jędrzejowska 2017].

Badania prenatalne w kierunku SMA pozwalające na wykrycie delecji eksonu 7 genu SMN1 można przeprowadzić na DNA wyekstrahowanym z biopsji kosmówki (CVS, ang. *chorionic villus sampling*) lub płynów owodniowych. Prenatalną diagnostykę SMA często wykonuje się w przypadkach, gdy homozygotyczna delecja została zidentyfikowana wcześniej, lub w których istnieje 25% prawdopodobieństwo, że dziecko zachoruje na rdzeniowy zanik mięśni (gdy obydwój rodziców są nosicielami lub w następstwie wykonania testu na nosicielstwo) lub w przypadkach wykrycia nieprawidłowości na USG płodu (takimi jak na przykład spowolnienie ruchów płodu, przykurcze *in-utero*) [Keinath 2021]. Biopsja kosmówki oraz amniopunkcja refundowane są ze środków publicznych w ramach Programu Badań Prenatalnych, w przypadku spełnienia wszystkich warunków, takich jak np.: skończone 35 lat, wystąpienie aberracji chromosomowej płodu lub dziecka w poprzedniej ciąży czy stwierdzenie nieprawidłowości wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu [Program Badań Prenatalnych].

Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3.
Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA



Źródło: Arnold 2015

NCS – ang. *Nerve Conduction Study*, badanie przewodnictwa nerwowego
EMG – ang. *Electromyography*, elektromiografia

Ilościowa ocena liczby kopii genów SMN1 wykorzystywana jest także w celu identyfikacji nosicieli z jedną kopią SMN1 od osób niebędących nosicielami z 2 lub więcej kopiami SMN1. Testy na nosicielstwo wykonywane są zwłaszcza w kontekście świadomego planowania rodziny i mogą stanowić bodziec do wykonania badań prenatalnych. Ważny ich aspekt stanowi poradnictwo genetyczne. Testy na nosicielstwo wiążą się pewnymi ograniczeniami, m.in. około 2% przypadków SMA jest spowodowanych mutacjami powstałymi *de novo*, a nie odziedziczonymi od rodzica. Wykazano również, że około 4% populacji posiada 3 kopie SMN1. W rezultacie posiadanie dwóch kopii SMN1 na jednym chromosomie i ani jednej kopii SMN1 na drugim chromosomie jest stosunkowo powszechne [Keinath 2021].

Dodatkowo należy podkreślić, że identyfikacja liczby kopii SMN2 ma kluczowe znaczenie w przewidywaniu prawdopodobnego stopnia nasilenia objawów rdzeniowego zaniku mięśni, ale informacji tej nie należy traktować jako 100-procentowy czynnik prognostyczny. Należy pamiętać, że liczba kopii genu SMN2 występująca w określonych typach SMA stanowi wartość

przeciętną. Pomimo tego, że chorzy z SMA typu 1 posiadają zazwyczaj 1 kopię genu SMN2, możliwa jest obecność większej liczby kopii – przykładowo, trzy kopie genu SMN2 stwierdza się zarówno u osób z SMA typu 1, jak i z SMA typu 3. Ocena liczby kopii genu SMN2 jest cenna w kontekście badań przesiewowych noworodków i identyfikacji chorych wymagających wczesnego leczenia [Jędrzejowska 2017, Keinath 2021].

Czas diagnozy powinien być jak najkrótszy i powinien wynosić nie więcej niż 2 tygodnie. Jest to szczególnie istotne u niemowląt i małych dzieci, gdyż w ich przypadku leczenie powinno zostać wdrożone jak najszybciej [Fundacja SMA, Jędrzejowska 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny SMA jest bardzo zróżnicowany. Istnieje zależność, zgodnie z którą im później pojawią się objawy rdzeniowego zaniku mięśni, tym przebieg choroby powinien być łagodniejszy [Keinath 2021, Kirschner 2020, Yao 2021]. Zazwyczaj także większa liczba kopii genu SMN2 związana jest z łagodniejszym przebiegiem choroby [Arnold 2018, Majchrzak-Celińska 2020, Wadman 2020, Włodarczyk 2019].

Charakterystycznym objawem występującym w przebiegu SMA jest hipotonia, powstająca na skutek destabilizacji stymulacji nerwowej mięśni poprzecznie prążkowanych [Majchrzak-Celińska 2020]. Hipotonia powoduje osłabienie siły mięśniowej i zanik mięśni, w następstwie czego dochodzi do szeregu powikłań obejmujących zaburzenia:

- układu oddechowego (nawracające infekcje dróg oddechowych, zaleganie wydzieliny, upośledzony odruch kaszlu; w następstwie niewydolność oddechowa);
- układu kostno-szkieletowego (skolioza, deformacja klatki piersiowej, zwichnięcia stawów, podwichnięcia stawów, przykurcze stawowe);
- układu pokarmowego (refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia połykania, niedożywienie lub otyłość) [Lunn 2008, Mazurkiewicz-Bełdzińska 2019].

Objawy te prowadzą do postępującej niepełnosprawności ruchowej [Mazurkiewicz-Bełdzińska 2019]. Należy podkreślić, że niedobór białka SMN nie tylko powoduje uszkodzenie neuronów ruchowych, ale także wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie wielu tkanek, w tym tych znajdujących się w mięśniach szkieletowych, serca, autonomicznego i trzewnego układu

nerwowego, układu metabolicznego/hormonalnego oraz układ limfatyczny i rozrodczego. Z tego powodu w miarę postępu choroby u chorego z SMA może wystąpić niewydolność wielonarządowa [Yao 2021]. Niewydolność wielonarządowa z kolei doprowadzić może do śmierci [Mazurkiewicz-Beldzińska 2019].

Postępująca niewydolność oddechowa oraz częste infekcje i nadkażenia płuc są częste w najcięższych postaciach SMA, a niewydolność oddechowa i powikłania po deformacjach klatki piersiowej są przyczyną większości zgonów u pacjentów z SMA [Lorson 2010].

Obraz kliniczny SMA obejmuje najczęściej proksymalny, symetryczny niedowład mięśni, zwłaszcza kończyn dolnych. Obserwuje się zanik i kurcze mięśni, a także fasykulacje. U chorych występuje osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich. Choroba manifestuje się także drżeniem pozycyjnym i kinetycznym kończyn górnych [Kułaga 2020].

Cechą SMA jest duża zmienność nasilenia objawów, szerokie spektrum wieku zachorowania, ciężkość przebiegu, szeroki zakres powikłań [Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Szczerba 2018].

Zgodnie z klasyfikacją SMA według *International SMA Collaboration* wyróżnić można pięć typów SMA (od 0 do IV). Klasyfikacja ta została oparta na okresie pojawienia się objawów i najwyższych możliwych do osiągnięcia funkcji motorycznych [Wadman 2019, Yao 2021].

Charakterystykę naturalnego przebiegu rdzeniowego zaniku mięśni w podziale na 5 typów SMA, prezentującą obraz kliniczny choroby przed zastosowaniem leczenia modyfikującego przebieg SMA, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Rozróżnienie typów SMA – przebieg i manifestacja choroby

Typ SMA	Czas wystąpienia objawów	Przebieg choroby	Charakterystyka rozwoju ruchowego	Objawy kliniczne
SMA 0	Okres prenatalny	Bardzo ciężki	Niezdolność do samodzielnego siedzenia, brak kontroli głowy	Ogólne osłabienie, hipotonia, niewydolność oddechowa, zaburzenia przyjmowania pokarmu, przykurcze mięśni
SMA 1	0 – 6 miesięcy	Ciężki	Niezdolność do samodzielnego siedzenia	Proksymalne osłabienie siły mięśniowej, niewydolność oddechowa, zaburzenia przyjmowania pokarmu, drgania mięśniowe (fascykulacje) języka, niezdolność do samodzielnego siedzenia, raczkowania, chodzenia - ogólne upośledzenie rozwoju motorycznego. Przed ukończeniem drugiego roku życia konieczność wprowadzenia sztucznej wentylacji.
SMA 2	Między 6 – 18 miesiącem	Pośredni	Samodzielnie siedzenie, brak możliwości stania i poruszania się	Proksymalne osłabienie siły mięśniowej, drgania mięśniowe (fascykulacje) języka, mimowolne ruchy palców lub całej ręki (<i>minipolymyoclonus</i>), skolioza. Przebieg choroby znacznie łagodniejszy niż w przypadku SMA typu 1.
SMA 3	A: między 18 miesiącem – 3 rokiem życia B: między 3 rokiem życia – 30 rokiem życia*	Przewlekły	Zdolność do samodzielnego przemieszczania	Proksymalne osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych, nieprawidłowy chód. Postępuje znacznie wolniej, niż SMA I i II, lecz rozwija się przez całe dorosłe życie.
SMA 4	Powyżej 30 roku życia	Przewlekły	Zdolność do samodzielnego przemieszczania	Najłagodniejsza postać choroby. Charakterystyczne osłabienie mięśni w tym: drżenia oraz przykurcze kończyn.

* Biorąc pod uwagę zmienny przebieg choroby czas wystąpienia objawów u chorych na SMA typu 3 podano w podziale na dwa podtypy: A i B
Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Arnold 2018, Majchrzak-Celińska 2020, Keinath 2021, Yao 2021

Rdzeniowy zanik mięśni typu 0

Zgodnie z klasyfikacją typów SMA, rdzeniowy zanik mięśni typu 0 stanowi najcięższy fenotyp tej choroby, zazwyczaj z jedną kopią SMN2 [Keinath 2021]. Objawy SMA typu 0 występują w okresie noworodkowym. Chorzy rodzą się z uogólnionym osłabieniem i postępującą hipotonią, niewydolnością oddechową oraz z zaburzeniami w przyjmowaniu pokarmu. W okresie prenatalnym mogą być odczuwalne ruchy o zmniejszonej intensywności. Zjawisko to może być związane z obecnością przykurczów po narodzinach [Majchrzak-Celińska 2020, Keinath 2021, Singh 2018]. Zgon chorego następuje szybko, zazwyczaj przed szóstym miesiącem życia [Gierlak-Wójcicka 2018].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 1 (choroba Werdniga-Hoffmana; postać niemowlęca)

Typ 1 rdzeniowego zaniku mięśni jest najczęściej występującą postacią SMA, odpowiada za około 45% – 60% przypadków zachorowań [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020]. Objawy pojawiają się około 0 – 6 miesiąca życia [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Włodarczyk 2019]. Obejmują proksymalne osłabienie kończyn, ogólną wiotkość, niewydolność oddechową czy problemy z połykaniem pokarmu i odkrztuszaniem. Biorąc pod uwagę osłabienie mięśni międzyżebrowych i mięśni ściany klatki piersiowej, a także zachowaną siłę przepony, u chorych obserwuje się zniekształcenie klatki piersiowej, w wyniku której przybiera ona kształt dzwonu. Chorzy posiadają znacznie ograniczoną aktywność spontaniczną. Występują fasykulacje językowe, ale siła mięśni twarzy i oczu pozostaje nienaruszona (hipomimiczna twarz). Typ 1 SMA objawia się także brakiem odruchów ścięgnistych i okostnowych [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Włodarczyk 2019]. Funkcje poznawcze opisywane są jako normalne lub ponadprzeciętne [Keinath 2021]. Cechą charakterystyczną dla chorych na SMA typu 1 jest to, że najwyższą zdolnością motoryczną możliwą do osiągnięcia jest siad z pomocą – dzieci te nigdy nie siedzą samodzielnie, nie raczkują ani nie chodzą, w niektórych przypadkach potrafią przez chwilę samodzielnie utrzymać głowę [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Włodarczyk 2019]. Kończyny dziecka ułożonego na plecach układają się w „pozycji żaby”, czyli nogi są odwiedzone w stawach biodrowych, natomiast w stawach kolanowych pozostają zgięte. Przeprowadzając próbę trakcji, która polega na podciąganiu dziecka za ręce z pozycji leżącej, zaobserwować można wiotkość głowy [Mazurkiewicz-Beldzińska 2019]. Rozwój motoryczny jest więc upośledzony w sposób znaczny. Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, chorzy z SMA typu 1 wymagają wprowadzenia wentylacji mechanicznej z pomocą respiratora często przed

ukończeniem drugiego roku życia oraz są dokarmiani są przy użyciu sondy nosowo – żołądkowej [Gierlak-Wójcicka 2018, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019]. Większość chorych na SMA typu 1 posiada jedną lub dwie kopie genu SMN2 [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Włodarczyk 2019].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 2 (choroba Dubowitz; postać pośrednia)

SMA typu 2, nazywany postacią pośrednią, obejmuje około 30% przypadków zachorowań i związany jest najczęściej z obecnością trzech kopii genu SMN2, które występują u około 85% chorych na SMA typu 2 [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020]. Początek objawów obserwuje się w wieku od 6 do 18 miesięcy [Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Włodarczyk 2019]. Przebieg choroby jest łagodniejszy niż w przypadku SMA typu 1, jednak rozwój choroby następuje przez całe dorosłe życie [Majchrzak-Celińska 2020]. Przez pierwsze pół roku życia rozwój dziecka zazwyczaj jest podobny do rozwoju dzieci zdrowych. W tym czasie zdobywają zdolność podnoszenia głowy, przekręcania się z brzucha na plecy i odwrotnie, potrafią samodzielnie siadać, a w niektórych przypadkach także raczkować, po czym rozwój ulega zahamowaniu. Zdolność do samodzielnego siedzenia może zostać utracona. Chorzy z SMA typu 2 nigdy nie chodzą samodzielnie ani nie stoją. Obserwuje się proksymalny niedowład mięśni, nasilony w kończynach dolnych, przykurcze w stawach kończyn dolnych, zniesione lub osłabione odruchy ścięgnowe i okostnowe, atrofię języka i drgania mięśniowe (fascykulacje), a czasem mimowolne ruchy palców lub całej ręki (*minipolymyoclonus*). Niewydolność oddechowa i dysfagia są częste, szczególnie w przypadku cięższych fenotypów [Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Yao 2021]. Do objawów charakterystycznych dla chorych na SMA typu 2 należy obniżony przyrost masy ciała, deformacja klatki piersiowej i znaczna skolioza, która prowadzi do powikłań oddechowych, może nasilać chorobę restrykcyjną płuc i niewydolność oddechową [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019]. Rdzeniowy zanik mięśni typu 2 powoduje niepełnosprawność u dzieci i dorosłych. Należy podkreślić, że w przypadku niektórych chorych posiadających 3 kopie genu SMN2 postać choroby może przybrać cięższą postać [Majchrzak-Celińska 2020].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 3 (choroba Kugelberga-Welandera; postać młodzieńcza)

Podobnie jak SMA typu 2, SMA typu 3 prowadzi do poważnej niepełnosprawności u dzieci i dorosłych, lecz postępuje wolniej niż SMA typu 1. Biorąc pod uwagę rozwój choroby przez całe dorosłe życie, choroba ta generuje wysokie społeczne koszty [Majchrzak-Celińska 2020]. W przypadku rdzeniowego zaniku mięśni typu 2, określanego jako postać młodzieńcza, objawy

pojawiają się powyżej 18 miesiąca życia. SMA typu 3 stanowi około 15% zachorowań. Definiowany jest jako osiągnięcie umiejętności stania i samodzielnego chodzenia (niewymagającego wsparcia), chociaż zdolność ta może zostać utracona wraz z rozwojem choroby. U chorych z tym typem SMA występuje proksymalne (częściej niż dystalne) osłabienie mięśni, objawiające się przykurczami, częstymi upadkami, nieprawidłowym chodem i trudnościami w wchodzeniu po schodach [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Włodarczyk 2019, Yao 2021]. Odruchy ścięgniste i okostnowe mogą pozostać zachowane. U większości chorych nie występuje znaczące osłabienie mięśni oddechowych [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020]. Chorych na SMA typu 3 podzielić można na dwie grupy: 3a i 3b, z początkiem pojawienia się objawów odpowiednio od 18 miesięcy do 3 lat i od 3 do 30 lat. W przypadku chorych na SMA typu 3a, często od początku obserwuje się trudności z chodzeniem objawiające się np. częstym przewracaniem, brakiem umiejętności podnoszenia się z podłogi. Chorzy tracą zdolność chodzenia po upływie kilku lub kilkunastu lat. W przypadku chorych na SMA typu 3b objawy pojawiają się późno, określane są jako dyskretne, a zdolność do samodzielnego chodzenia zachowana jest zwykle przez wiele lat [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 4 (postać dorosła)

W przypadku chorych na SMA typu 4, stanowiącej około 5 % zachorowań, objawy pojawiają się zwykle po 20 – 30 roku życia. Jest to najłagodniejsza postać rdzeniowego zaniku mięśni, w której liczba kopii genu SMN2 wynosi zazwyczaj 4 lub więcej [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Włodarczyk 2019]. SMA typu 4 charakteryzuje się prawidłowym rozwojem motorycznym chorych. Zmiany, które następują w układzie nerwowo-mięśniowym nie determinują możliwości samodzielnego poruszania się. Zaobserwować można osłabienie siły mięśniowej w wieku dorosłym [Gierlak-Wójcicka 2018, Włodarczyk 2019].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Przebieg i stopień zaawansowania choroby skorelowany jest z typem rdzeniowego zaniku mięśni [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Włodarczyk 2019]. W przypadku rokowania i okresu przeżywalności zachodzi taka sama korelacja.

Oczekiwana długość życia chorych na SMA typu 0 wynosi nie więcej niż 6 miesięcy [Gierlak-Wójcicka 2018]. W literaturze odnaleźć można informację, że długość życia chorych na SMA typu 0 wynosi mniej niż miesiąc [Yao 2021]. Przed wprowadzeniem terapii

modyfikujących przebieg choroby chorzy umierali w ciągu kilku tygodni po urodzeniu bez osiągnięcia żadnych motorycznych kamieni milowych [Keinath 2021].

Zgon chorych na SMA typu 1 przed zastosowaniem leków modyfikujących chorobę następuje przed ukończeniem 2 roku życia z powodu niewydolności oddechowej i jej powikłań [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Yao 2021]. Przed upływem tego czasu ponad 90% chorych umrze lub będzie wymagało permanentnego stosowania wentylacji mechanicznej [Finkel 2016]. W przypadku niezastosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby, szansa przeżycia wynosi odpowiednio:

- 50% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie żyło w wieku 8 miesięcy;
- 75% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie żyło w wieku 8,1 miesięcy;
- 50% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie żyło w wieku 10,5 miesięcy;
- 25% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie żyło w wieku 13,6 miesięcy;
- 8% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie żyło w wieku 20 miesięcy [Finkel 2016].

Średnia długość trwania życia chorych na SMA typu 2 jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej [Majchrzak-Celińska 2020]. Zgodnie z naturalnym przebiegiem SMA oczekuje się, że większość chorych z tym typem choroby będzie żyła w wieku 25 lat [Dakhoul 2017, Keinath 2021]. Oczekiwana długość życia szacowana jest na 20-40 lat, przy czym prawdopodobieństwo, że chory będzie żył w wieku 40 lat wynosi 52% [Farrar 2013, Mercuri 2016].

W przeciwieństwie do typu 0, 1 i 2 rdzeniowego zaniku mięśni, okres przeżycia chorych z typem 3 SMA jest zbliżony do populacji ogólnej [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Mercuri 2016, Yao 2021].

Oczekiwana długość życia chorych na SMA typu 4 jest taka, jak w przypadku zdrowej populacji [Gierlak-Wójcicka 2018, Mercuri 2016, Włodarczyk 2019, Yao 2021].

Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia wpływa korzystnie na efekty leczenia [Fundacja SMA, Kirschner 2020, Yao 2021]. Wiele badań klinicznych wykazało, że rozpoczęcie leczenia w stadium przedobjawowym w wielu przypadkach przekładało się na prawidłowy rozwój ruchowy dziecka znajdującego się w okresie niemowlęcym. Podkreśla się również, że wiek oraz status funkcjonalny chorego w momencie rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby pozwalają przewidzieć jaki będzie efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia [Kirschner 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Ze względu na to, że rdzeniowy zanik mięśni we wszystkich typach jest chorobą postępującą, niezbędne jest monitorowanie postępów choroby, zmian w zakresie rozwoju motorycznego i statusu funkcjonalnego chorego. Regularne monitorowanie nie tylko pozwala na ocenę przebiegu choroby, ale też pozwala na ocenę zmian zachodzących na skutek zastosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby [Gierlak-Wójcicka 2018, Włodarczyk 2019].

W praktyce klinicznej i badaniach klinicznych w celu oceny postępów SMA stosuje się kilka skal. Obejmują one: HINE-2 (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2* – skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt), CHOP-INTEND (ang. *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych), MFM (ang. *Motor Function Measure* – skala pomiaru funkcji motorycznych), HFMSE (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale* – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith), RULM (ang. *The Revised Upper Limb Module* – test modułu kończyny górnej), BSID-III (ang. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition* – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3) i SMAIS (ang. *SMA Independence Scale* – skala samodzielności w SMA).

Charakterystyka skal wykorzystywanych w celu monitorowania postępów choroby oraz skuteczności leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Skale pomiarowe w SMA

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, maksymalny wynik	Czas trwania testu	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
HINE-2 (skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt, część 2)	Skala HINE-2 wykorzystywana jest w celu oceny osiągniętych przez dziecko kamieni milowych rozwoju. Skala ta jest narzędziem służącym do oceny funkcji ruchowych	8 podpunktów (8 kamieni milowych rozwoju motorycznego, ocena 8 pozycji bazujących na rozwoju motorycznym dziecka, wykonanie pozycji oceniane jest w skali od 0 do 4, gdzie wyższy wynik oznacza wyższy rozwój fizjologiczny dziecka), max. liczba punktów: 26	20 min.	Kontrola głowy, siad, świadomy chwyt, możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach, obroty, czworakowanie lub przesuwanie się na pośladkach, stanie, chód	Niemowlęta i dzieci w wieku 2-24 mies., SMA typ 1 i 2
HFMSE (rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith)	Przy użyciu skali HFMSE możliwe jest przeprowadzenie oceny funkcji motorycznych (zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej) wśród chorych na SMA typu 2 i 3	33 podpunktów (chory wykonuje 33 pozycje, z których wykonanie każdej oceniane jest w zakresie od 0 do 2, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 66	20 min.	Obroty, siad, przejście z pozycji siedzącej do leżącej, klęk, przejście z klęku do stania, skakanie, kucanie, wchodzenie/schodzenie po schodach	Dzieci w wieku ≥24 mies., SMA typ 2 i 3
CHOP-INTEND (skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych)	Skalę CHOP-INTEND wykorzystuje się w celu określenia stopnia zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Skala ocenia motorykę dużą i małą, stanowi narzędzie pomiarowe umiejętności ruchowych dzieci z SMA typu 1	16 podpunktów (w ramach każdego z nich dziecko wykonuje określony ruch spontaniczny lub ruch celowany, który zostaje oceniony w skali 0-4, gdzie wyższa ocena oznacza ocenę maksymalną, a najniższa ocena – minimalną), max. liczba punktów: 64	20 min.	Kontrola głowy, obroty, ruchy spontaniczne kończyn górnych, ruchy spontaniczne kończyn dolnych, chwyt dłoniowy, obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną, obracanie – inicjowane przez obręcz barkową, głowa w linii środkowej przy stymulacji wzrokowej, zgięcie ramienia i łokcia, wyprost kolana, zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy, wyprost	Noworodki i niemowlęta, SMA typ 1

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, maksymalny wynik	Czas trwania testu	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
				głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi	
RULM (test modułu kończyny górnej)	Celem skali RULM jest ocena funkcji motoryki małej chorych na SMA typu 2 i 3. Skala ta służy do oceny funkcji kończyn górnych zachodzących z upływem czasu	20 podpunktów (chory kolejno wykonuje 20 czynności z możliwością trzykrotnych powtórzeń, z których każda czynność oceniana jest w skali od 0 do 2, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 40	10 min.	Sprawność motoryczna kończyn górnych (siła mięśniowa, przykurcze, ograniczenia w obrębie postawy)	Dzieci w wieku od 3 lat i dorośli, SMA typ 2 i 3
MFM (skala pomiaru funkcji motorycznych)	Celem skali MFM jest pomiar zdolności motorycznych chorych na SMA typu 2 i 3. Za pomocą tej skali możliwa jest ocena zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej w obszarach: stanie i przenoszenie, funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym, funkcje motoryczne w obszarze dystalnym	Dzieci: 20 podpunktów, dorośli 32 podpunkty (chory wykonują odpowiednio 32 lub 20 zadania, z których każde jest oceniane w skali od 0 do 3, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 60 lub 96	20 min.	Unoszenie głowy, zmiana pozycji z leżącej na siedzącą, przewracanie się z placów na brzuch, trzymanie monet, darcie kartki papieru, rysowanie pętli	Chorzy w wieku 3-64 lat, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, SMA typu 2 i 3
BSID-III (skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3)	Przy użyciu skali BSID-III możliwe jest dokonanie oceny motoryki małej, motoryki dużej oraz funkcji poznawczych. Skalę tą wykorzystuje się przede wszystkim do określenia opóźnień rozwojowych	Standaryzowany średni wynosi 100. Wynik niższy niż 85 wskazuje na łagodne upośledzenie, a niższy niż 70 wskazuje na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie	od 30 do 90 min.	Motoryka mała (np. koordynacja wzrokowo-ruchowa, jakość chwytu) i motoryka duża (np. jakość ruchów, kontrola postawy)	Dzieci w wieku 1-42 mies. (skala dotyczy pierwszych trzech lat życia)
SMAIS (skala samodzielności w SMA)*	Przy użyciu skali SMAIS możliwe jest przeprowadzenie oceny stopnia niezależności w zakresie wykonywania dnia codziennego.	29 pytań, na które odpowiedzieć można wykorzystując skalę od 1 do 5, gdzie wyższe wyniki wskazują na samodzielność chorego, a niższe na	b/d	Ocena ilości pomocy potrzebnej do wykonywania typowych codziennych czynności, np. ubieranie się, jedzeniem i piciem,	Chorzy z SMA typu 2 lub 3 nieposiadający zdolności

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, maksymalny wynik	Czas trwania testu	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
	Skala dostępna jest w dwóch wersjach: dla chorych od 12 roku życia lub opiekunów chorych od 2 r.ż.	konieczność uzyskania pomocy w wykonywaniu ocenianych czynności		kąpiel / higiena osobista, podnoszenie i przenoszenie przedmiotów, siła	chodzenia (ang. <i>non-ambulatory patients</i>)

*skala zaprezentowana przez Roche na kongresie Europejskiej Akademii Neurologii w maju 2020 r.
Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Bielenink 2016, Burakevych 2017, Fundacja SMA, Gierlak-Wójcicka 2018, Nance 2020, Włodarczyk 2019, Staunton 2021_poster, Strączyńska 2016

Należy dodać, że w celu oceny funkcji ruchowych i motorycznych dzieci wykorzystuje się także osiągnięcie kamieni milowych rozwoju wg kryteriów WHO (ang. *World Health Organisation* – Światowa Organizacja Zdrowia). Ocenia się nie tylko osiągnięcie poszczególnych kamieni milowych, ale również jakość ruchu.

Wyodrębniono 6 najważniejszych kamieni milowych: samodzielny siad, czworakowanie, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielne stanie oraz samodzielny chód [Gierlak-Wójcicka 2018].

W kontekście monitorowania leczenia SMA istotne są zapisy Programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Monitorowanie leczenia prowadzonego w ramach Programu obejmuje:

1. Badanie neurologiczne przed każdym podaniem dawki;
2. Badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE lub HFMSE (stosownie do wieku i typu SMA) przy dawkach podtrzymujących;
3. Ocena przez fizjoterapeutę wykonania planu rehabilitacji;
4. Ocena gastroenterologa i/lub dietetyka w zależności od stanu pacjenta;
5. Ocena stanu odżywienia i wydolności oddechowej pacjenta w zależności od stanu, ale nie rzadziej niż raz do roku;
6. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomocz) i układu krzepnięcia (koagulogram), wykonywane przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
7. Morfologia krwi z rozmazem wykonywana przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
8. W przypadku pacjentek w wieku reprodukcyjnym - test ciążowy każdorazowo przed każdym podaniem dawki [Program lekowy B.102].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rdzeniowy zanik mięśni jest drugim najczęściej występującym schorzeniem autosomalnym recesywnym [Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Messina 2020]. Jednoznaczne określenie rozpowszechnienia SMA jest utrudnione, ponieważ większość badań mających na celu ocenę rozpowszechnienia i zapadalności na tę chorobę została przeprowadzona przed rokiem 1995, kiedy to zidentyfikowano mutację genu SMN1 jako przyczynę rdzeniowego zaniku mięśni [Verhaart 2017].

Częstość występowania SMA wynosi około 1 na 6 000 – 12 000 żywych urodzeń, w literaturze najczęściej szacuje się ją jako 1 na 10 000 żywych urodzeń. W Europie zachorowalność wynosi około 1: 6000. Szacuje się, że 1 na 40 – do 60 osób jest nosicielem mutacji w genie SMN1 [Bora 2018, EMA 2016, Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Mercuri 2018, SMA Foundation 2020, Verhaart 2017, Wadman 2020, Włodarczyk 2019].

Dla porównania, wśród mieszkańców Mali 1 na 209 osób jest nosicielem SMA, zidentyfikowanym poprzez ilościową ocenę liczby kopii genów SMN1, wśród mieszkańców Meksyku jest to 1:105, wśród populacji Azjatyckiej 1:50, wśród populacji kaukaskiej 1:35, wśród mieszkańców Arabii Saudyjskiej i Egiptu 1:20, wśród mieszkańców Iranu wynosi 1:16, natomiast wśród Huterytów 1:8 [EMA 2016]. Rozpowszechnienie SMA jest częstsze w krajach, w których często obserwuje się zjawisko zawierania małżeństw pomiędzy osobami spokrewnionymi, np. w Turcji [Bora 2018].

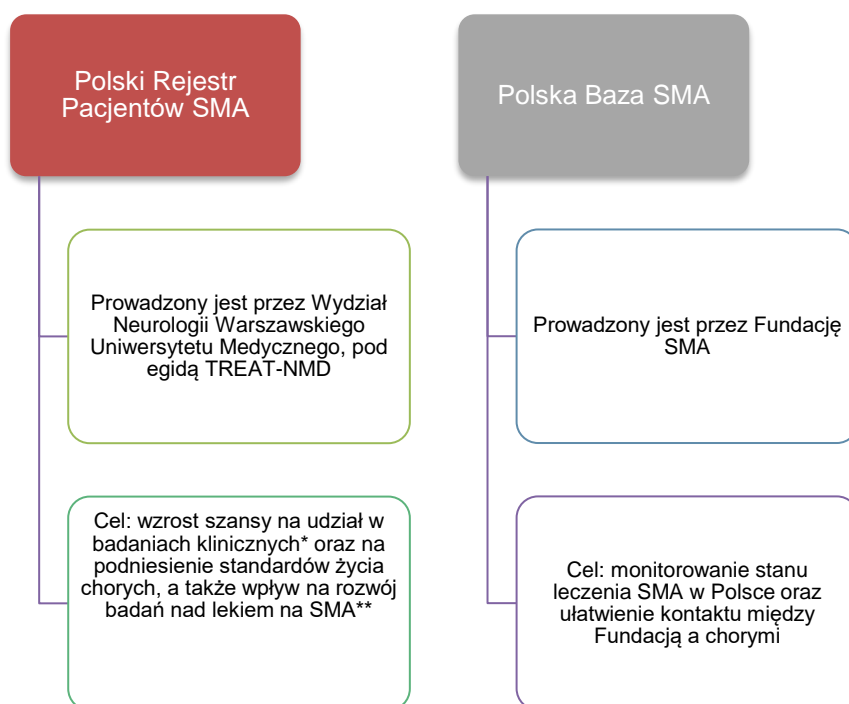
Rozpowszechnienie SMA w Polsce nie jest dokładnie znane. Zgodnie z wartościami szacunkowymi, w Polsce żyje około 800–1000 chorych na SMA. Rocznie w Polsce SMA diagnozuje się u 50-60 dzieci, z których u około 35-55 rozwinię się postać o ostrym przebiegu i początku choroby w wieku niemowlęcym. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

W Polsce nosicielem mutacji w genie SMN1 jest około 1 na 35 osób [Fundacja SMA, Majchrzak-Celińska 2020].



Dane na temat rozpowszechnienia SMA w Polsce gromadzone są także przez rejestry SMA. Na schemacie poniżej zaprezentowano nazwy rejestrów prowadzonych w Polsce wraz z ich krótką charakterystyką.

Rysunek 4. Rejestry SMA w Polsce



Źródło: Fundacja SMA

*udział w badaniach klinicznych wziąć mogą wyłącznie chorzy, którzy figurują w Rejestrze

**współpraca między Polską a międzynarodowymi organizacjami (zarówno naukowymi, jak i pacjenckimi) jest możliwa dzięki większej liczbie chorych w rejestrze

Zgodnie danymi z 31 października 2019, w Polskim Rejestrze SMA figurowało 790 osób, wśród których:

- 173 chorych na SMA typu 1;
- 218 chorych na SMA typu 2;
- 393 chorych na SMA typu 3;
- 6 chorych na SMA typu 4 [Polski Rejestr SMA 2021].

Należy podkreślić, że rozpowszechnienie poszczególnych typów SMA odnotowane w Polskim Rejestrze odpowiada rozkładowi występowania SMA w rzeczywistej praktyce. Fakt, iż najwięcej chorych posiada SMA typu 3, wykazano też w innych rejestrach. Chorzy dorośli stanowią 52,4% chorych spośród figurujących Polskim Rejestrze SMA. Średni wiek chorych z poszczególnymi typami SMA wynosi odpowiednio:

- 8,8 lat (SD: 11,0) w przypadku chorych na SMA typu 1;
- 17,5 lat (SD: 14,1) w przypadku chorych na SMA typu 2;
- 28,0 lat (SD: 16,3) w przypadku chorych na SMA typu 3;

- 44,0 lata (SD: 9,4) w przypadku chorych na SMA typu 4 [Polski Rejestr SMA 2021].

Nie można wskazać na istnienie wyraźnej zależności, zgodnie z którą rozpowszechnienie SMA jest większe wśród osób danej płci. W Polskim Rejestrze SMA spośród 790 chorych 372 (47,1%) to osoby płci żeńskiej. Zaobserwowano jednak, że wiek pojawienia się objawów SMA typu 1 i SMA typu 3 był istotnie niższy w przypadku dziewczynek w porównaniu do chłopców (3,5 miesiąca, SD: 2,28 vs 6,4 miesiąca, SD: 10,68; $p = 0,04$ oraz 3,11 lat SD: 3,11 vs 5,67 lat, SD 5,64; $p < 0,001$) [Polski Rejestr SMA 2021].

[Redacted text block]

Liczba chorych leczonych nusinersenem w ramach Programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” do końca grudnia 2019 roku, wynosiła 442 i obejmowała 245 mężczyzn oraz 197 kobiet. Najwięcej chorych (138) stanowili dorośli w wieku 18-40 lat. W ramach Programu leczono łącznie 269 dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat. Liczbę chorych stosujących nusinersen i będących w wieku 41-60 lat określono jako 46, natomiast będących w wieku 61-80 oszacowano na 5. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, żaden chory korzystający z Programu lekowego B.102 do grudnia 2019 r. nie miał ponad 81 lat [NFZ 2019].

Biorąc pod uwagę dane przedstawione w ramach Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku, liczba osób objętych Programem lekowym B.102 od początku roku 2020 do II półrocza roku 2020 r. we wszystkich oddziałach wojewódzkich NFZ, wynosiła 708. Liczbę rozliczonych jednostek nusinersenu określono na 25 548 mg [Sprawozdanie IV.2020_Leczenie szpitalne - programy lekowe].

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wobec danych przedstawionych w literaturze oraz definicji podanej przez Ministerstwo Zdrowia, chorobę rzadką definiuje się jako schorzenie o podłożu zazwyczaj genetycznym, które występuje bardzo rzadko, natomiast przebieg choroby określany jest jako ciężki i przewlekły. Kryterium kwalifikacji choroby jako choroby rzadkiej jest spójne zarówno w Polsce, jak i w Unii Europejskiej i obejmuje rozpowszechnienie choroby nie większe niż 5 na 10 000 osób [MZ 2017, Nicod 2019]. W związku z powyższym, SMA klasyfikowany jest jako choroba rzadka.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ryśdyplamem przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników badania dziennikowego i badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ryśdyplamem. Dodatkowo, przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje. Nie zidentyfikowano żadnych wytycznych wydanych przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

Odnaleziono także wspólne stanowisko europejskiego środowiska eksperckiego (upublicznione jako konsensus), dotyczące stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA [Kirschner 2020].

Wytyczne zagraniczne

Dokument	Rok wydania	Cel
European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy	2020 [Kirschner 2020]	Zalecenia dotyczące stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA
Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics	2018 [Finkel 2018]	Zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia SMA, standardów postępowania w zakresie pulmonologicznym i opieki doraźnej, leków, suplementacji oraz szczepień
Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	2018 [Mercuri 2018]	Zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia SMA, rehabilitacji, opieki ortopedycznej i żywieniowej
Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy	2007 [Wang 2007]	Zalecenia dotyczące standardów postępowania w zakresie leczenia SMA

Wytyczne opublikowane w 2007 roku stanowiące konsensus opisujący standardy postępowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni zostały zaktualizowane w 2018 roku i wydane pod postacią dwóch dokumentów opisujących zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia SMA. Zarówno w wytycznych Wang 2007, jak i Mercuri 2018 nie opisano zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego modyfikującego przebieg SMA, dlatego na potrzeby niniejszego raportu odstąpiono od ich opisywania.

Odniesienia do terapii farmakologicznych zostały przedstawione w publikacji Finkel 2018. Wymieniono następujące opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu SMA:

- albuterol (często stosowany w niektórych krajach jako opcja terapeutyczna dla chorych siedzących i chodzących (stosowany mimo braku dowodów z randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych);
- antybiotyki lub leki/suplementy wspomagające utrzymanie prawidłowego stanu kości, takie jak: witamina D, wapń i bisfosfoniany, z wyjątkiem witaminy C (stosowane profilaktycznie oraz w razie potrzeby/niedoboru);
- leki na refluks żołądkowo-przełykowy (stosowane profilaktycznie oraz w razie potrzeby/niedoboru)

- szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (zalecane do przeprowadzania raz na rok).

W omawianych wytycznych zwrócono także uwagę, że żaden z leków zawierających kreatynę, fenylomaślan, gabapentynę, hormon uwalniający tyreotropinę, hydroksymocznik lub terapie skojarzone oparte na walproinianie i acetylo-L-karnitynie nie wykazał istotnej statystycznie poprawy przebiegu choroby u chorych na SMA typu 2 i 3 (na podstawie przeglądu Cochrane z 2012 r.). W wytycznych Finkel 2018 przedstawiono jedynie odniesienia do następujących leków / grup leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, z których żaden w 2018 roku nie był dostępny do stosowania:

- nusinersen (Spinraza[®]): zalecany w leczeniu wszystkich typów SMA. W wytycznych zwrócono uwagę na wysoką skuteczność nusinersenu wykazaną w badaniach III fazy oraz podkreślono konieczność stworzenia infrastruktury związanej z drogą podawania nusinersenu; zwrócono także uwagę na niepewność długoterminowych kosztów związanych z terapią;
- małe cząsteczki (ang. *small molecules*), np. rysdyplam: znajdujące się w fazie badań klinicznych i wykazujące wysoką skuteczność kliniczną, mające na celu zwiększenie poziomu białka SMN lub wykorzystujące wektor wirusowy zastępujący gen SMN1;
- Oleoxime²: zalecany w leczeniu SMA typu 2 i 3. Skuteczność oceniano na podstawie badania III fazy, w których pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty.

Należy podkreślić, że w momencie opublikowania wytycznych Finkel 2018 żaden lek, który znajdował się w fazie badań klinicznych, nie był jeszcze dopuszczony do obrotu, dlatego wytyczne te nie mogą być traktowane jako zgodne z aktualnym stanem wiedzy.

We wspólnym stanowisku europejskiego środowiska eksperckiego (upublicznionym jako konsensus), dotyczącego stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA wskazano, że obecnie lekami, które wpłynęły na przebieg choroby u wielu chorych są dwa modyfikatory splicingu: Spinraza[®] (nusinersen) oraz rysdyplam. Jako alternatywną strategię leczenia SMA wskazano zastępczą terapię genową – lek Zolgensma[®] (onasemnogen abeparwówek, dawniej AVXS-101). Konsensus ten składa się z 11 stanowisk ekspertów europejskich. Co do każdego punktu omawianego w konsensusie eksperci osiągnęli 100% zgodności. Jako że dokument

² Proces badawczy dla tego leku został przerwany. Nie jest on zarejestrowany i stosowany w leczeniu chorych na SMA

ten stanowi najbardziej aktualny zestaw zaleceń zdecydowano ograniczyć szczegółowy opis wyłącznie do tej publikacji.

Zalecenia przedstawione w konsensusie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Opis konsensusu ekspertów dotyczącego leczenia chorych na SMA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
<p>European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanowisko nr 1: Zdefiniowanie populacji chorych mogących uzyskać największe efekty z leczenia genowego nie może się opierać jedynie na typie SMA – czynnikami, które pozwalają na określenie wyników leczenia są: czas trwania choroby, stan funkcji motorycznych oraz wiek, w którym pojawiły się objawy SMA, a więc nie wyłącznie podtyp SMA [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 2: W przypadku chorych na SMA z postacią przedobjawową liczba kopii genu SMN2 jest czynnikiem wpływającym na przebieg choroby i wiek pojawienia się objawów, zatem wybór opcji terapeutycznej powinien się opierać właśnie o liczbę kopii genu SMN2 [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 3: Stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem lekiem Zolgensma® nie jest dobrze poznany w przypadku chorych po 6. miesiącu życia i/lub w zaawansowanych stadiach choroby – dane z badań klinicznych obejmują dzieci <6 mies. życia, dane z posterów konferencyjnych obejmują dzieci do 2 r.ż. o masie ciała nieprzekraczającej 13,5 kg [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 4: W zaawansowanych stadiach choroby (np. w przypadku chorych, u których występuje konieczność stosowania wentylacji mechanicznej i karmienia za pomocą zgłębnika w okresie rozpoczęcia leczenia), u których objawy wystąpiły od momentu urodzenia lub terapia została wdrożona po długim czasie rozwoju choroby, należy rozważyć leczenie paliatywne jako opcję terapeutyczną, gdyż istnieje ryzyko, że terapia genowa czy leki wpływające na przebieg choroby mogą ustabilizować stan chorego, ale mogą tylko nieznacznie zmniejszyć niepełnosprawność lub przyczynić się do poprawy jakości życia [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 5: Dla chorych o masie ciała przekraczającej 13,5 kg, wdrożenie terapii genowej powinno być rozważane wyłącznie w szczególnych przypadkach (wzrost ryzyka generowanego terapią genową jest proporcjonalny do wzrostu dawki, która jest tym większa, im większa jest masa ciała) [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 6: Dotychczas nie opublikowano żadnych dowodów, wskazujących na większe korzyści terapeutyczne osiągnięte przez zastosowanie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu), w stosunku do monoterapii jakimkolwiek z leków [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 7: Ośrodki prowadzące terapię genową w leczeniu SMA powinny posiadać doświadczenie w diagnozie i leczeniu SMA, a także doświadczenie i możliwości reagowania na potencjalne działania niepożądane [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 8: Istnieją dowody wskazujące na zależność, zgodnie z którą wczesne rozpoczęcie leczenia (najlepiej w przedobjawowym stadium choroby) wiąże się ze znacznie lepszymi rezultatami w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem leczenia. Optymalnie, okres między zdiagnozowaniem SMA a rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby, nie powinien przekraczać 14 dni, zwłaszcza w przypadku noworodków [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 9: Ośrodki zajmujące się leczeniem SMA powinny mieć zapewnione zasoby umożliwiające prowadzenie długoterminowej obserwacji leczonych pacjentów i określających efekt terapeutyczny. W celu porównania różnych opcji terapeutycznych powinny być

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>wykorzystywane rejestry pacjentów, powinna być też prowadzona analiza danych. Dane powinny obejmować wszystkich pacjentów, co pozwoli na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [silny konsensus (100%)];</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanowisko nr 10: W przypadkach, w których zdecydowano o stosowaniu leku Zolgensma® u chorych o masie ciała powyżej 13,5 kg, należy wdrożyć bardziej rygorystyczny protokół i prowadzić szczegółową obserwację pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności, co jest związane z ryzykiem wynikającym z dużej ilości wektora wirusowego – w przypadku takich chorych, podawanie leku Zolgensma® zlecane jest w ramach badań klinicznych [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 11: Dla chorych o masie ciała przekraczającej 13,5 kg, wdrożenie terapii genowej powinno być rozważane wyłącznie w szczególnych przypadkach (wzrost ryzyka generowanego terapią genową jest proporcjonalny do wzrostu dawki, która jest tym większa, im większa jest masa ciała) [silny konsensus (100%)].

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna i charakterystyka populacji chorych na SMA w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce na zlecenie Wnioskodawcy przeprowadzono badanie dzienniczkowe oraz badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych posiadających doświadczenie w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. Uzyskane odpowiedzi nie tylko umożliwiły określenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, ale także poznanie charakterystyki populacji chorych na SMA, znajdujących się pod opieką ośrodków biorących udział w badaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rdzeniowy zanik mięśni to choroba dziedziczna, w przebiegu której w cięższych typach SMA dochodzi do hipotonii oraz osłabienia i stopniowego zanikania mięśni [Keinath 2021, Gierlak-Wójcicka 2018, Majchrzak-Celińska 2020, Yao 2021].

Jak podkreślono w licznych publikacjach, SMA jest chorobą **upośledzającą sprawność fizyczną, prowadzącą do niewydolności oddechowej i zagrażającą życiu chorego** [Keinath 2021, Gierlak-Wójcicka 2018, Majchrzak-Celińska 2020, Messina 2020, Szczerba 2018, Włodarczyk 2019]. Postępujące osłabienie mięśni w sposób znamieny wpływa na życie zarówno chorych, jak i ich opiekunów, stanowiąc znaczne obciążenie społeczno-ekonomiczne. W związku z tym, że w miarę postępu SMA u chorego może wystąpić niewydolność wielonarządowa, chorzy mogą potrzebować opieki medycznej i wsparcia pielęgniarskiego w wykonywaniu codziennych czynności [Yao 2021]. Badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) wykazały **silne pogorszenie jakości życia chorych oraz opiekunów chorych na SMA typu 1, 2 i 3 w stosunku do populacji ogólnej** [Callan 2018_ab].

W przypadku chorych na SMA typu 1 niezaspokojona potrzeba uwidoczona jest wyraźnie w zapotrzebowaniu na opcje leczenia, które wydłużają czas trwania życia i poprawiają lub utrzymują funkcje motoryczne, szczególnie w krajach lub miejscach, w których chorzy nie mają dostępu do aktualnie zatwierdzonych metod leczenia. Zwraca się uwagę na istniejącą potrzebę wprowadzenia terapii, które oferują łatwiejszą drogę podania z punktu widzenia chorego [Qian 2015].

W przypadku chorych na SMA typu 2 lub 3 największą niezaspokojoną potrzebą jest brak dostępu do leczenia, które wpływa na stopień nasilenia powikłań mięśniowo-szkieletowych, poprawia lub utrzymuje stan funkcji oddechowych i motorycznych, a także przyczynia się do wzrostu niezależności chorego [Qian 2015]. Jak wskazano w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych na SMA typu 2 lub 3 w Europie, wielu chorych nie potrafi samodzielnie wykonywać podstawowych czynności, takich jak korzystanie z łazienki i ubieranie się. Należy podkreślić, że większość chorych biorących udział w tym badaniu (81,3%) wskazała, że lek,

który ustabilizowałby przebieg choroby stanowiłby istotny postęp w leczeniu, a zdaniem 96,5% chorych byłby to postęp w stopniu co najmniej umiarkowanym [Rouault 2017].

Mimo istnienia znacznej niezaspokojonej potrzeby w zakresie diagnozowania, leczenia i prowadzenia opieki wspomagającej, w dalszym ciągu brakuje aktualnych, rzetelnych wytycznych dotyczących leczenia tej choroby – najnowsze zostały opublikowane w 2018 roku [Callan 2018_ab]. Najbardziej aktualnym dokumentem jest stanowisko europejskiego środowiska eksperckiego (upublicznione jako konsensus), które dotyczy jedynie stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA. W jednym z przedstawionych stanowisk zamieszczono informację, że obecnie nie są dostępne żadne dowody naukowe wskazujące, czy monoterapia jakimkolwiek lekiem modyfikującym przebieg choroby przynosi wyższą korzyść kliniczną względem zastosowania leczenia skojarzonego (np. terapii genowej i nusinersenu) [Kirscher 2020]. Wskazuje to na potrzebę opublikowania doniesień naukowych lub wytycznych stwierdzających jednoznacznie, czy stosowanie któregośkolwiek leku zarejestrowanego do leczenia SMA, bądź leku, dla którego trwają badania kliniczne analizujące jego skuteczność, przynosi wyższą korzyść terapeutyczną bądź też jest rekomendowane do stosowania w określonych przypadkach. Jest to szczególnie istotne w obliczu pojawiających się opinii i przekazów medialnych dotyczących wyższej skuteczności terapii genowej względem nusinersenu, co zostało zakwestionowane w stanowisku Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych i opisane jako niepotwierdzone badaniami naukowymi [PTND 2020].

Świadomość obciążenia związanego z SMA wymaga podejmowania multidyscyplinarnego wysiłku, mającego na celu opracowanie terapii modyfikujących przebieg choroby i wdrożenie mechanizmów wsparcia dla chorych i ich rodzin [Callan 2018_ab]. Mimo tego, że w ostatnich latach liczba opcji terapeutycznych ukierunkowanych na leczenie SMA zaczęła się powiększać, każda z nich związana jest z koniecznością odbywania częstych wizyt w ośrodkach lub też droga podania wymaga przeprowadzania zabiegów inwazyjnych. Co więcej, podczas pandemii COVID-19 dostęp do tych metod leczenia stał się trudniejszy, ze względu na wprowadzane środki ostrożności obejmujące zachowanie fizycznego dystansu i zmiany w organizacji pracy szpitali, skutkujące przesunięciem procedur planowych [EMA 2021]. Jak podkreślono na stronie EMA, potrzebne są nowe terapie z bardziej optymalną z punktu widzenia pacjenta drogą podawania. Należy pamiętać, że rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą przewlekłą, trwającą całe życie. Łatwiejsza droga podawania leku może pomóc chorym w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, a co za tym idzie, może umożliwić

uzyskanie pełnych korzyści terapeutycznych płynących z zastosowanego leczenia [EMA 2021].

Warto mieć na uwadze, że nusinersen, jedyny lek finansowany w ramach Programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”, podawany może być choremu dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego lub dooponowo przez nakłucie podpotyliczne [AOTMiT 2019]. W każdym z tych przypadków nusinersen podawany jest w sposób inwazyjny, wymagający dodatkowo zastosowania znieczulenia miejscowego lub ogólnego, co generuje dodatkowe ryzyko zdrowotne dla chorego. Droga podania nusinersenu nie jest komfortowa zarówno dla chorych, jak i ich opiekunów. Wynika to z obciążeń bezpośrednio lub pośrednio związanych z leczeniem, takich jak: absencja w pracy czy konieczność dojazdu do często odległych ośrodków, w których podawany jest nusinersen [Michelson 2018].

Należy podkreślić, że dooponowa aplikacja leku nie jest preferowaną drogą podawania dla chorych i opiekunów [Lo 2020_ab, Monnette 2021]. Co więcej, nakłucia lędźwiowe nie są możliwe do wykonania u wszystkich chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni. Grupę posiadającą przeciwwskazania do takiego zabiegu stanowią m.in. chorzy z przykurczami stawów, chorzy, którzy przebyli operację kręgosłupa oraz przede wszystkim, chorzy ze skoliozą [Michelson 2018, Stolte 2018]. Zostało to potwierdzone w wielu badaniach. Przykładowo, w dwóch włoskich badaniach 6,0% i 8,2% chorych nie otrzymało nusinersenu z powodu skoliozy. Jedno z tych badań było badaniem jednośrodkowym, do którego włączono dzieci chore na SMA typu 1–3, natomiast drugie stanowiło wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży z SMA typu 1 przyjmujących nusinersen w okresie pierwszych 6 miesięcy działania programu wczesnego dostępu we Włoszech [Pane 2018, Sansone 2018].

Podanie znieczulenia u niemowląt i małych dzieci z SMA w celu wykonania nakłucia lędźwiowego przeprowadzanego w ramach dooponowego podania leku jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji ze strony układu oddechowego [Islander 2013]. Z kolei z zastosowaniem nusinersenu związane jest ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym. Do najczęściej występujących zaliczono ból głowy, wymioty oraz ból pleców. U chorych leczonych nusinersenem z zastosowaniem nakłucia lędźwiowego obserwowano także występowanie ciężkich zakażeń, takich jak zapalenie opon mózgowych, zgłaszano również występowanie wodogłowia

komunikującego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, a także nadwrażliwości (np. obrzęku naczyńioruchowego, pokrzywki i wysypki) [ChPL Spinraza®].

Dodatkowo, dooponowe podanie leku musi być wykonywane przez przeszkolony personel medyczny, co ogranicza liczbę ośrodków, w których można je przeprowadzić [Michelson 2018]. Jednak nawet w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach akademickich, w których dostępne są techniki obrazowania oraz w których zatrudniony jest wykwalifikowany personel medyczny, procedury nakłucia lędźwiowego mogą kończyć się niepowodzeniem. W niemieckim jednośrodkowym badaniu dorosłych z SMA typu 2 lub 3, spośród 122 nakłuć lędźwiowych 2 zakończyły się niepowodzeniem (u jednego z nich stwierdzono zaawansowaną skoliozę i chirurgicznie usuniętą spondylodezę z kostnieniem w miejscu wkłucia w wywiadzie) [Stolte 2018].

W związku z powyższym, w kontekście długoterminowego leczenia wszystkich chorych na SMA istnieje niezaspokojona potrzeba możliwości stosowania innych skutecznych metod leczenia, o różnych drogach podawania. Nusinersen nie zaspokaja potrzeb wszystkich chorych na SMA. Rysdyplam natomiast stanowi innowacyjne podejście do leczenia SMA – posiada unikalny mechanizm działania, a jego droga podawania szczególnie odpowiada na potrzeby chorych na SMA ze skoliozą lub u których przeprowadzono fuzję kręgosłupa, a więc posiadających przeciwwskazania do stosowania nusinersenu podawanego drogą dooponową.

Jak wspomniano wcześniej, SMA jest chorobą rzadką. Zgodnie z materiałami pochodzącymi z konferencji „Choroby rzadkie – diagnostyka i leki dedykowane ich terapii – wyzwania dla Polski 2021”, która odbyła się w dniach 16-19.11.2020 r., należy wskazać, że obszar niezaspokojonych potrzeb dotyczący chorób rzadkich jest ogromny [Konferencja 2020]. Podnoszone są argumenty dotyczące powstania Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, umożliwiającego współpracę ośrodków referencyjnych z ośrodkami europejskimi [Konferencja 2020]. Powinien on pomóc w zorganizowaniu opieki koordynowanej dla chorych na SMA, obejmującej m.in. ocenę żywieniową, ortopedyczną, oddechową, a także rehabilitacyjną. Wprowadzenie tego typu opieki jest szczególnie istotne w obliczu sytuacji spowodowanej pandemią koronawirusa, ograniczającej wielu chorym z SMA dostęp do bieżącej opieki, zwłaszcza rehabilitacyjnej. Potrzebne są więc rozwiązania systemowe, dedykowane chorym na choroby rzadkie, takie jak SMA, umożliwiające ciągłe prowadzenie opieki koordynowanej [Wywiad z prof. Kosterą-Pruszczyk 2020].

W wielu wypowiedziach ekspertów podkreślane są nadzieje związane z wprowadzaniem programem przesiewowym noworodków, rozszerzonym o diagnostykę w kierunku SMA.

Podawane są szacunki, zgodnie z którymi dzięki skryningowi możliwe będzie zdiagnozowanie SMA w stadium przedobjawowym u około 50 niemowląt na rok. Zdaniem prof. Kostery-Pruszczyk „Istnieje wiele dowodów naukowych na to, że SMA rozpoczyna się przed okresem objawowym. Podanie leku w tym czasie daje szansę na niemal prawidłowy rozwój ruchowy dzieci, u których genotyp wskazywałby na bardzo ciężki przebieg choroby” [Konferencja 2020].

Dodatkowo, o skali potrzeb wynikających z niezaspokojonych potrzeb dotyczących SMA, świadczy stopień zaangażowania polskiej Fundacji SMA oraz szereg działań przez nią prowadzonych, takich jak: wspieranie włączenia badań w kierunku SMA do programu przesiewowego noworodków i wprowadzenia pełnego modelu opieki koordynowanej czy prowadzenie licznych kampanii zwiększających świadomość społeczną na temat SMA, a także fakt, jak często rdzeniowy zanik mięśni staje się przedmiotem społecznych dyskusji i przedsięwzięć.

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysydylam) stanowi nieinwazyjną technologię, podawaną choremu doustnie, przez sondę albo przez tzw. peg, którą można stosować w warunkach domowych [EMA 2021, Fundacja SMA]. W 2018 r. otrzymał status PRIME nadawany przez Europejską Agencję Leków technologiom stanowiącym odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne, a których wyniki skuteczności są obiecujące. Evrysdi® posiada także status leku sierocego w FDA i EMA. Podczas oceny korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Evrysdi® dokonanej przez CHMP, prowadzono konsultacje z organizacjami pacjenckimi, w celu głębszego poznania ich perspektywy i upewnienia się, że w procesie podejmowania decyzji regulacyjnych uwzględniono potrzeby chorych [EMA 2021]. Podsumowując, produkt leczniczy Evrysdi® (rysydylam) jednoznacznie stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych na SMA, szczególnie w kontekście doustnej drogi podawania leku. Dla chorych, dla których do tej pory jedyną realnie dostępną opcją terapeutyczną był nusinersen, podjęcie leczenia było równoznaczne m.in. z problemami z organizacją transportu chorego do ośrodka koordynującego, koniecznym dużym zaangażowaniem opiekunów, bólem, ryzykiem wynikającym z wielokrotnych nakłuć lędźwiowych oraz związanym z procedurą znieczuleniem miejscowym lub ogólnym, jak również znacznym obciążeniem psychicznym wynikającym z konieczności zastosowania inwazyjnej procedury u dzieci. W przypadku uzyskania przez rysydylam pozytywnej decyzji refundacyjnej zyskają oni opcję leczenia, która całkowicie eliminuje te problemy. Drugą grupą chorych, dla których objęcie refundacją rysydylamu stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną będą chorzy niespełniający kryteriów kwalifikacji do

rozpoczęcia terapii nusinersenem (są to m.in. chorzy, u których obecna jest zaawansowana skolioza), którzy w związku z tym obecnie mogą skorzystać wyłącznie z terapii objawowej (BSC).

4. Interwencja – rysdyplam

Produkt leczniczy Evrysdi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26.03.2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH.

Produkt leczniczy Evrysdi® dostępny jest w postaci 0,75 mg/ml jasnożółtego, żółtego, szarawożółtego, zielonkawożółtego lub jasnozielonego proszku do sporządzania roztworu doustnego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Kod ATC³	Kod ATC: M09AX10 (Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego)	
Działanie leku	Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu SMN1 w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN. W badaniach klinicznych stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka SMN we krwi z ponad 2-krotną medianą zmiany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 12 miesięcy) we wszystkich postaciach SMA.	
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.	
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® ustala się według wieku i masy ciała chorych. Produkt Evrysdi® jest przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. <u>Dawkowanie</u> Schemat dawkowania według wieku i masy ciała	
	Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka
	2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.
	≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.

³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg
<p>Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.</p>	
<p><i>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki</i></p>	
<p>Jeżeli zaplanowana dawka nie zostanie przyjęta i upłynęło nie więcej niż 6 godzin od zaplanowanego przyjęcia, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W innym razie należy opuścić pominiętą dawkę i podać kolejną dawkę zaplanowaną na kolejny dzień.</p>	
<p>Jeżeli dawka nie zostanie w pełni połknięta lub po przyjęciu dawki produktu Evrysdi® wystąpią wymioty, nie należy podawać kolejnej dawki w celu uzupełnienia niepełnej dawki. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym czasie.</p>	
<p><i>Chorzy w podeszłym wieku</i></p>	
<p>Na podstawie ograniczonych danych pochodzących od chorych w wieku 65 lat i starszych nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.</p>	
<p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p>	
<p>Nie badano stosowania rytsydlamu w tej grupie chorych. Można oczekiwać, że u chorych z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.</p>	
<p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p>	
<p>Dostosowanie dawki nie jest konieczne u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i może u nich wystąpić zwiększona ekspozycja rytsydlamu.</p>	
<p><i>Dzieci i młodzież</i></p>	
<p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Evrysdi® u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Dane nie są dostępne.</p>	
<p><u>Sposób podawania</u></p>	
<p>Podanie doustne.</p>	
<p>Produkt Evrysdi® musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny przed wydaniem choremu.</p>	
<p>Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z chorym lub opiekunem sposób przygotowania zalecanej dobowej dawki leku, przed jej pierwszym podaniem.</p>	
<p>Produkt Evrysdi® przyjmuje się doustnie, raz na dobę po posiłku, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku. U niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Evrysdi® należy podawać po nakarmieniu dziecka. Nie należy mieszać produktu Evrysdi® z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym.</p>	
<p>Produkt Evrysdi® należy przyjąć bezpośrednio po pobraniu go do strzykawki doustnej. Jeśli produkt nie zostanie przyjęty w ciągu 5 minut, należy usunąć go ze strzykawki doustnej i przygotować nową dawkę. Jeśli produkt Evrysdi® rozleje się lub zetknie ze skórą, miejsce kontaktu należy przemyć wodą z mydłem.</p>	
<p>Chory powinien napić się wody po przyjęciu produktu Evrysdi®, aby upewnić się, że produkt leczniczy został połknięty w całości. Jeżeli chory nie jest w stanie przetykać i ma sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię <i>in situ</i>, produkt Evrysdi® może być podawany przez sondę. Sondę należy przepłukać wodą po podaniu produktu Evrysdi®.</p>	

	<p>Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:</p> <table border="1" data-bbox="555 309 1377 421"> <thead> <tr> <th>Rozmiar strzykawki</th> <th>Objętość dozownika</th> <th>Przyrost strzykawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 ml</td> <td>1 ml do 6 ml</td> <td>0,1 ml</td> </tr> <tr> <td>12 ml</td> <td>6,2 ml do 6,6 ml</td> <td>0,2 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>W celu obliczenia objętości dawki należy uwzględnić dokładność podziałki strzykawki. Objętość należy zaokrąglić do najbliższej kreski podziałki na wybranej strzykawce doustnej.</p>	Rozmiar strzykawki	Objętość dozownika	Przyrost strzykawki	6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml	12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml
Rozmiar strzykawki	Objętość dozownika	Przyrost strzykawki								
6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml								
12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml								
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)</p>									
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem Evrysdi® powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA.</p>									
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><i>Potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód</i> W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód. Chorzy w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi® należy wykluczyć ciążę u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><i>Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn</i> W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Evrysdi®. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi® należy omówić strategię zachowania płodności z chorymi płci męskiej w wieku rozrodczym. Wpływ produktu Evrysdi® na płodność mężczyzn nie był badany.</p> <p><i>Toksyczny wpływ na siatkówkę</i> Wpływ produktu leczniczego Evrysdi® na strukturę siatkówki obserwowany w badaniach nieklinicznych bezpieczeństwa nie był obserwowany w badaniach klinicznych u chorych z SMA. Jednak dane z badań długoterminowych są nadal ograniczone. Z tego względu nie ustalono, jakie jest znaczenie kliniczne tych wyników badań nieklinicznych w dłuższej perspektywie czasowej.</p> <p><i>Stosowanie z terapią genową SMA</i> Dane dotyczące skuteczności leczenia produktem Evrysdi® stosowanym u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię genową z genem <i>SMN1</i>, nie są dostępne.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u> <u>Izomalt</u> Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera izomalt (2,97 mg na ml). Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu. <u>Sód</u> Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera 0,375 mg benzoesu sodu na ml. Benzoesan sodu może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków. Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 5 mg, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</u> Rysdyplam jest metabolizowany głównie przez enzymy wątrobowe monooksygenazę flavinową 1 i 3 (FMO1 i 3), a także przez enzymy cytochromu P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7. Rysdyplam nie jest substratem ludzkiego białka oporności wielolekowej 1 (MDR1).</p> <p><i>Wpływ innych produktów leczniczych na rysdyplam</i> Po jednoczesnym podaniu 200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A, z pojedynczą doustną dawką 6 mg rysdyplamu nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne</p>									

rysdyplamu (zwiększenie AUC o 11%, zmniejszenie C_{max} o 9%). Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdy produkt Evrysdi® podaje się jednocześnie z inhibitorem CYP3A.

Można oczekiwać, że nie wystąpią żadne interakcje typu lek-lek za pośrednictwem szlaku FMO1 i FMO3.

Wpływ rysdyplamu na inne produkty lecznicze

Rysdyplam jest słabym inhibitorem CYP3A. Doustne podawanie rysdyplamu zdrowym dorosłym raz na dobę przez 2 tygodnie nieznacznie zwiększało ekspozycję midazolamu, sensytywnego substratu CYP3A (AUC 11%; C_{max} 16%). Zakres tej interakcji nie uważa się za istotny klinicznie i w związku z tym dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku substratów CYP3A.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rysdyplam i jego główny metabolit w organizmie człowieka, M1, nie są znaczącymi inhibitorami ludzkiego MDR1, polipeptydu transportującego anion organiczny (ang. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP1B3, transportera anionu organicznego (ang. *organic anion transporter*) 1 i 3 (OAT 1 i 3). Jednakże rysdyplam i jego główny metabolit są w warunkach *in vitro* inhibitorami ludzkiego transportera kationów organicznych 2 (ang. *organic cation transporter 2*, OCT2) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) 1 i MATE2-K. Nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji z substratami OCT2, gdy lek jest podawany w stężeniach terapeutycznych. Wpływ jednoczesnego podawania rysdyplamu na farmakokinetkę substratów MATE1 i MATE2-K u ludzi jest nieznaną. Dane z badań *in vitro* wskazują, że rysdyplam może zwiększać osoczowe stężenie produktów leczniczych eliminowanych za pośrednictwem MATE1 lub MATE2-K, takich jak metformina. Jeśli nie można uniknąć ich jednoczesnego podawania, należy monitorować działania toksyczne związane z lekami i w razie potrzeby rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego produktu leczniczego.

Brak jest danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania potwierdzających zasadność jednoczesnego stosowania rysdyplamu i nusinersenu.

Nie badano potencjalnego wystąpienia działań synergicznych w przypadku jednoczesnego podawania rysdyplamu i leków o toksycznym działaniu na siatkówkę. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków o znanym lub podejrzanym toksycznym działaniu na siatkówkę.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pacjenci w wieku rozrodczym

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować się do następujących wymagań związanych z antykoncepcją:

- Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.
- Zarówno mężczyźni, jak i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Testy ciążowe

Przed rozpoczęciem terapii produktem Evrysdi® należy sprawdzić czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Ciaża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Evrysdi® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Produkt Evrysdi® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

	<p>Nie wiadomo, czy rysydylam przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Na podstawie badań na szczurach stwierdzono przenikanie rysydylamu do mleka. Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.</p> <p><u>Płodność</u> <i>Mężczyźni</i> Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że płodność u mężczyzn może zostać zmniejszona podczas leczenia. Obserwowano degenerację plemników i zmniejszoną liczbę plemników w narządach rozrodczych szczurów i małp. Na podstawie obserwacji w badaniach na zwierzętach należy oczekiwać, że wpływ na plemniki będzie odwracalny po zakończeniu leczenia rysydylamem. Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia lub po okresie bez leczenia trwającym co najmniej 4 miesiące. Mężczyźni, którzy chcieliby zostać ojcami powinni przerwać leczenie na minimum 4 miesiące. Leczenie można wznowić po poczęciu dziecka.</p> <p><i>Kobiety</i> Na podstawie danych nieklinicznych można spodziewać się braku wpływu rysydylamu na płodność kobiet.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn Evrysdi® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania</u> U chorych z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (48,4%), wysypka (27,4%) i biegunka (16,1%). U chorych z SMA o późniejszym początku do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (21,7%), ból głowy (20,0%), biegunka (16,7%) i wysypka (16,7%). Działania niepożądane wymienione wyżej występowały bez możliwości do określenia wzorca klinicznego lub czasowego oraz na ogół ustępowały pomimo kontynuowania leczenia u chorych z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku.</p> <p><u>Działania niepożądane</u> Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥1/10) w przypadku chorych na SMA typu 1 należą: biegunka (ICD-10*: K59.1), wysypka (ICD-10:R21) (obejmująca wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, rumień, zapalenie skóry, alergiczne), gorączka (ICD-10: R50.9) (w tym bardzo wysoka gorączka). Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥1/10) w przypadku chorych na SMA typu 2 i 3 należą: biegunka (ICD-10: K59.1), wysypka (ICD-10:R21) (obejmująca wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, rumień, zapalenie skóry, alergiczne), ból głowy (ICD-10: R51), gorączka (ICD-10: R50.9) (w tym bardzo wysoka gorączka).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Evrysdi® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

*ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Evrysdi® [ChPL Evrysdi®] oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych z 21 października 2021 r. [Obwieszczenie MZ]

Globalny program dostępu przedrejestracyjnego

Program dostępu przedrejestracyjnego do rysydylamu (CUP, ang. *Compassionate Use Programme*) jest programem globalnym, dostępnym w Polsce od 2020 roku. Uruchomiony został przez firmę Roche. Mógł on być uruchomiony wyłącznie w przypadku uzyskania zgody MZ na tymczasowe dopuszczenie leku do obrotu w przypadku chorych, dla których istniała niezaspokojona potrzeba medyczna.

Założeniem CUP było umożliwienie chorym w wieku od 2 miesiąca życia, spełniającym kryteria kwalifikacji, leczenia rysydylamem przed formalną rejestracją leku.

Leczenie rysydylamem w ramach CUP mogli otrzymać chorzy z SMA typu 1 lub 2 z przeciwwskazaniami lub ci, którzy nie powinni stosować opcji terapeutycznych już zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, czyli Spinraza® lub Zolgensma®, a także chorzy którzy nie brali udziału w żadnym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia dowolnym lekiem stosowanym w leczeniu SMA.

W ramach programu terapią rysydylamem objęto 50 chorych.

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rysydylamu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych i polskich organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Evrysdi® (rysydylam)⁴ w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni, wydanych przez polskie i zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;

⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce) – <http://www.aotm.gov.pl/www/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Zidentyfikowano łącznie 5 rekomendacji odnoszących się do procesów refundacyjnych dotyczących rysdyplamu:

- 1) rekomendację opublikowaną przez CADTH, w której wskazano na zasadność objęcia finansowaniem rysdyplam w populacji chorych na SMA w wieku 2 miesięcy i starszych pod warunkiem spełnienia wskazanych warunków [CADTH 2021];
- 2) dokument opublikowany przez G-BA, w którym dokonano oceny dodatkowych korzyści z leczenia rysdyplamem w populacji docelowej zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla analizowanej interwencji, którą podzielono na subpopulacje a następnie dla każdej z nich wskazano właściwy w ocenie komitetu komparator dla RYS. Na uzyskiwanie dodatkowych korzyści zdrowotnych z leczenia RYS wskazano w przypadku chorych na SMA typu 1, gdzie dokonano porównania z nusinersenem oraz w przypadku chorych na SMA typu 3, u których nie jest możliwe zastosowanie NUS, gdzie za odpowiedni komparator uznano BSC. Należy zaznaczyć, iż jest to dokument, który co do zasady nie ma na celu sformułowania jednoznacznej rekomendacji a jedynie ocenę dodatkowej korzyści i ryzyka. Nie jest zasadne wnioskowanie na jego podstawie o całokształcie populacji docelowej zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy, zwłaszcza uwzględniając aktualną sytuację refundacyjną w Polsce oraz konsekwencje wdrażania programu przesiewowego noworodków w kierunku SMA [G-BA 2021];
- 3) rekomendację wydaną przez HAS, w której pozytywnie zaopiniowano objęcie finansowaniem RYS w populacji chorych na SMA 5q u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3 oraz jednocześnie, ze względu na brak wyników badania RAINBOWFISH, zdecydowano o wydaniu negatywnej rekomendacji dla finansowania RYS w populacji chorych przedobjawowych z 1-4 kopii genu SMN2;

- 4) dokument opublikowany przez NICE, którego ostateczna wersja zostanie ogłoszona 16 grudnia 2021 roku. W dokumencie tym pozytywnie zarekomendowano objęcie finansowaniem ryśdyplamu w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z SMA przedobjawowym i od 1 do 4 kopii genu SMN2, pod warunkiem spełnienia warunków opisanych w umowie o zapewnieniu dostępu [NICE 2021];
- 5) rekomendację wydaną przez PBAC, która jest rekomendacją pozytywną warunkową w populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3a, będących w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia. W tym samym dokumencie zawarto również negatywną rekomendację odnośnie finansowania RYS w populacji chorych na SMA typu 3b w wieku ≤ 18 r.ż w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 r.ż. [PBAC 2021].

Wszystkie przedstawione dokumenty zostały opublikowane w bieżącym roku, jednak nie we wszystkich przypadkach było możliwe zweryfikowanie jakie dowody i dla jakich porównań zostały przedłożone poszczególnym instytucjom. W sytuacji, w której badania dla ryśdyplamu nie zostały zakończone, bardzo istotne jest, aby ocen dokonywać w oparciu o jak najnowsze zestawy danych. W przeciwnym wypadku ostateczne wnioski mogą nie odpowiadać najbardziej aktualnemu stanowi wiedzy. Należy dodatkowo podkreślić, iż w procesach decyzyjnych kluczowe znaczenie mogą mieć programy przesiewowe noworodków w kierunku diagnozowania SMA i możliwość włączenia chorego do leczenia przed wystąpieniem objawów. Należy również uwzględnić kwestię tego, czy w kraju, w którym rozpatrywany jest wniosek o objęcie refundacją ryśdyplamu inne opcje terapeutyczne zarejestrowane w leczeniu SMA są już objęte finansowaniem ze środków publicznych. Zróżnicowanie obserwowane pod tymi względami w poszczególnych krajach znajduje odzwierciedlenie w różnorodności decyzji refundacyjnych i zaprezentowanych podejściach do analizy przedłożonych dla ryśdyplamu dokumentacji refundacyjnych.

W ramach analizy poszukiwano również rekomendacji dotyczących finansowania ryśdyplamu we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W tabeli poniżej przedstawiono dane przedstawione w poszczególnych rekomendacjach zagranicznych.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rysdyplamu opublikowanych przez organizacje zagraniczne

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rysdyplam (Evrysdi®)	CADTH 2021	Pozytywna, warunkowa	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi	<p>Komitet ekspertów rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych rysdyplamu w populacji chorych na SMA w wieku 2 miesięcy i starszych, jeśli spełnione zostaną określone warunki.</p> <p>Rysdyplam powinien być refundowany wyłącznie u chorych znajdujących się pod opieką specjalisty w diagnozowaniu i leczeniu SMA, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z nusinersenem lub onasemnogenem abeparwówek a cena RYS powinna zostać obniżona.</p> <p>CADTH zdefiniował populację, w której RYS powinien być objęty refundacją jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych w wieku od 2 miesięcy do 7 miesięcy z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (dane kliniczne wskazały na poprawę czasu przeżycia oraz umiejętność osiągnięcia kamieni milowych rozwoju przez chorych leczonych RYS w porównaniu z grupą kontrolną); • chorych w wieku od 8 miesięcy do 25 lat z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (dane kliniczne wskazały na poprawę funkcji motorycznych u chorych poddanych leczeniu RYS w porównaniu z grupą kontrolną). <p>Chorzy niespełniający kryteriów kwalifikacji do leczenia RYS finansowanym ze środków publicznych to zgodnie z zapisami rekomendacji chorzy wymagający ciągłej wentylacji mechanicznej. Wskazano, że w trakcie leczenia RYS ocena korzyści klinicznych powinna zostać przeprowadzona po 12 miesiącach terapii.</p> <p>Według Komitetu RYS powinien być refundowany po cenie nie wyższej niż nusinersen ze względu na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy kosztów efektywności u dzieci. Dla osób zdiagnozowanych po okresie dziecięcym RYS</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				został uznany za nieefektywny kosztowo względem BSC nawet po obniżeniu ceny leku.
	G-BA 2021	Nie wskazano ⁵	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesiące i starsi, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z 1 do 4 kopii genu SMN2	<p>G-BA w ramach oceny dodatkowej korzyści uzyskiwanych przez chorych na SMA 5q w wieku 2 miesiące i starszych wskazało, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku chorych na SMA typu 1 uznano, że nusinersen jest właściwym komparatorem i wskazano na dodatkową korzyść z leczenia RYS w porównaniu do leczenia NUS; 2) w przypadku chorych na SMA typu 2 nusinersen jest odpowiednim komparatorem, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści z leczenia RYS względem nusinersenu; 3) w przypadku chorych na SMA typu 3, u których możliwe jest zastosowanie NUS, za odpowiedni komparator uznano zarówno NUS, jak i BSC (do decyzji lekarza) i wskazano na brak dodatkowej korzyści dla porównania RYS z tymi komparatorami; 4) w przypadku chorych na SMA typu 3, u których nie jest możliwe zastosowanie NUS, za odpowiedni komparator uznano BSC i wskazano na dodatkową niewymierną korzyść z leczenia RYS w porównaniu do leczenia BSC; 5) w przypadku chorych przedobjawowych, u których zidentyfikowano do 3 kopii genu SMN2 za komparator dla RYS uznano NUS i nie wykazano dodatkowej korzyści z leczenia RYS w porównaniu do NUS; <p>w przypadku chorych przedobjawowych, u których zidentyfikowano 4 kopie genu SMN2 za komparator dla RYS uznano NUS i BSC oraz wskazano na brak dowodów na</p>

⁵ dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do wskazanego komparatorów

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				uzyskiwanie przez chorych leczonych RYS dodatkowej korzyści zdrowotnej w porównaniu z tymi komparatorami.
	HAS 2021	Pozytywna / Negatywna	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu I, II lub III lub chorzy przedobjawowym SMA i z 1 do 4 kopii genu SMN2	<p>HAS opublikowała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania RYS w populacji chorych na SMA 5q u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3.</p> <p>W treści dokumentu wskazano, że RYS jest lekiem pierwszego wyboru do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w populacji objawowych chorych na SMA typu 1, jak nusinersen i onasemnogen abeparvovec; • w populacji chorych na SMA typu 2 i 3, jak nusinersen. <p>Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w terapii SMA.</p> <p>Wybór spośród dostępnych opcji leczenia powinien uwzględniać wiek chorego (przy czym podkreślono zasadność jak najszybszego rozpoczęcia leczenia), stan chorego, obecność chorób współistniejących oraz dane o tolerancji leku, drogę podania leku, dostępne dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii a także preferencje chorego / rodziny chorego.</p> <p>Jednocześnie ze względu na brak danych oraz trudności w ekstrapolowaniu wyników skuteczności RYS zdecydowano o wydaniu negatywnej rekomendacji w zakresie objęcia RYS finansowaniem w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2. Przedłożona dokumentacja nie zawierała wyników badania RAINBOWFISH.</p> <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna wśród chorych na SMA związana z brakiem dostępu do leku cechującego się mniej inwazyjną drogą podania.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	NICE 2021 ⁶	Pozytywna, warunkowa	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z SMA przedobjawowym i od 1 do 4 kopii genu SMN2	<p>Komitet zarekomendował pozytywnie finansowanie rysdyplamu w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z SMA przedobjawowym i od 1 do 4 kopii genu SMN2, pod warunkiem, że będzie on stosowany zgodnie z zasadami zdefiniowanymi w umowie o zapewnieniu dostępu.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że RYS wpływa pozytywnie na poprawę funkcji motorycznych u chorych na SMA typu 1-3. Istnieją również dowody sugerujące, że leczenie RYS wpływa na wydłużenie życia u chorych na SMA typu 1 oraz wskazujące, że RYS może być skuteczny u osób przedobjawowych chorych na SMA. W rekomendacji wskazano, że brak jest bezpośrednich dowodów dla porównania RYS względem standardowej opieki w leczeniu chorych na SMA typu 1.</p> <p>Pomimo, iż prawdopodobne jest, że leczenie RYS przynosi długoterminowe korzyści zdrowotne, nie istnieją długoterminowe dowody na ten temat, więc jest to niepewne.</p> <p>Oszacowanie kosztów efektywności wykazało, że są one wyższe niż NICE przeważnie akceptuje dla leków finansowanych przez NHS, stąd RYS nie może być rekomendowany do rutynowego stosowania w ramach NHS. Biorąc jednak pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród chorych na SMA, podjęto decyzję o wydaniu pozytywnej rekomendacji o objęciu RYS finansowaniem w ramach umowy o zapewnieniu dostępu do leczenia do czasu zgromadzenia danych dotyczących zidentyfikowanych obszarów niepewności.</p>

⁶ 19 listopada 2021 roku opublikowano wstępną wersję rekomendacji NIC. Przewidywana data opublikowania jej ostatecznej wersji to 16 grudnia 2021 roku

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	PBAC 2021	Pozytywna warunkowa	Chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia	<p>PBAC rekomenduje finansowanie rysdyplamu stosowanego w populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3a, będących w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Wskazano na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej związanej z doustną drogą podania RYS. Podkreślono również korzyści związane ze stosowaniem RYS w zakresie redukcji obciążenia związanego z leczeniem (zmniejszenie bólu, stresu lub powikłań po podaniu dooportunym, jak również brak konieczności dojeżdżania do specjalistycznych ośrodków w celu podania leku). Uznano, że pomimo braku porównania bezpośredniego RYS względem NUS, mniej inwazyjna droga podania RYS wskazuje na korzystniejszy profil bezpieczeństwa u części chorych.</p> <p>Na podstawie wyników analizy MAIC dla porównania RYS względem NUS w populacji chorych na SMA typu 1 sformułowano wniosek o dobrym dopasowaniu populacji a uzyskane wyniki wykazały przewagę analizowanej interwencji. Zwrócono uwagę na ryzyko błędu systematycznego ze względu na fakt, iż badanie FIREFISH jest badaniem jednoramiennym, jednak ostatecznie PBAC uznał, że dowody przedstawione w tej populacji chorych są wystarczające do określenia skuteczności rysdyplamu względem nusinersenu jako niegorsza.</p> <p>Dokonano również oceny wyników analizy MAIC dla porównania RYS względem NUS w populacji chorych na SMA typu 2 i 3a. Wskazano na fakt, iż w tym przypadku nie udało się w pełni dopasować chorych pod kątem niektórych czynników, które byłyby predyktorem dla wyników. Z tego powodu nie było możliwe oparcie wnioskowania na MAIC, jednak wykazano numeryczną przewagę RYS nad NUS w odniesieniu do odsetków chorych RULM. Ostatecznie sformułowano wniosek, że RYS jest niegorszy od NUS w tej populacji chorych.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>PBAC uznał, że efektywność kosztowa rysdyplamu byłaby akceptowalna pod warunkiem, że koszt rysdyplamu zostałby zminimalizowany do poziomu nusinersenu.</p>
		Negatywna	<p>Chorzy na SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż.</p>	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania rysdyplamu w populacji chorych z SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. PBAC zwrócił uwagę na istnienie potrzeby związanej z dostępem do skutecznej metody leczenia dorosłych chorych z SMA. W rekomendacji stwierdzono, że dowody pochodzące z badań klinicznych wykazujących skuteczność rysdyplamu w populacji chorych z SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż w momencie rozpoczęcia leczenia nie są wystarczające (łącznie 6 chorych, tj. po 3 w każdym ramieniu badania SUNFISH zostało włączonych w populacji chorych na SMA typu 3b). Dla tej subpopulacji ze względu na brak danych klinicznych nie przedstawiono analizy ekonomicznej.</p> <p>Dowody zgromadzone dla populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. przedstawiono dla 22 chorych z badania SUNFISH. PBAC wskazał, że niska liczebność tej populacji stanowiła o braku mocy statystycznej do wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W konsekwencji nie wskazano w sposób jednoznaczny na skuteczność rysdyplamu w zakresie opóźnienia lub zapobiegania progresji choroby. W związku z tym, porównanie opłacalności rysdyplamu z BSC nie było możliwe.</p> <p>PBAC wskazał, że dla analizowanych populacji oszacowania przedstawione w ramach analizy kosztowej cechują się niepewnością.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W związku z tym, iż nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji wydanych przez polskie i zagraniczne organizacje dotyczące finansowania ryśdyplamu, przeanalizowano rekomendacje wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące leczenia SMA.

Łącznie odnaleziono 12 dokumentów [Wykaz WPI, AOTMiT 2021, AOTMiT 2021_a, AOTMiT 2021_b, AOTMiT 2020, AOTMiT 2019_a, AOTMiT 2019, AOTMiT 2018_a, AOTMiT 2018_b, AOTMiT 2018_c, AOTMiT 2017, AOTMiT 2013_a, AOTMiT 2013_b].

Opinie / rekomendacje polskie dotyczące analizowanego wskazania

Terapia	Wskazanie / cel wydania	Rok wydania	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rodzaj rekomendacji
Dokumenty dotyczące produktów leczniczych			
Zolgensma, onasemnogen abeparawek	SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2; finansowanie w ramach Funduszu Medycznego	2021	Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności
Zolgensma, onasemnogen abeparawek	SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2; finansowanie w ramach Funduszu Medycznego	2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021- pozytywna
Spinraza, nusinersen	rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD-10: G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach RDTL	2018	Opinia Prezesa nr 30/2018 - negatywna
Spinraza, nusinersen	Finansowanie nusinersenu w ramach programu lekowego "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0)"	2018	Rekomendacja Prezesa nr 21/2018 – pozytywna warunkowa
Spinraza, nusinersen	rdzeniowy zanik mięśniowy typ I (ICD-10: G12.0) w ramach RDTL	2017	Opinia Prezesa nr 19/2017 - pozytywna
Citrate da Betaine Cristers	rdzeniowy zanik mięśni	2013	Rekomendacja Prezesa nr 46/2013 - negatywna
L-Carn Trinklösung	rdzeniowy zanik mięśni	2013	Rekomendacja Prezesa nr 45/2013 - negatywna
Dokumenty dotyczące programu badań przesiewowych			
„Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej	Opinia o projekcie programu polityki zdrowotnej „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022”	2021	Opinia Prezesa nr 8/2021 - pozytywna

Terapia	Wskazanie / cel wydania	Rok wydania	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rodzaj rekomendacji
Polskiej na lata 2019-2022”			
„Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”	Opinia w sprawie zaktualizowanego programu polityki zdrowotnej „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”	2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2021 - pozytywna warunkowa
„Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”	Opinia w sprawie zasadności rozszerzenia panelu badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)	2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2020 - negatywna
Dokumenty dotyczące programu lekowego			
Zmiana zapisów treści programu lekowego B.102. "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni"	Opinia w sprawie zmiany zapisów treści programu lekowego B.102. "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni" poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe	2019	Opinia Prezesa - pozytywna
Nowa treść programu lekowego B.102. "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni" (wiekowych)	Opinia w zakresie propozycji nowej treści programu lekowego dla leku Spinraza® (nusinersen) (w dwóch wariantach - dla populacji do 18 r.ż. oraz w wersji bez ograniczeń wiekowych)	2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 294/2018 - pozytywna

Od 1 stycznia 2018 r. nusinersen finansowany jest w ramach Programu Lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r., termin obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla nusinersenu formalnie miał upłynąć 31.12.2020 roku, jednak skutkiem negocjacji prowadzonych między podmiotem odpowiedzialnym a Ministerstwem Zdrowia, lek Spinraza® (nusinersen) pozostaje objęty refundacją przez kolejny dwuletni okres, czyli w latach 2021 i 2022.

Dnia 30.10.2019 r. Prezes Agencji wydał opinię zmieniającą zapisy programu lekowego B.102., zgodnie z którą umożliwiono podanie leku Spinraza® (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadkach, kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia

łędźwiowego nie jest możliwe. Opinia została oparta na zidentyfikowanych dowodach naukowych, a także na stanowiskach ekspertów klinicznych. Zwrócono w nich uwagę, że:

- zmiana sposobu podania nie powoduje różnic w zakresie biodostępności i dystrybucji leku;
- zmiana powinna być rozważana wyłącznie w wyjątkowych sytuacjach (większe ryzyko uszkodzenia rdzenia kręgowego).

Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) został umieszczony na pierwszym wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26.02.2021 r. [Wykaz WPI]. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, Agencja Oceny Technologii i Taryfikacji przekazała wykaz ministrowi właściwemu do spraw zdrowia, po czym Minister Zdrowia opublikował 19.05.2021 roku ostateczną wersję wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności obejmującą 5 technologii medycznych, w tym produkt Zolgensma® [MZ_TLI 1 2021]. Następnie do podmiotów odpowiedzialnych, których technologie lekowe znajdują się na liście, skierowana została informacja o możliwości złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności [Ustawa 2011].

Należy podkreślić, że po początkowo negatywnym zaopiniowaniu wprowadzenia zmian dotyczących rozszerzenia „Programu badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022” o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), dnia 8 lutego 2021 roku Prezes Agencji uznał je za zasadne, wskazując na konieczność zapewnienia pacjentom zidentyfikowanym w programie odpowiedniej terapii, przy jednoczesnej kontroli wzrostu wydatków płatnika publicznego. Ze względów organizacyjnych program w zmienionej wersji będzie stopniowo wdrażany: od 2021 r. wdrożony zostanie w 10 województwach, natomiast od 2022 r. planuje się objęcie nim wszystkich województw w Polsce [AOTMiT 2021_b].

Szczegółowy opis procesów o szczególnym znaczeniu dla postępowania refundacyjnego dla rysdyplamu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Zolgensma, onasemnogen abeparwovek	Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności 2021	n/d	Chorzy z SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2	<p>Zolgensma została umieszczona na 11 pozycji pierwszego Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.</p> <p>Zgodnie z powyższym, oczekiwane jest osiągnięcie następujących korzyści zdrowotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji: 90,9% pacjentów (95% CI: 79,7%;100,0%); • Niezależność od wspomagania wentylacji: 81,8% pacjentów niezależnych od wspomagania wentylacji; • Osiągnięcie kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych: 64% pacjentów będzie siedzieć bez podparcia przez 30 sekund, 85% pacjentów będzie wykazywało kontrolę głowy, 59% pacjentów będzie w stanie zrobić przewrót z pleców na boki; • Poprawa wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND): średnio 51,2 punktów (SD 5,67) w skali CHOP-INTEND, średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości przed podaniem leku: 19,3 pkt (SD = 9,13); • Niewymaganie wspomagania żywienia innego niż żywienie doustne: 68,1% pacjentów nie będzie wymagało otrzymywania wspomagania żywienia
„Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej	Opinia Prezesa 2021	Pozytywna	Noworodki objęte zaktualizowanym o badanie w kierunku SMA „Programem badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022”	Opinia: Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję zmianę projektu programu polityki zdrowotnej „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022” polegającą na dodaniu panelu badań przesiewowych o badanie w kierunku

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Polskiej na lata 2019-2022”				<p>rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w zaproponowanym brzmieniu.</p> <p>Uzasadnienie: Obecnie oceniany projekt jest kontynuacją poprzedniej edycji programu prowadzonej w latach 2015-2018, do której Prezes Agencji wydał opinię warunkowo pozytywną nr 1/2015 z dnia 5 stycznia 2015 r. W stosunku do poprzednich wersji rozszerza panel badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) i ten zakres zmiany jest przedmiotem niniejszej opinii.</p> <p>Rdzeniowy zanik mięśni jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, w przebiegu której dochodzi do utraty motoneuronów rdzenia kręgowego, prowadzącej do osłabienia i zaniku mięśni, co prowadzi do trwałej niepełnosprawności. Diagnoza i wprowadzenie leczenia przed pojawieniem się objawów SMA są kluczowe dla maksymalizacji efektów leczenia, jednak wymagają objęcia badaniami przesiewowymi całej populacji noworodków.</p> <p>Przy niniejszej opinii wzięto pod uwagę proponowane założenia programu polityki zdrowotnej dotyczące celów, mierników, populacji, interwencji oraz monitorowania i ewaluacji. Pozytywnie odniesiono się do tych elementów projektu. Ponadto dokonano weryfikacji opisu budżetu oraz planowanej realizacji programu badań przesiewowych. Przedstawiony opis zawiera wyczerpującą informację i nie budzi zastrzeżeń.</p> <p>Przedstawiony projekt badań przesiewowych stanowić będzie istotny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego i będzie wpływać na dalsze postępowanie z pacjentem. Istotnym jest, aby w modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który wskutek realizacji programu zostanie opracowany, zaplanować dokładne monitorowanie szeroko zdefiniowanych zdarzeń następujących po diagnozie, czyli nie tylko zdarzeń medycznych, ale także ekonomicznych i społecznych. Oczekuje się, że w wieloletnim horyzoncie czasowym zmiana momentu diagnozy i zmiana</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>modelu opieki nad chorym z SMA będzie mieć mierzalne skutki kliniczne, ekonomiczne i społeczne.</p> <p>Populacją docelową programu są wszystkie dzieci urodzone w Polsce, bez względu na narodowość opiekunów prawnych oraz status ubezpieczenia.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami złotym standardem testów genetycznych SMA jest ilościowa analiza SMN1 i SMN2 przy użyciu testów: RT-PCR, MLPA, sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub techniki RFLP (OTFR 2020, SMACG 2018).</p>
<p>„Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości 2021</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Noworodki objęte zaktualizowanym o badanie w kierunku SMA „Programem badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje zmiany w programie polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, pod warunkiem zapewnienia pacjentom zidentyfikowanym w programie odpowiedniej terapii, przy jednoczesnej kontroli wzrostu wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotem opinii Rady był projekt zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej dotyczącego badań przesiewowych noworodków. Projekt jest zmienioną wersją poprzednio ocenianego projektu (ocenionego negatywnie). Zmiany w proponowanej wersji projektu odnoszą się do rozszerzenia panelu badań przesiewowych noworodków o badania w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). W zmienionej wersji programu uwzględniono praktycznie wszystkie uwagi zawarte w negatywnej opinii nr 97/2020. Oceniana zmiana w programie ma zostać wdrożona od roku 2021 w 10 województwach, a od roku 2022 na terenie całej Polski. Stopniowe wdrażanie na terenie całego kraju badań przesiewowych wynika ze względów organizacyjnych. Realizatorem programu będzie Instytut Matki i Dziecka.</p> <p>Projekt programu wpisuje się w priorytet: „poprawa jakości skuteczności opieki okołoporodowej oraz opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3”, należący do</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia.</p> <p>Głównym założeniem programu jest obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób. W treści projektu uzupełniono cele szczegółowe o elementy związane z badaniem przesiewowym w kierunku SMA. Między innymi wskazano, że celem programu jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia chorób wrodzonych objętych badaniem przesiewowym przez prowadzenie badań przesiewowych w kierunku SMA, skrócenie czasu od urodzenia dziecka do uzyskania pozytywnego wyniku genetycznego badania w kierunku SMA i rozpoczęcia leczenia w kierunku SMA, jak również opracowanie i upowszechnienie rekomendacji dla postępowania diagnostyczno-leczniczego dla rdzeniowego zaniku mięśni. W związku z faktem, że kluczowe dla skuteczności leczenia SMA jest jak najszybsze jego włączenia proponowane cele są właściwe, są także zgodne z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów</p> <p>W programie wskazano opis prowadzenia badań przesiewowych w kierunku SMA. W sposób szczegółowy odniesiono się do specyfikacji wykorzystywanych testów. Zaproponowano badanie przy wykorzystaniu testu RT-PCR, a następnie potwierdzenie wyniku badania testem MLPA. Po wykonaniu badań przesiewowych (RT-PCR i MLPA) i uzyskaniu wyniku pozytywnego w obu testach nastąpi skierowanie do ośrodka prowadzącego terapię SMA, gdzie nastąpi weryfikacja wyniku badania (pobranie próbki krwi). Sposób prowadzenia jest zgodny z rekomendacjami.</p> <p>W ramach monitorowania i ewaluacji programu będzie prowadzona między innymi ocena liczby przeprowadzonych poszczególnych badań oraz ich koszt, liczby zakupionych testów i odczynników niezbędnych do przeprowadzenia badań, liczby</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>noworodków, u których wykryto daną chorobę, liczby odmów wykonania badania, liczby zorganizowanych/przeprowadzonych szkoleń, liczby przeprowadzonych badań przesiewowych w porównaniu do liczby urodzeń z uwzględnieniem liczby odmów wykonania badania, liczby wykrytych chorób w danym roku kalendarzowym. Ponadto będzie przeprowadzona analiza różnic wieku postawienia diagnozy w okresie sprzed i po wprowadzeniu SMA do przesiewu.</p>
<p>Zmiana zapisów treści programu lekowego B.102. "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni"</p>	<p>Opinia Prezesa 2019</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Chorzy leczeni nusinersenem w ramach Programu lekowego B.102. "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni"</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji mając na uwadze opinię Rady Przejrzystości odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów, uznaje za możliwe wprowadzenie wnioskowanej zmiany sposobu podania nusinersenu poprzez nakłucie podpotyliczne.</p> <p>Należy jednak zauważyć, że Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza® (nusinersen) wskazuje, że lek jest przeznaczony do podania dooponowo przez nakłucie łądźwiowe, co uwzględniono w aktualnych zapisach programu lekowego. Niemniej w ChPL nie wskazano sposobu postępowania, w przypadku przeciwwskazań do podania leku drogą nakłucia łądźwiowego.</p> <p>Uzasadnienie: Opinie ekspertów nie wskazują na różnice między zastosowaniem leku poprzez nakłucie łądźwiowe a nakłuciem podpotylicznym, jednak zwracają uwagę, że taki sposób podania powinien być rozważany jedynie w wyjątkowych sytuacjach, a jego wykonanie wymaga specjalistycznej wiedzy i umiejętności. Eksperci ocenili, że zmiana sposobu podania nie spowoduje różnic w zakresie biodostępności i dystrybucji leku.</p> <p>Wskazali jednak, że istnieje większe ryzyko uszkodzenia rdzenia kręgowego, związane z ocenianym sposobem podania niż podczas podania drogą nakłucia łądźwiowego. Niemniej jednak, opinie ekspertów wskazują, że korzyści wynikające z podania</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>leku przeważają nad możliwymi powikłaniami wynikającymi ze sposobu podania leku.</p> <p>Biorąc pod uwagę opisane powyżej badania i opinie ekspertów Prezes Agencji uważa, za uzasadnione wprowadzenie wnioskowanej zmiany w zapisach programu lekowego B.12.</p>
Spinraza, nusinersen	Rekomendacja Prezesa 2018	Pozytywna warunkowa	Chorzy z rdzeniowym zanikiem mięśni	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12mg, 1 fiole. 5 ml w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (OCD-10:G12.0, G12.1)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka poprzez obniżenie ceny zbyt netto produktu leczniczego oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów: cappingu oraz mechanizmu bazującego na wynikach terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wyniki przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne, jednak należy mieć na uwadze, ograniczenia związane z przedstawionymi oszacowaniami.</p> <p>Analiza kliniczna pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu I, została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania ENDEAR, natomiast u pacjentów z typem II i III na podstawie randomizowanego badania CHERISH. Do analizy włączono również jednoramienne badanie II fazy, NURTURE w ramach, którego stosowano nusinersen w populacji pacjentów bezobjawowych z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni.</p> <p>Włączone badania ENDEAR oraz CHERISH potwierdzają skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania nusinersenu w rdzeniowym zaniku mięśni, jednakże badania odnoszą się jedynie do rdzeniowego zaniku mięśni typu I, II oraz III, nie uwzględniając typu 0 oraz IV. Ponadto, zidentyfikowana jest</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>różnica liczby kopii genu SMN2 w populacjach, w których badania genetyczne potwierdziły występowanie mutacji SMN1, natomiast włączone do analizy badania nie uwzględniają populacji, w której występuje inna liczba kopii genu SMN2 niż 2 lub 3. Poza ograniczeniem odnoszącym się do niepełnego odzwierciedlenia w badaniach całej populacji docelowej proponowanego programu lekowego, należy mieć na uwadze brak danych długookresowych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii. Maksymalny okres obserwacji wynosił w badaniach randomizowanych 15 miesięcy, natomiast z charakteru przebiegu choroby wynika, że terapia miałaby być stosowana przez pacjentów dożywno.</p> <p>Biorąc pod uwagę obowiązujący próg opłacalności, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w żadnym z typów rdzeniowego zaniku mięśni. Wartość współczynnika ICUR, w zależności od typu rdzeniowego zaniku mięśni, jest wyższa od progu opłacalności o około X razy (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka – RSS). W przypadku braku uwzględnienia RSS przekroczenie progu opłacalności jest jeszcze bardziej znaczące.</p> <p>Analiza wpływu na budżet, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wskazała na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, biorąc pod uwagę rozmiar populacji, którą obejmowałby wnioskowany program. Wynika z niej, że zwiększenie wydatków płatnika publicznego sięgnęłoby rzędu kilkuset milionów złotych (przy uwzględnieniu RSS).</p> <p>W związku z bardzo wysokimi kosztami jednostkowymi proponowany przez wnioskodawcę RSS nie zapewnia efektywności kosztowej oraz nie zabezpiecza wydatków płatnika w związku z rozrostem wielkości populacji docelowej. W związku z powyższym wymagane jest pogłębienie instrumentu, aby w większym stopniu wnioskodawca odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>refundacyjną. Prezes Agencji popiera sugestię Rady Przejrzystości co do zmiany zakresu instrumentu dzielenia ryzyka, w której proponowane jest obniżenie ceny zbyt netto produktu leczniczego oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów dzielenia ryzyka, tj. mechanizmu bazującego na wynikach/efektach zdrowotnych oraz cappingu. Mechanizm wynikowy miałby polegać na pokryciu kosztów finansowania leków w grupie osób leczonych, w których nie wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt, w stosunku do wartości początkowych w skalach stosowanych w ocenie postępu lub regresji choroby, utrzymująca się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące. Mechanizm cappingu miałby polegać na ustaleniu progu kosztów poniesionych przez płatnika publicznego, powyżej którego wnioskodawca finansowałby leczenie pacjentów</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu SMA (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla rysdyplamu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i jedyną refundowaną obecnie w Polsce opcję terapeutyczną jest **nusinersen** stosowany w ramach Programu lekowego B.102.

Dodatkowo, ze względu na fakt, iż obecnie część chorych nie kwalifikuje się do Programu lekowego lub nie została objęta terapią nusinersenem z innych przyczyn, należy wskazać ich jako subpopulację chorych, u których nie jest stosowane leczenie przyczynowe a jedynie leczenie objawowe SMA, stąd jako drugi komparator dla rysdyplamu wskazano **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów.

5.1. Nusinersen

Produkt leczniczy Spinraza® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.05.2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Biogen Netherlands B.V. Spinraza® dostępna jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 12 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Kod ATC: M09AX07 (inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego)</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. <i>antisense oligonucleotide</i>), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). Przez to wiązanie ASO wypiera czynniki splicingowe, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla SMN2, w związku z czym utworzone mRNA SMN2 może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Spinraza® jest zarejestrowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Spinraza® może zlecać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie leczenia SMA.</p> <p>Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie przez eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego chorego w stosunku do ryzyka zastosowania produktu Spinraza®. Chorzy urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza®, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>Produkt leczniczy Spinraza® przeznaczony jest do podawania dooponowego przez nakłucie lędźwiowe.</p> <p>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.</p> <p>Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Lek powinien podawać fachowy personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłucia lędźwiowego. Produkt leczniczy Spinraza® podaje się w ciągu 1 do 3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wkuwać się przez skórę w miejscu, 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 być wstrzyknięta. Podanie produktu leczniczego Spinraza®, w zależności od stanu klinicznego chorego, może wymagać sedacji. Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) podczas przeprowadzania dooponowego podania produktu leczniczego Spinraza®, szczególnie u młodszych chorych oraz u</p>

	<p>chorych ze stwierdzoną skoliozą. Przy przygotowaniu i podawaniu produktu leczniczego Spinraza® należy stosować technikę aseptyczną.</p> <p>W ChPL Spinraza® nie wskazano na możliwość podania podpotylicznego – jednak w Programie Lekowym w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do nakłucia lędźwiowego dopuszczalne jest podanie podpotyliczne [Program lekowy B.102, Opinia Prezesa AOTMiT 2019]</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Podanie produktu leczniczego Spinraza®, w zależności od stanu klinicznego chorego, może wymagać sedacji.</p> <p><u>Zabieg nakłucia lędźwiowego</u></p> <p>Z zabiegiem nakłucia lędźwiowego może wiązać się wystąpienie działań niepożądanych (np. bólu głowy, bólu pleców, wymiotów). Podanie leku tą drogą może być utrudnione u bardzo młodych chorych i u chorych ze stwierdzoną skoliozą. Lekarz może rozważyć wykorzystanie badania ultrasonograficznego lub innych technik obrazowania podczas dooponowego podawania produktu leczniczego Spinraza®.</p> <p><u>Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi</u></p> <p>Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych 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><u>Nefrotoksyczność</u></p> <p>Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych zarówno drogą podskórną lub dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie białka w moczu (najlepiej w pierwszej porannej próbce moczu). Przy uporczywie utrzymującym się dużym stężeniu białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.</p> <p><u>Wodogłowie</u></p> <p>U chorych leczonych nusinersenem po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wodogłowie komunikującego (nieobstrukcyjnego) niezwiązanego z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem. Niektórym chorym wszczepiono zastawkowy system komorowo-otrzewnowy. U chorych z obniżoną świadomością należy rozważyć ocenę w kierunku wodogłowie. Korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia nusinersenem chorych z zastawkowym systemem komorowo-otrzewnowym nie są obecnie znane i należy uważnie rozważyć kontynuację leczenia.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Program lekowy B.102. „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Spinraza® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r. [Obwieszczenie MZ]

5.2. Leczenie objawowe (BSC)

Pomimo zwiększającej się dostępności do leczenia przyczynowego oraz pojawiania się kolejnych opcji terapeutycznych nie u wszystkich chorych możliwe jest ich zastosowanie. Najczęściej brak możliwości zastosowania leczenia przyczynowego wynika z obiektywnych przeciwwskazań klinicznych (np. zaawansowanej skoliozy wykluczającej możliwość wykonania nakłucia lędźwiowego w przypadku nusinersenu) czy też ograniczony względami formalnymi dostęp do terapii (np. brak refundacji, restrykcje związane z przemieszczaniem w czasie pandemii i obawa przed zakażeniem w placówce medycznej).

W takich przypadkach u chorych na SMA stosuje się leczenie objawowe, które ma na celu:

- wydłużenie okresu samodzielnego funkcjonowania;
- zapobieganie powikłaniom wynikającym z naturalnego przebiegu choroby;
- zapewnienie jak najwyższej jakości życia chorym [Jędrzejowska 2018].

Zasadniczo po rozpoznaniu SMA powinien zostać opracowany plan postępowania dostosowany do potrzeb chorego, który ze względu na postępujący charakter choroby oraz złożoność objawów wymaga zaangażowania w proces leczenia specjalistów z wielu dziedzin medycyny. Najczęściej chorzy korzystają z opieki w takich poradniach jak chorób nerwowo-mięśniowych, genetycznej, pulmonologicznej, dietetycznej, gastroenterologicznej, ortopedycznej oraz rehabilitacyjnej [Cuisset 2012, Jędrzejowska 2018, D'Amico 2011].

W ramach fizjoterapii podejmowane są działania mające na celu m.in.:

- zapobieganie przykurczom i deformacjom stawowym,
- poprawę obniżającej się siły mięśniowej,
- przeciwdziałanie postępującemu zanikowi mięśni,
- utrzymanie prawidłowej postawy,
- zapobieganie i leczenie skrzywienia kręgosłupa,
- utrzymanie/poprawę wydolności oddechowej,
- usprawnianie chodu,
- poprawę funkcji ruchowych i jakości życia poprzez
- dobór sprzętu ortopedycznego,
- poszukiwanie jak najkorzystniejszej kompensacji [Tomczyński 2011, Jędrzejowska 2018]

Usprawnianie mięśni u chorych na SMA uzyskuje się zarówno za pomocą ćwiczeń ogólnorozwojowych, jak również takich metod jak NDT-Bobath⁷ czy PNF⁸. Stosowany jest

⁷ NDT-Bobath – metoda stosowana głównie w przypadku niemowląt i małych dzieci polegająca na hamowaniu odruchów patologicznych, odtworzeniu prawidłowych ruchów w sekwencji rozwoju psychomotorycznego oraz wyrobieniu umiejętności zmiany pozycji, a nie jej utrzymaniu;

⁸ Metoda PNF (proprioceptywne nerwowo-mięśniowe torowanie ruchu; ang. *proprioceptive neuromuscular facilitation*) – metoda kompleksowej kinezyterapii stosowana u starszych dzieci i dorosłych, oparta na neurofizjologicznych zasadach wykonywania czynności ruchowych i ich rozwoju w trakcie życia człowieka, wykorzystywana do odzyskiwania utraconych lub kształtowania zaburzonych umiejętności ruchowych. Metoda uwzględnia odczuwanie własnego ruchu (propriocepcję) oraz skupia

także masaż, fizykoterapia oraz ćwiczenia oddechowe [Tomczyński 2011, Jędrzejowska 2018].

Oslabienie siły mięśni prowadzi do powstawania przykurczów, deformacji kręgosłupa, ograniczonej ruchomości i codziennej aktywności oraz zwiększa częstość występowania dolegliwości bólowych, osteopenii oraz złamań [D'Amico 2011].

U dzieci niezbędna jest ocena układu kostno-mięśniowego i jego deficytów funkcjonalnych. Cele terapii i zabiegów chirurgicznych zależą od stopnia zaburzeń oraz decyzji rodziny. O ile jest to możliwe należy zachęcać dziecko do chodzenia z zastosowaniem odpowiednich urządzeń wspomagających oraz ortez. Ortezy kręgosłupa zapewniają wsparcie postawy, ale nie zapobiegają progresji skoliozy i mogą upośledzać wysiłek oddechowy. Możliwe jest zastosowanie operacyjnego leczenia ciężkiej skoliozy [D'Amico 2011].

Chory powinien zostać objęty opieką pulmonologiczną, której celem jest zapewnienie prawidłowej wymiany gazowej. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania u chorych na SMA poważnych infekcji związanych z zaleganiem wydzieliny w drogach oddechowych i trudnościami w efektywnym jej usunięciu (szczególnie u chorych leżących) korzysta się z metod takich jak wspomaganie kaszlu za pomocą technik manualnych i za pomocą technik mechanicznych z użyciem asystora kaszlu (koflatora) [Cuisset 2012]. Z kolei w przypadku, kiedy wysiłek oddechowy chorego nie jest efektywny i tym samym nie zapewnia odpowiedniej wentylacji płuc a chory pozostaje w stanie permanentnego niedotlenienia konieczne jest wprowadzenie wspomaganie oddychania z wykorzystaniem urządzeń do wentylacji mechanicznej. Wyróżnia się następujące rodzaje wentylacji płuc:

- 1) wentylacja nieinwazyjna (ang. *non-invasive ventilation*), nie związana z przerwaniem ciągłości tkankowej, która powinna być prowadzona w skojarzeniu z technikami utrzymywania drożności dróg oddechowych;
- 2) wentylacja inwazyjna, stosowana w przypadku postępującej niewydolności oddechowej, wymagająca wprowadzenia rurki tracheotomijnej bezpośrednio do tchawicy i tym samym związana z ryzykiem zaburzenia lub utraty mowy oraz zachłystywania się posiłkami [Cuisset 2012].

się na ułatwianiu ruchu zgodnego z fizjologicznymi sposobami wykonywania jak najbardziej skutecznej czynnościowo aktywności ruchowej.

Zastosowanie wentylacji nieinwazyjnej może stanowić działanie rutynowe lub być traktowane jako terapia paliatywna. Nadrzędnym celem w tym przypadku jest zawsze prewencja hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii oraz uniknięcie konieczności wykonania tracheostomii w celu wdrożenia wentylacji inwazyjnej tak długo jak jest to możliwe [D'Amico 2011].

W zakresie opieki dietetycznej i gastroenterologicznej, w przypadku wystąpienia trudności z karmieniem i połykaniem należy przede wszystkim zadbać o właściwą konsystencję posiłków oraz wprowadzić rozwiązania optymalizujące efektywność karmienia, np. zapewnić podparcie dla wiotkich rąk. Z czasem chorzy tracą zdolność do połykania pokarmów, dlatego w wielu przypadkach niezbędne jest wdrożenie odżywiania poprzez zgłębniki, przetoki czy żywienia drogą dożylną. U chorych na SMA najczęstszym problemem ze strony układu pokarmowego jest refluks żołądkowo-przełykowy. W celu złagodzenia jego objawów zalecane jest zastosowanie leków zobojętniających lub hamujących wytwarzanie kwasów żołądkowych, przy czym należy mieć na uwadze, iż długookresowe stosowanie tych leków może prowadzić do nieżytu układu pokarmowego i zapalenia płuc. Niezbędna jest również regularna kontrola stanu odżywienia organizmu, co odbywa się poprzez monitorowania tempa wzrostu oraz kontrola prawidłowości suplementacji witaminy D i wapnia [Cuisset 2012].

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla rysdyplamu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite chorych oraz przeżycie bez trwałej wentylacji;
- ocena funkcji motorycznych:
 - w odpowiednio dobranej do wieku i typu SMA skali:
 - SMA typu 1: BSID-III, HINE-2, CHOP-INTEND;
 - SMA typu 2/3: RULM, HFMSE, MFM32;
 - ocena zdolności przełykania i zdolności do doustnego przyjmowania pokarmów;
 - ocena sprawności chorych w skali SMAIS;
- jakość życia;
- częstość hospitalizacji;
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie

przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa rysdyplamu oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia								
Podetap I – bazy główne										
Populacja⁹	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesiące i starsi z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA								
Interwencja	Rysdyplam w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała.	Nie zgodna z kryteriami włączenia.								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek i masa ciała</th> <th>Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 miesiące do < 2 lat</td> <td>0,20 mg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (< 20 kg)</td> <td>0,25 mg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (≥ 20 kg)</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table>		Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka	2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.	≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.	≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg
	Wiek i masa ciała		Zalecana dzienna dawka							
	2 miesiące do < 2 lat		0,20 mg/kg mc.							
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.									
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg									
Komparatory	<p>1) Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe¹⁰. Leczenie rozpoczyna się od podania 4 dawek wysycających w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.</p> <p>2) Leczenie objawowe (BSC)</p>	Nie zgodny z założeniami.								
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.									
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia bez trwałej wentylacji; • ocena funkcji motorycznych; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Nie zgodne z założeniami.								
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.								
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).									
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).									
	Badania jednoramienne									

⁹ pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowego programu lekowego

¹⁰ zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: w przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania

pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹¹ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla rysdyplamu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej prowadzony jest szeroki program badawczy obejmujący chorych na SMA, w tym:

- badanie FIREFISH – dotyczące chorych na SMA typu 1;
- badanie SUNFISH – dotyczące chorych na SMA typu 2 i 3;
- badanie JEWELFISH – dotyczące chorych na SMA typu 1-3 w leczeniu II linii (np. w przypadku wcześniejszej terapii NUS przyczyny zmiany terapii na RYS obejmowały m.in. kwestie związane z tolerancją terapii, brak skuteczności leczenia oraz utratę skuteczności leczenia);
- badanie RAINBOWFISH – dotyczące chorych przedobjawowych.

Wymienione powyżej badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

¹¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Evryski® (rysdyplam) w leczeniu SMA, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego*: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Evryski® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.* [Rozporządzenie MZ 2021].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostaną wykorzystane modele udostępnione przez Wnioskodawcę. W modelach dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tych modelach przyjęto lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Evrysdi® (ryśdyplam) w leczeniu SMA, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego*: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Evrysdi® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ryśdyplamu w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja typów SMA	12
Tabela 2. Rozróżnienie typów SMA – przebieg i manifestacja choroby	21
Tabela 3. Skale pomiarowe w SMA	27
Tabela 4. Opis konsensusu ekspertów dotyczącego leczenia chorych na SMA	38
.....	
.....	
.....	40
.....	
.....	41
.....	42
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rysdyplamu opublikowanych przez organizacje zagraniczne	58
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	67
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza®	76
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	84
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	89

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat genów SMN1 i SMN2 odpowiedzialnych za produkcję białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych	13
Rysunek 2. Schemat dziedziczenia SMA w przypadku, gdy obydwój rodziców są nosicielami mutacji SMN1	14
Rysunek 3. Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA	18
Rysunek 4. Rejestry SMA w Polsce.....	32

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ando 2020	Ando S., Suzuki S., Okubo S. i in., Discovery of a CNS penetrant small molecule SMN2 splicing modulator with improved tolerability for spinal muscular atrophy, Scientific Reports 2020, 10
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Arnold 2015	Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T., Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era, Muscle Nerve. 2015, 51(2):157-67
Arnold 2018	Arnold E.S., Fischbeck K.H., Spinal muscular atrophy, Handb Clin Neurol. 2018, 148:591-601
Cuisset 2012	Cuisset J.M., Estournet B., French Ministry of Health. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy, Rev Neurol (Paris). 2012 Dec;168(12):902-9
ChPL Evrysdi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®
ChPL Spinraza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)
D'Amico 2011	D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F.D., Spinal muscular atrophy, Orphanet J Rare Dis 6, 71 (2011)
Gonet 2020	Gonet K., Marzęda K., Chrościńska-Krawczyk M., Hiper optymizm czy cudowna terapia? O skuteczności nusinersenu i co dotychczas o nim wiemy [w: Postępy w diagnostyce medycznej pod red. Bednarski J.], Lublin 2020
Bieleninik 2016	Bieleninik Ł., Koss J., Bidzan M., Rozwój psychoruchowy jedynaków i bliźniąt przedwcześnie urodzonych, Polskie Forum Psychologiczne 2016, tom XXI / numer 2: 272-289
Burakevych 2017	Burakevych N., Mckinlay C.J., Alsweiler J.M. i in., Bayley-III motor scale and neurological examination at 2 years do not predict motor skills at 4.5 years, Dev Med Child Neurol. 2017, 59(2):216-223
Callan 2018_ab	Callan A., Nallagangula T.K., Jawa S., Risson, V., PSY27 - SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, BURDEN AND UNMET NEEDS, Value in Health 2018, 21
Dakhoul 2017	Dakhoul S.A., Very severe spinal muscular atrophy (Type 0), Avicenna J Med. 2017, 7(1): 32–33 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5255980/ (data dostępu: 16.08.2021 r.)
EMA 2016	European Medicines Agency, Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting, 2016
EMA 2021	European Medicines Agency, First oral treatment for spinal muscular atrophy (SMA) recommended for approval https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Farrar 2013	Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. i in., Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy, J Pediatr. 2013, 162(1):155-9
Finkel 2016	Finkel R.S., Natural History of SMA and Impact of Standards of Care on Survival and Motor Function, EMA SMA Workshop 2016
Fundacja SMA	https://www.fsma.pl/
Gierlak-Wójcicka 2018	Gierlak-Wójcicka Z., Burlewicz M., Potulska-Chromik A., Kostera-Pruszczyk A., Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), 2018, 27(54):11-17

Referencja	Opis bibliograficzny
Gulani 2021	Gulani A., Weiler T., Genetics, Autosomal Recessive. [Updated 2020 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Islander 2013	Islander G., Anesthesia and spinal muscle atrophy. Paediatr Anaesth. 2013, 23(9): 804-16
Jędrzejowska 2017	Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A., Rdzeniowy zanik mięśni – nowe terapie, nowe wyzwania, Neurologia Dziecięca 2017, vol. 25/2016, nr 51, s: 11-17
Jędrzejowska 2018	Jędrzejowska M., Rdzeniowy zanik mięśni, PTCHNM 2018, http://www.ptchnm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/rdzeniowy_zanik_miesni.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Jędrzejowska 2020	Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A., Spinal muscular atrophy - new therapies, new challenges, Neurol Neurochir Pol. 2020, 54(1): 8-13
Keinath 2021	Keinath M.C., Prior D.E., Prior T.W., Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance, Appl Clin Genet. 2021, 25;14:11-25
Kirschner 2020	Kirschner J., Butoianu N., Goemans N. i in., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28:38-43
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Konferencja 2020	Choroby rzadkie diagnostyka i leki dedykowane ich terapii. Wyzwania dla Polski 2021, MODERN HEALTHCARE INSTITUTE grudzień 2020
Kułaga 2020	Kułaga A., Banaszekiewicz K., Rzadkie choroby neuronu ruchowego (inne niż stwardnienie zanikowe boczne), Neurologia po dyplomie 2020, nr 2 https://podyplomie.pl/neurologia/34097,rzadkie-choroby-neuronu-ruchowego-inne-niz-stwardnienie-zanikowe-boczne?page=3 (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Liss 2010	Liss J., Bruszczyńska A., Łukaszuk K., Diagnostyka preimplantacyjna w zapobieganiu chorobom o podłożu genetycznym--diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni (SMA--spinal muscular atrophy), Ginekol Pol. 2010, 81(12):918-21
Lo 2020	Lo S.H., Paracha N., Ali S. i in., Estimating disutilities in spinal muscular atrophy using a stated preference survey: a UK general public study, Value Health 2020, ;23 (Suppl 1)
Lopez-Lopez 2020	Lopez-Lopez D., Loucera C., Carmona R. i in., SMN1 copy-number and sequence variant analysis from next-generation sequencing data, Hum Mutat. 2020, 41(12):2073-2077
Lorson 2010	Lorson C.L., Rindt H., Shababi M., Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies, Hum Mol Genet. 2010, 19(R1):R111-8
Lunn 2008	Lunn M.R., Wang C.H., Spinal muscular atrophy, Lancet 2008, 371(9630):2120–33
Macheta 2015	Macheta A., Chocholska S., Podhorecka M., Metody genetyczne w diagnostyce hematologicznej, Postepy Hig Med Dosw (online) 2015; 69: 475-487
Majchrzak-Celińska 2020	Majchrzak-Celińska A., Warych A., Szoszkiewicz M., Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne, Farmacja Polska 2020, 79 (1):10-17
Mazurkiewicz-Beldzińska 2019	Mazurkiewicz Beldzińska M., Kiedy liczy się czas – o znaczeniu szybkości działania w neurologii dziecięcej, Gazeta AMG 2019, nr 1
Messina 2020	Messina S., Sframeli M., New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges, Journal of clinical medicine 2020, 9(7):2222
Michelson 2018	Michelson D., Ciafaloni E., Ashwal S. i in., Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 2018, 91(20): 923-933

Referencja	Opis bibliograficzny
Monnette 2021	Monnette A., Chen E., Hong D. i in., Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021, 16(1): 36
MZ 2017	Ministerstwo Zdrowia, Choroby rzadkie, https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie (data dostępu: 16.08.2021 r.)
MZ_TLI 1 2021	Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności; https://www.gov.pl/web/zdrowie/fundusz-medyczny (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Nance 2020	Nance J.R., <i>Spinal Muscular Atrophy. Continuum (Minneap Minn)</i> 2020; 26(5):1348-1368
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=&S.ActiveSubstance=nusinersen&S.AgeGroup=&S.Gender= (data dostępu: 16.08.2021 r.)
NHS	Overwiew: Spinal Muscular Atrophy https://www.nhs.uk/conditions/spinal-muscular-atrophy-sma/ (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Nicod 2019	Nicod E., Annemans L., Bucsics A. i in., HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. <i>Health Policy</i> 2019; 123:140–151
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
Qian 2015	Qian Y., McGraw S., Henne J. i in., Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study, <i>BMC Neurol.</i> 2015, 15: 217
Pane 2018	Pane M., Palermo C., Messina S. i in., Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function, <i>Neuromuscul Disord.</i> 2018, 28(7): 582-585
Polski Rejestr SMA 2021	Lusakowska A., Jedrzejowska M., Kaminska A. i in.. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021, 16(1): 150
Prior 2011	Prior T.W., Nagan N., Sugarman E.A. i in., Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing, <i>Genet Med.</i> 2011, 13(7): 686-94
Program Badań Prenatalnych	Program Badań Prenatalnych https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/program-badan-prenatalnych (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Program lekowy B.102	Program lekowy B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”
PTND 2020	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych na temat terapii genowej w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni SMA https://www.ptchm.org.pl/aktualnosci/stanowisko-polskiego-towarzystwa-neurologow-dzieciacych-na-temat-terapii-genowej-w-leczeniu-rdzeniowego-zaniku-miesni-sma/ (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rouault 2017	Rouault F., Christie-Brown V., Broekgaarden R. i in., , Gusset N, Henderson D, Marczuk P, Schwersenz I, Bellis G, Cottet C. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2017, 27(5): 428-438

Referencja	Opis bibliograficzny
Sansone 2019	Sansone V.A., Albamonte E., Salmin F. i in., Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care, <i>Neurol Sci.</i> 2019, 40(2): 327-332
Singh 2018	Singh A., Dalal P., Singh J., Tripathi P., Type 0 Spinal Muscular Atrophy in rare association with congenital Contracture and generalized osteopenia, <i>Iran J Child Neurol.</i> 2018 Winter; 12(1):105-108.
SMA Foundation	SMA Foundation, About SMA : Overview https://smafoundation.org/about-sma/ (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Sprawozdanie IV.2020_Leczenie szpitalne - programy lekowe	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku, Leczenie szpitalne - programy lekowe https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Staunton 2021_poster	Staunton H., Chen Y.F., Holt T., Validation of the SMA Independence Scale Upper Limb Module in individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA using Cure SMA 2020 survey data, <i>Muscular Dystrophy Association Virtual Conference</i> , 2021
Strączyńska 2016	Strączyńska A., Weber-Rajek M., Radzimińska A., Strojek K., Znaczenie diagnostyczne klasyfikacji rozwojowych we wczesnym rozpoznaniu mózgowego porażenia dziecięcego, <i>Journal of Education, Health and Sport</i> 2016, 6(1): 207 2 18
Sulek 2019	Sulek A., Zaremba J., Badania genetyczne w neurologii, <i>Neurologia</i> 2019, Tom 1:312-316
Szczeklik 2018	Gajewski P., <i>Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2018
Szczurba 2018	Szczurba A., Śliwa A., Żarowski M., Jankowska A., Molekularne podłoże i terapia rdzeniowego zaniku mięśni, <i>Child Neurology</i> 2018, 27(55):39-46
Staunton 2019	Staunton H., Trundell D., Measuring the SMA experience, 2019, https://www.gene.com/stories/measuring-the-sma-experience (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Stolte 2018	Stolte B., Totzeck A., Kizina K. i in., Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy, <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2018, 11: 1756286418803246
Tomczyński 2011	Tomczyński J., Werner B., Bartosiak I., Fizjoterapia dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni <i>Physiotherapy of children with spinal muscular atrophy</i> , <i>Pediatr Pol</i> 2011; 86 (1): 82–85
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696
Verhaart 2017	Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. i in., Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2017, 4;12(1):124
Włodarczyk 2019	Włodarczyk A., Gajewska E., Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, <i>Child Neurology</i> 2019, 28(56):23-26
Wywiad z prof. Kosterą-Pruszczyk 2020	Medexpress 2020, SMA : dzięki leczeniu farmakologicznemu zmienia się obraz choroby (https://www.medexpress.pl/sma-dzieki-leczeniu-farmakologicznemu-zmienia-sie-obraz-choroby/77806) (data dostępu: 16.08.2021 r.)
Yao 2021	Yao M., Ma Y., Qian R. i in., Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study, <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2021, 16:7
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2013_a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 46/2013 z dnia 22 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Citrate da Betaine Cristers, ampułki

Referencja	Opis bibliograficzny
	2 g/5 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Atrophia Muscularum Spinalis gr II), Warszawa 2013
AOTMiT 2013_b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 45/2013 z dnia 22 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu L-Carn Trinklösung, ampułki 1 g/10 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Atrophia Muscularum Spinalis gr II), Warszawa 2013
AOTMiT 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 19/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r., Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań 12 mg/5ml, we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Warszawa 2017
AOTMiT 2018_a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 294/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie propozycji nowej treści programu lekowego (w dwóch wariantach – dla populacji do 18 r.ż. oraz w wersji bez ograniczeń wiekowych) dla leku Spinraza® (nusinersen), Warszawa 2018
AOTMiT 2018_b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 30/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD-10: G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Warszawa 2018
AOTMiT 2018_c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 21/2018 z dnia 16 marca 2018 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5ml w ramach programu lekowego "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G.12.1)", Warszawa 2018
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Prezesa Agencji w zakresie merytorycznej zasadności wprowadzenia zmiany zapisów treści programu lekowego B.102 Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe, Warszawa 2019
AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, Warszawa 2020
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 8/2021 z dnia 8 lutego 2021 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, który uwzględnia zmianę dotyczącą panelu badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), Warszawa 2021
AOTMiT 2021_a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, Warszawa 2021
AOTMiT 2021_b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, Warszawa 2021
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Risdiplam https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661%20Evrysdi%20Recommendation%20Final.pdf (data dostępu: 22.11.2021 r.)
Finkel 2018	Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. i in., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, Neuromuscul Disord. 2018; 28(3):197-207
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss, https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5065/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_EN.pdf (data dostępu: 22.11.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19266_EVRYSDI_PIC_AVIS%20DEF_CT19266.pdf (data dostępu: 22.11.2021 r.)
Mercuri 2018	Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. i in., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care, <i>Neuromuscul Disord.</i> 2018; 28(2):103-115
NICE 2021	National Institute for Health and Clinical Excellence, Risdiplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults [ID1631] https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10612/documents/final-appraisal-determination-document-6 (data dostępu: 22.11.2021 r.)
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes march 2021, PBAC MEETING, 2021; https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/risdiplam-psd-mar-2021.pdf (data dostępu: 21.11.2021 r.)
Wadman 2019	Wadman R.I., van der Pol W., Bosboom W.M.J. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy type I, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2019, Issue 12. Art. No.: CD006281
Wadman 2020	Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III, <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020, 1(1):CD006282
Wang 2007	Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S. i in., Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy, <i>J Child Neurol.</i> 2007; 22(8):1027-49
Wykaz WPI	Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r., https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-26-BP.425.1.2021-Wykaz-TLI.pdf (aotm.gov.pl) (data dostępu: 16.08.2021 r.)