



IGNORANTIA NOCET

Evrysdi® (ryšdyplam)
w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu
2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech
kopii genu SMN2

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, 5.04.2024 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 5 kwietnia 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.11.2024.9.AKP z dnia 20 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych • Opis problemu zdrowotnego • Opis wyboru komparatorów • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis wyboru komparatorów • Opis interwencji • Opis komparatorów • Opis aktualnej praktyki leczniczej
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis rekomendacji finansowych • Opis problemu zdrowotnego • Opis komparatorów
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji • Opis komparatorów • Opis aktualnej praktyki leczniczej

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznawanie.....	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	24
3.5.2. Rokowanie i powikłania	31
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	33
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	37
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	44
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	44
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna i charakterystyka populacji chorych na SMA w Polsce	52
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	61

4. Interwencja – rysdyplam	68
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rysdyplamu.....	73
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	73
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	88
5. Komparatory	91
5.1. Nusinersen.....	94
5.2. Onasemnogen abeparwowek.....	95
6. Efekty zdrowotne.....	101
7. Rodzaj i jakość dowodów	103
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	104
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	106
8. Spis tabel	107
9. Spis rysunków	109
10. Bibliografia.....	110

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
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSID-III	ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition</i> – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3
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	kwasy deoksyrybonukleinowe
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
HRM-PCR	ang. <i>High Resolution Melting PCR</i> – PCR uzupełnione analizą wysokorozdzielczego topnienia matrycy
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
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut ds. Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej
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

Skrót	Rozwinięcie
mRNA	matrycowe RNA
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
NUS	nusinersen
OA	onasemnogen abeparwówek
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
PHARMAC	ang. <i>The Pharmaceutical Management Agency</i> – Rada z powołania zarządu mianowanego przez Ministra Zdrowia w Nowej Zelandii
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
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
RYS	rysdyplam
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
SMPT	System monitorowania programów terapeutycznych
snRNP	ang. <i>small nuclear ribonucleoprotein</i> – małe jądrowe rybonukleoproteiny
TREAT-MIND	Globalna sieć ekspertów w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych
UE	Unia Europejska
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia

Skrót	Rozwinięcie
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
ZIN	niderl. <i>Zorginstituut Nederland</i> – Instytut Opieki Zdrowotnej w Holandii

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, należąca 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 z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii *SMN2*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wniosku o Programu lekowego.

Dane epidemiologiczne są ograniczone, jednak szacuje się, że w Polsce żyje około 1 200 chorych na SMA, a zachorowalność wynosi 1:7 416 urodzeń. Rocznie w Polsce SMA rozpoznaje się u 40-50 dzieci.

W latach 2021-2022 wdrożono w Polsce program badań przesiewowych noworodków pod kątem SMA, który umożliwia wdrożenie leczenia przed wystąpieniem objawów choroby. W ramach badań przesiewowych do sierpnia 2023 roku przebadano ok. 560 tys. noworodków, wśród których SMA rozpoznano u 79.

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. SMA jest chorobą upośledzającą sprawność fizyczną, prowadzącą do niewydolności oddechowej i zagrażającą życiu chorego. Wszystkie te ograniczenia oddziałują negatywnie na ich jakość życia.

Chorzy na SMA typu 1, 2, 3 spełniający kryteria kwalifikacji do Programu lekowego B.102.FM mogą być leczeni nusinersenem (NUS), onasemnogenem abeparwovekiem (OA) lub rysdyplamem (RYS) w przypadku występowania udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia NUS lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia NUS. W populacji chorych przedobjawowych dostępne są obecnie tylko dwie opcje terapeutyczne: nusinersen i onasemnogen abeparwovek.

Leczenie tymi terapiami związane jest z szeregiem ograniczeń. Przede wszystkim, w przypadku obydwu metod leczenia wymagane jest podawanie i monitorowanie terapii w warunkach szpitalnych, co naraża najmłodszych chorych na ryzyko infekcji, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak np. wcześniactwo. Konieczność dojazdu do często odległych ośrodków,

w których podawane są te leki, stanowi kolejne obciążenie, szczególnie istotne w opiece nad chorym. Nusinersen może być podawany choremu dooportunowo drogą nakłucia lędźwiowego lub dooportunowo przez nakłucie podpotyliczne, a więc w sposób inwazyjny, wymagający dodatkowo zastosowania znieczulenia miejscowego lub ogólnego, generującego dodatkowe ryzyko zdrowotne dla chorego. Z zastosowaniem terapii onasemnogenem abeparwowiekiem wiąże się ryzyko opóźnienia leczenia, spowodowane koniecznością przeprowadzenia badania na obecność przeciwciał anti-AV9 oraz spowodowane czasem, który musi upłynąć od ustąpienia infekcji, które często obserwowane są u noworodków. Co więcej, z leczeniem NUS i OA związane jest występowanie zdarzeń niepożądanych, które dużo bardziej niekorzystnie oddziałują na niemowlęta, niż na starsze dzieci i dorosłych.

Należy także podkreślić, że populacja chorych z czterema kopiami genu *SMN2* stanowi populację z istotną niezaspokojoną potrzebą medyczną – OA stanowi komparator dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych (chorzy przedobjawowi), przy czym chorzy z 4 kopiami genu *SMN2* nie kwalifikują się do leczenia OA.

Zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego, leczenie rysdyplamem można wdrożyć 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*, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem powstałymi w trakcie leczenia nusinersenem. Ograniczenie wiekowe populacji chorych kwalifikujących się do terapii rysdyplamem w ramach obowiązującego Programu lekowego wynika z pierwotnych zapisów ChPL Evryssi®. Należy jednak podkreślić, że obecnie, rysdyplam wskazany jest w leczeniu chorych na SMA niezależnie od ich wieku. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego, udokumentowane wysoką skutecznością leku, stanowi podstawę dla zniesienia ograniczenia wiekowego populacji. Co więcej, chorzy na SMA powinni mieć możliwość zmiany terapii z NUS na RYS nie tylko z powodu przeciwwskazań do leczenia NUS, ale także uwzględniając preferencje chorych, związane głównie z dogodniejszą i mniej obciążającą drogą podania.

Rysdyplam stanowi terapię o potwierdzonej badaniami klinicznymi długookresowej skuteczności i o korzystnym profilu bezpieczeństwa, potwierdzonym danymi pochodzącymi z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Leczenie RYS wdrożone może być niezwłocznie po rozpoznaniu SMA podczas badania przesiewowego noworodków, co jest zgodne z najbardziej aktualnymi zaleceniami oraz co może zmaksymalizować korzyści terapeutyczne i przełożyć się na nierozwinięcie objawów SMA w późniejszych latach życia.

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych na SMA stanowi rysdyplam, który podaje się doustnie. Jest lekiem, który można stosować w przypadku każdego rodzaju SMA i u chorych w każdym wieku. Poprzez innowacyjny mechanizm działania wykazuje dużą skuteczność w leczeniu SMA, a jego profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej jest zgodny z profilem obserwowanym w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest zatem zniesienie ograniczenia wiekowego, a więc poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz formalne uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje potencjalną korzyść terapeutyczną dla chorego.

INTERWENCJA

Rysdyplam podaje się w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evryssi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała.

Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.
2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg

KOMPARATOR

W Polsce refundowanymi w leczeniu chorych na SMA opcjami terapeutycznymi są nusinersen oraz onasemnogen abeparwówek, finansowane w ramach Programu lekowego B.102.

Na podstawie zgromadzonych danych za komparatory dla rysdyplamu uznano:

- 1) Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe¹. 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) Onasemnogen abeparwówek w dawce zgodnej z ChPL Zolgensma®, gdzie nominalna dawka wynosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg m.c. Lek podaje się w postaci pojedynczej dawki w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia bez trwałej wentylacji;
- ocena funkcji motorycznych;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- 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® (rysydylam) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 chorych 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® (rysdyplam) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” w populacji chorych z SMA 5q 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* z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem.

Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zatem zniesienie ograniczenia wiekowego, a więc poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersen oraz formalne uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje potencjalną korzyść terapeutyczną dla chorego.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami w ChPL Evrysdi®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest nerwowo-mięśniową, neurodegeneracyjną chorobą, należąca 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-Bełdzińska 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].

W SMA nieprawidłowości genetyczne występują od urodzenia, natomiast objawy choroby pojawiają się najczęściej w późniejszym wieku. Ze względu na obecność objawów, wyróżnia się trzy stadia choroby:

- I. okres przedobjawowy – obecna jest mutacja genu *SMN1*, ale brak klinicznie widocznych objawów choroby, w badaniu stwierdza się prawidłowe funkcje motoryczne;
- II. okres, w którym występują objawy wskazujące na SMA (ang. *prodromal disease*) – występują nieliczne objawy SMA i/lub niewielkie zmiany w badaniach wskazujące na SMA, nazywany również okresem „skąpoobjawowym”;
- III. okres objawowy – obecność objawów klinicznych charakterystycznych dla SMA [Finkel 2022].

Okres przedobjawowy i „skąpoobjawowy” uważa się za przedobjawowy etap choroby, a stadium z obecnymi objawami choroby za etap objawowy. Przejście z przedobjawowego do objawowego stadium określane jest jako fenokonwersja (ang. *phenoconversion*), natomiast przejście z okresu przedobjawowego do „skąpoobjawowego” określane jest jako fenotranzycja (ang. *phenotransition*) [Finkel 2022].

Choroba 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].

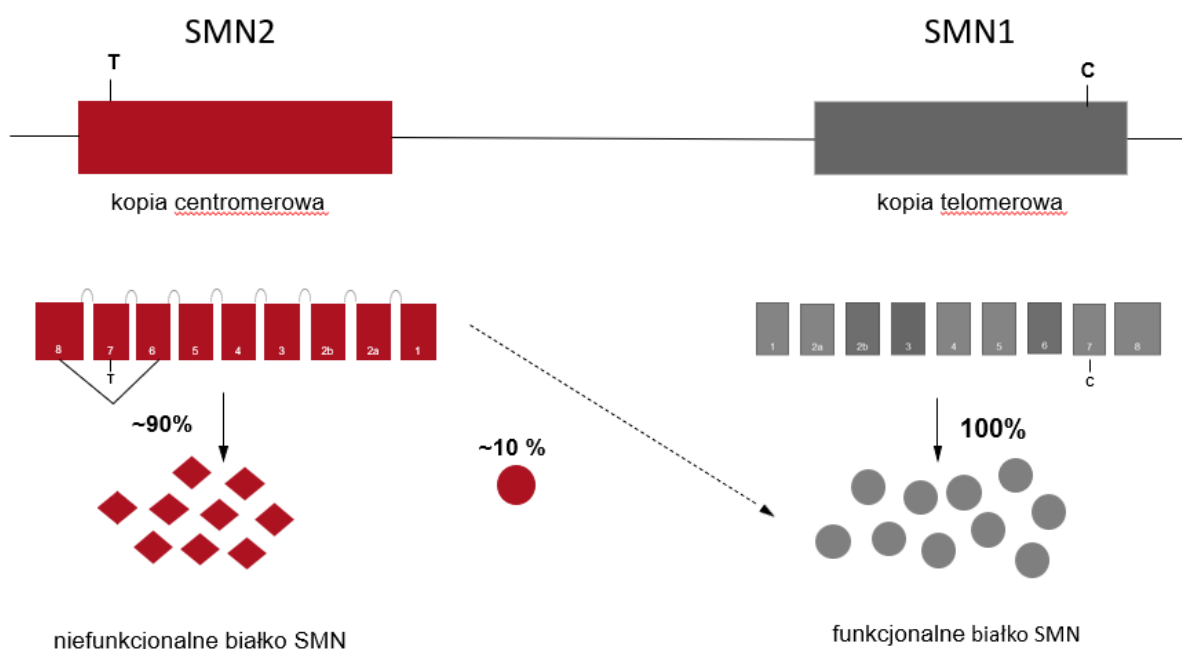
Mutacja genu *SMN1* skutkuje niedoborem białka *SMN* i prowadzi do zwyrodnienia komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i pnia mózgu. Białko *SMN* to białko wiążące RNA. Ma kluczowe znaczenie w regulacji ekspresji genów w motoneuronach i montażu snRNP (ang. *small nuclear ribonucleoprotein* – małe 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].

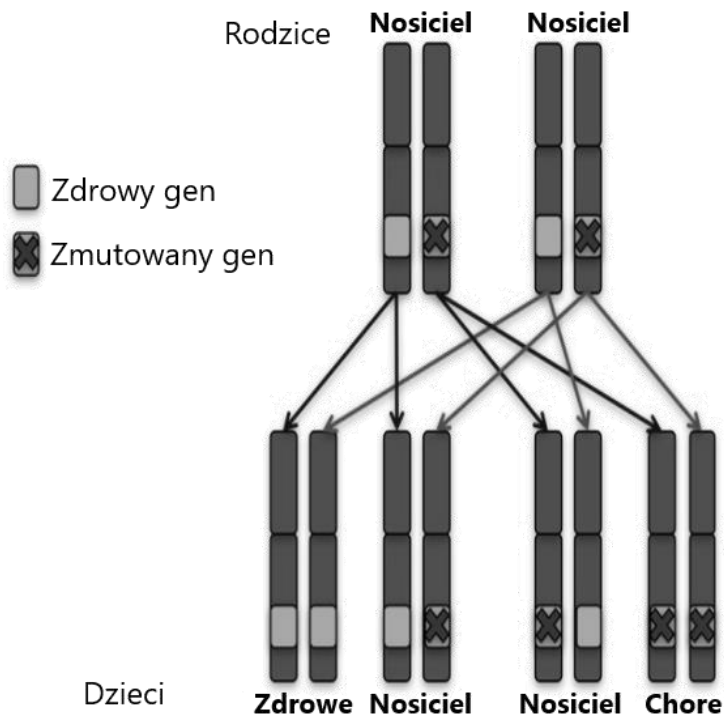
W przypadkach, w których obydwójce rodziców są nosicielami mutacji *SMN1* istnieje:

- 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 obydwójką rodziców przedstawiono poniżej.

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



3.4. Rozpoznawanie

Jednoznaczne rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni może odbyć się w oparciu o badanie genetyczne [Jędrzejowska 2017, Fundacja SMA]. Wykonanie takiego badania jest konieczne w celu kwalifikacji do Programu lekowego B.102 „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”. Dzięki temu badaniu możliwe jest także rozpoznanie choroby w okresie przedobjawowym, tj. przed nieodwracalną utratą neuronów ruchowych, a więc także szybkie rozpoczęcie leczenia, które w konsekwencji uniemożliwi progresję SMA [Jędrzejowska 2022].

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 Polsce w latach 2019-2022 został wdrożony rządowy program badań przesiewowych noworodków, w ramach którego przeprowadza się badanie w kierunku SMA. Warunkiem wykonania badania jest zgoda prawnego opiekuna dziecka. Materiał do badania stanowi kilka kropli krwi pobranych z pięty w trzeciej dobie życia dziecka, a wynik otrzymuje się po ok. 15 dniach. Wdrożenie programu gwarantuje wczesne rozpoznanie choroby oraz niezwłoczne rozpoczęcie leczenia u przedobjawowych noworodków z mutacją genu *SMN1*, u których nie doszło jeszcze do nieodwracalnych zmian w motoneuronach.

W ramach Programu obowiązuje następująca kolejność wykonywanych procedur diagnostycznych:

- wykonanie testu HRM-PCR (ang. *High Resolution Melting PCR* – PCR uzupełnione analizą wysokorozdzielczego topnienia matrycy) z użyciem sond oligonukleotydowych;
- potwierdzenie wyniku badania testem MLPA;
- w przypadku pozytywnych wyników testów przesiewowych RT-PCR i MLPA powiadamiane są ośrodki regionalne, które na podstawie pobranej próbki krwi weryfikują wynik badania i przeprowadzają ocenę kliniczną dziecka [Fundacja SMA, Jędrzejowska 2022, MZ 2022, Stelmach 2022].

Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) 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]. Użycie sond oligonukleotydowych umożliwia wykrycie homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1* [Jędrzejowska 2022].

Test HRM-PCR stanowi połączenie reakcji PCR oraz analizy wysokorozdzielczego topnienia matrycy. Metoda ta umożliwia identyfikację wariacji genetycznych w sekwencjach kwasów nukleinowych i jest oparta na rozpoznaniu różnic w denaturacji produktów reakcji PCR w obecności barwników fluorescencyjnych. Charakteryzuje się wysoką czułością oraz krótkim czasem wykonania [Nikodem 2021].

Zastosowanie opisanej metody PCR umożliwia wykrycie jedynie homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1*, nie jest więc możliwe rozpoznanie chorych z heterozygotyczną delecją oraz mutacją punktową drugiej kopii genu. Dlatego też u dzieci z klinicznym podejrzeniem SMA, mimo prawidłowego wyniku PCR należy wykonać badanie techniką MLPA [Jędrzejowska 2022].

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. 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 [Sulek 2019]. Test RFLP jest powszechnie stosowany w diagnostyce SMA, zarówno 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 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 rozpoznawaniu SMA pomocna może być analiza mRNA [Keinath 2021]. Metody sekwencjonowania umożliwiają wykrycie mutacji punktowych [Sulek 2019].

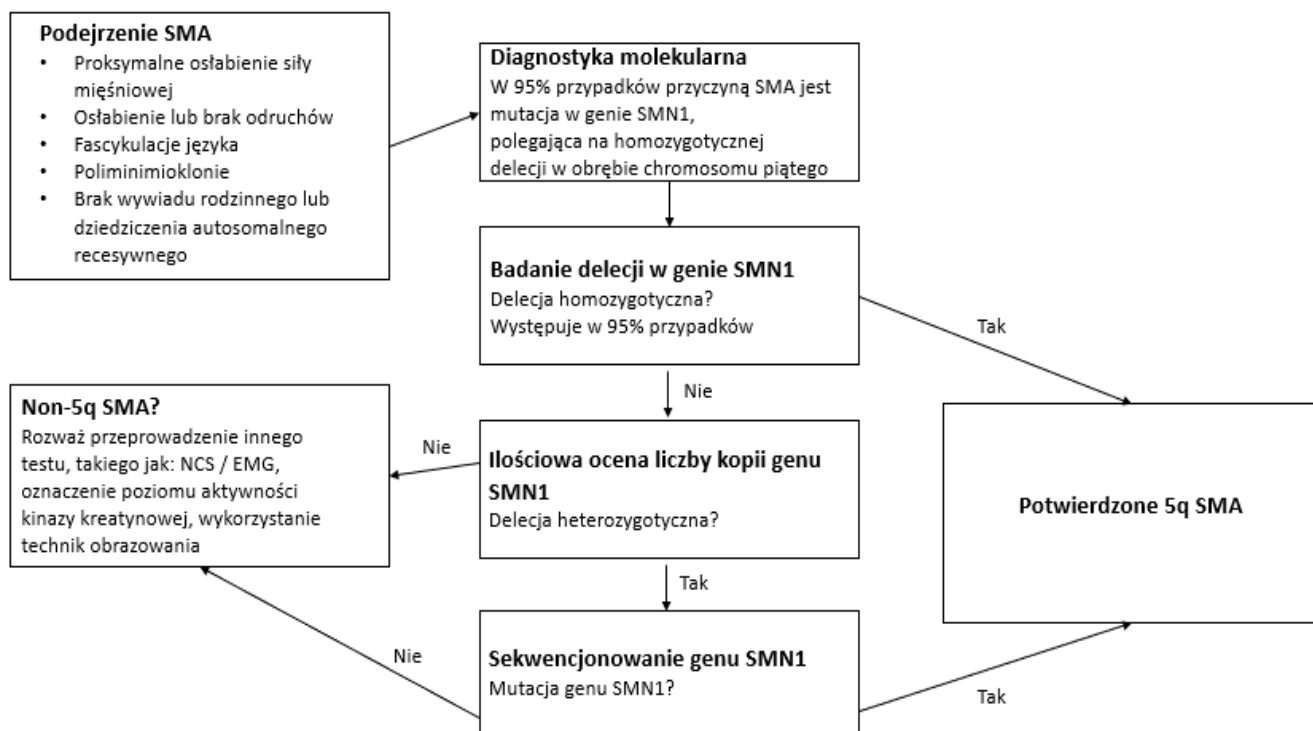
Diagnostyka w kierunku mutacji punktowych wskazana jest w przypadku chorych z zachowaną jedną kopią *SMN1*. Należy jednak podkreślić, że brak mutacji punktowej nie oznacza wykluczenia SMA, które jest zależne od *SMN1*. Opcję diagnostyczną w przypadkach niewykrycia mutacji genu *SMN1* stanowi ponowna 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 obydwaj 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 na 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].

Rozpoznanie choroby powinno odbyć się w jak najkrótszym czasie i powinno 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 dłużej trwa okres przedobjawowy, a tym samym 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-Beldzińska 2019].

Objawy te prowadzą do postępującej niepełnosprawności ruchowej [Mazurkiewicz-Beldzińska 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 rozrodczy. 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 chorych z SMA [Lorson 2010].

Obraz kliniczny SMA obejmuje najczęściej proksymalny, symetryczny niedowład mięśni, zwłaszcza kończyn dolnych. Obserwuje się zanik i kurcze mięśni, a także fascykulacje. 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 oraz szerokie spektrum wieku wystąpienia objawów choroby, a także 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].

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że każdy z typów odzwierciedla etap rozwoju ruchowego, który chory zdołał osiągnąć, zanim choroba zaczęła odbierać mu sprawność, a więc odbywa się w oparciu o objawy kliniczne. Obecnie, w dobie nowoczesnych terapii, klasyfikacja ta ma wartość jedynie historyczną, chociaż nadal bywa stosowana [Fundacja SMA]. Obok populacji objawowej należy wyszczególnić chorych przedobjawowych, którzy posiadają genotyp charakterystyczny dla SMA, natomiast ich rozwój neurologiczny i motoryczny jest prawidłowy. U chorych tych została wykryta mutacja lub delecja obu kopii genu *SMN1*, natomiast objawy SMA nie rozwinęły się.

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 typu 1 i typu 2, 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 płodowym lub 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 [Jędrzejewska 2022, 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) – postać objawowa

Typ 1 rdzeniowego zaniku mięśni jest najczęściej występującą postacią SMA, odpowiada za około 45% – 60% przypadków zachorowań [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020]. Należy podkreślić fakt, Objawy pojawiają się w czasie pierwszych tygodni do ok. 6 miesiąca życia [Farrar 2023, Finkel 2022, 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 (hipomimicza 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 odwiedzione 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-

Bełdzińska 2019]. Rozwój motoryczny jest więc upośledzony w sposób znaczny. Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, chorzy na SMA typu 1 wymagają wprowadzenia wentylacji mechanicznej z pomocą respiratora często przed ukończeniem drugiego roku życia oraz są dokarmiani przy użyciu sondy nosowo – żołądkowej [Gierlak-Wójcicka 2018, Mazurkiewicz-Bełdzińska 2019]. Większość chorych na SMA typu 1 posiada jedną lub dwie kopie genu *SMN2* [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Mazurkiewicz-Bełdzińska 2019, Włodarczyk 2019].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 2 (choroba Dubowitza; 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-Bełdzińska 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 na 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 ścięgniste 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-Bełdzińska 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-Bełdzińska 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].

Retrospektywna analiza danych z badania PCNR (ang. *Paediatric Neuromuscular Clinical Research Network*) miała na celu scharakteryzowanie cech związanych z chorobą SMA,

z uwzględnieniem liczby kopii *SMN2*. U 134 chorych (33 z dwiema kopiami *SMN2*, 101 z więcej niż dwiema kopiami) dane wykazały, że czas do osiągnięcia kamieni milowych był krótszy u chorych z większą liczbą kopii *SMN2*. Tylko cztery osoby z 33 z dwiema kopiami *SMN2* osiągnęły umiejętność siedzenia. Wśród chorych z trzema kopiami *SMN2* było to już więcej chorych, a niektórzy byli w stanie także stać oraz chodzić. Spośród osób z czterema lub więcej kopiami *SMN2*, wszyscy chorzy byli w stanie siedzieć, 94,0% osiągnęło pozycję stojącą, a 88,0% chodziło [Sutherland 2023].

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Osiągnięcie kamieni milowych a liczba kopii genu *SMN2*

Liczba kopii <i>SMN2</i>	Osiągnięcie kamieni milowych			Utrata kamieni milowych		
	2	3	≥ 4	2	3	≥ 4
Siedzenie						
n	33	84	17	4	72	17
Liczba zdarzeń	4	72	17	1	9	0
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	9 (5)	7 (3)	6 (2)	7 (n/d)	34 (36)	n/d
Stanie						
n	32	76	17	–	28	16
Liczba zdarzeń	0	28	16	–	7	2
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	n/d	11 (4)	10 (4)	–	44 (30)	204 (102)
Chodzenie						
n	32	75	17	–	21	15
Liczba zdarzeń	0	21	15	–	6	3
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	n/d	15 (8)	14 (5)	–	50 (44)	232 (92)

Źródło: opracowanie własne na podstawie Sutherland 2023

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].

Wprowadzenie terapii w znacznym stopniu zmieniło rokowanie u chorych z SMA. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia wpływają korzystnie na efekty leczenia [Fundacja SMA, Jędrzejowska 2020_a, Kirschner 2020, Yao 2021]. Należy zatem podkreślić, że powodzenie leczenia silnie koreluje z wiekiem chorego w momencie jego rozpoczęcia. 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 [Jędrzejowska 2020_a, Kirshner 2020]. Wczesne rozpoznanie SMA i rozpoczęcie leczenia przed wystąpieniem objawów choroby odgrywa tutaj zatem kluczową rolę. Działanie zgodnie z zasadą „czas to motoneuron” (ang. „*time is a motoneuron*”) wstrzyma proces nieodwracalnego zaniku motoneuronów i stworzy możliwość odtworzenia fizjologicznych procesów, w których bierze udział białko SMN [Jędrzejowska 2020_a].

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:

- 1) HINE-2 (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2* – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt);
- 2) CHOP-INTEND (ang. *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych);
- 3) MFM (ang. *Motor Function Measure* – skala pomiaru funkcji motorycznych), HFMSE (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale* – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith);
- 4) RULM (ang. *The Revised Upper Limb Module* – test modułu kończyny górnej);
- 5) BSID-III (ang. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition* – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3);
- 6) 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 4.
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 (chorzy 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 pleców 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 na SMA typu 2 lub 3 nieposiadający

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	zdolności 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 Bieleninik 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 chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Monitorowanie leczenia RYS prowadzonego w ramach obowiązującego aktualnie Programu obejmuje:

1. Badanie neurologiczne;
2. Badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE lub HFMSE;
3. Ocena przez fizjoterapeutę wykonania planu rehabilitacji;
4. Ocena gastroenterologa i/lub dietetyka w zależności od stanu chorego;
5. Ocena stanu odżywienia i wydolności oddechowej chorego;
6. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;
7. Morfologia krwi z rozmazem;
8. W przypadku chorych w wieku reprodukcyjnym - test ciążowy co 6 miesięcy [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: 3 900-16 000. Szacuje się, że 1 na 40 – do 67 osób jest nosicielem mutacji w genie *SMN1* [Bora 2018, EMA 2016, Keinath 2021, Kostera-Pruszczyk 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Mercuri 2018, Łusakowska 2023, 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].

Włoskie dane uzyskane już w erze terapii modyfikujących przebieg choroby w przypadku SMA pokazują, że zgodnie z oczekiwaniami dostępność terapii modyfikujących przebieg choroby w przypadku SMA doprowadzi do wzrostu częstości występowania SMA ze względu na wydłużenie średniej długości życia, szczególnie w przypadku chorych z SMA typu 1. Częstość występowania choroby według włoskich danych z 2021 r. wynosiła 2,12 na 100 000 dla wszystkich typów SMA, podczas gdy w 2016 r. było to 1,81 na 100 000 [Coratti 2023].

Na podstawie danych włoskich stwierdzono, że odsetek przedobjawowego SMA wśród wszystkich typów SMA wynosi 1,27% [Coratti 2023].

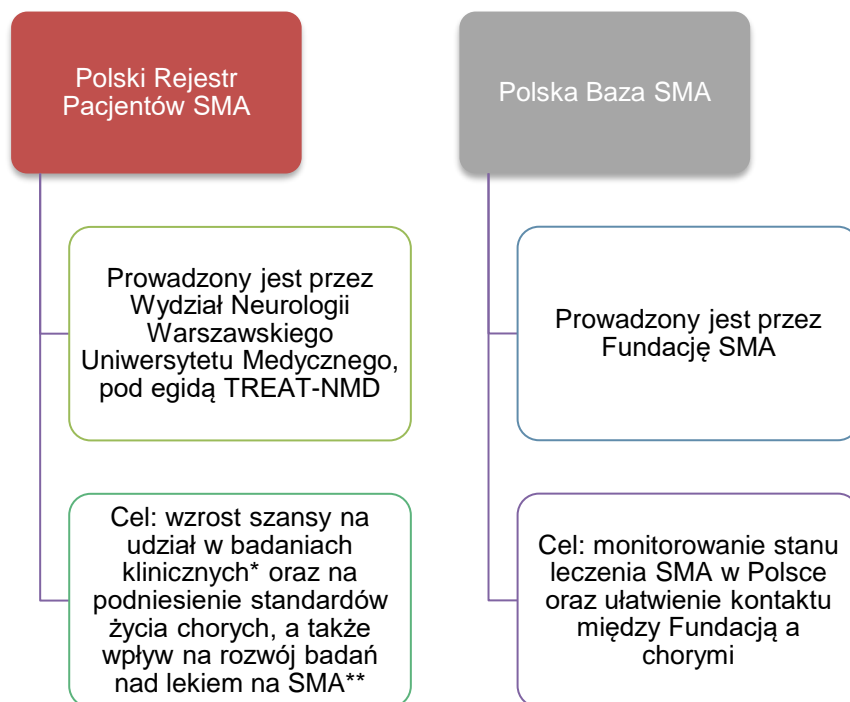
Rozpowszechnienie SMA w Polsce nie jest dokładnie znane. Szacuje się, że w Polsce żyje około 1 200 chorych na SMA, a szacowana zachorowalność wynosi 1:7 416 urodzeń [Raport 2022]. Rocznie w Polsce rodzi się 40-50 dzieci z SMA, z których u około 35 rozwinię się postaci o ostrym przebiegu i początku choroby w wieku niemowlęcym [Fundacja SMA, Raport 2022].

W latach 2021-2022 wdrożono w Polsce program badań przesiewowych noworodków pod kątem SMA, który umożliwia wdrożenie leczenia przed wystąpieniem objawów choroby. W ramach badań przesiewowych do sierpnia 2023 roku przebadano ok. 560 tys. noworodków, wśród których chorobę rozpoznano wśród 79 chorych [Konferencja 2023]. Dane dotyczące częstości zachorowań na SMA w Polsce zgromadzone na podstawie danych z programu badań przesiewowych przedstawione zostały w rozdziale 3.7.2. Zaprezentowane dane są zasadniczo spójne z danymi przedstawionymi powyżej – zgodnie z nimi SMA potwierdzono ogółem u 72 noworodków [Gumułka 2023].

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 z danymi z 2020 roku w Polskim Rejestrze SMA figuruje ponad 720 chorych [Fundacja SMA]. Szczegółowe informacje dotyczące rejestru dostępne są na dzień 31 października 2019, zgodnie z którymi figuruje w nim 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 najczęściej 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].

Zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ za I półrocze 2023 r. i stanem na koniec czerwca 2023 r., w ramach Programu lekowego B.102.FM:

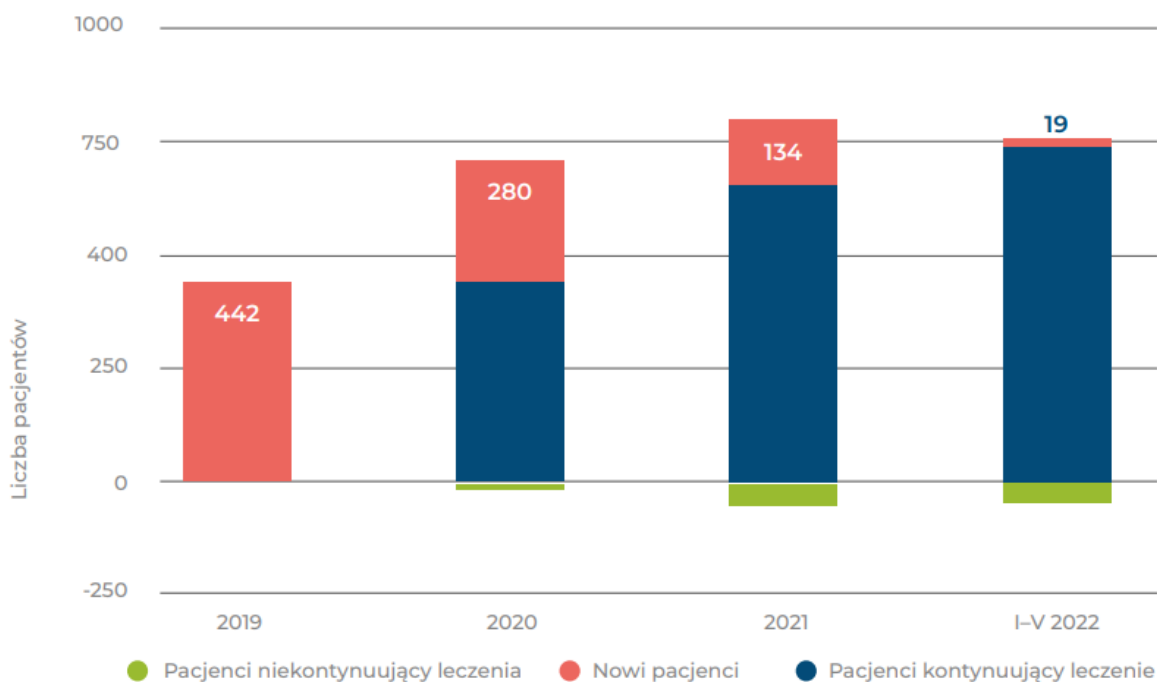
- u 7 chorych zastosowano onasemnogen abeparwówek,
- u 751 chorych zastosowano nusinersen,
- u 212 chorych zastosowano rysdyplam [Sprawozdanie NFZ za I pół. 2023].

Liczba chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.102 „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” w latach 2019-2023 wyniosła ok. 1 000 chorych, w tym 53% stanowili mężczyźni. Ponad połowę leczonych w ramach Programu stanowili chorzy poniżej 19 roku życia [Raport 2022, Stelmach 2023].

W 2019 roku leczenie w ramach Programu rozpoczęto u 442 osób, a w kolejnych latach odpowiednio u 280, 134 i 19 chorych, przy czym dane obejmują okres do maja 2022 roku, dlatego też dane dot. chorych włączonych do Programu w 2022 roku są niepełne [Raport 2022]. W sierpniu 2023 roku liczba chorych z SMA zarejestrowanych w elektronicznym systemie monitorowania programów terapeutycznych (SMPT) wyniosła ok. 1300 chorych, a liczba chorych leczonych nusinersenem w ramach Programu to 821 [Stelmach 2023].

Na wykresie poniżej przedstawiono dokładną zmianę liczebności populacji chorych leczonych w ramach Programu w latach 2019 – I połowa 2022.

Rysunek 5.
Zmiana liczebności populacji chorych leczonych w ramach Programu B.102



Źródło: Raport 2022

Ponad połowę chorych leczonych w ramach Programu stanowią chorzy poniżej 19 roku życia, a średnia wieku chorych włączanych do Programu wynosi 6,9 lat. Warto podkreślić, że według autorów *Raportu 2022* średni wiek będzie ulegał obniżeniu, co jest związane z wprowadzeniem w Polsce badań przesiewowych noworodków oraz tym, że w pierwszej kolejności do Programu włączani byli chorzy długo chorujący [Raport 2022].

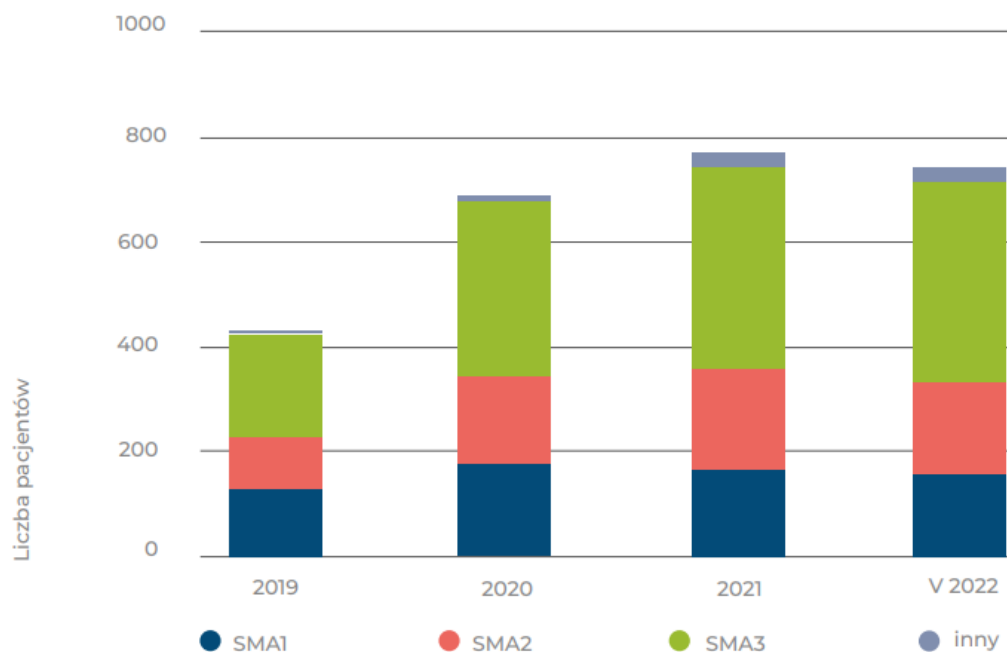
Większość populacji w Programie stanowią chorzy na SMA typu 3, natomiast liczba chorych z SMA typu 1 i 2 jest zbliżona. Od marca do września 2019 roku do Programu włączono 298 chorych w wieku od 0 do 18 lat, wśród których:

- 43,5% chorych – rozpoznanie SMA typu 1;
- 23,3% chorych – rozpoznanie SMA typu 2;
- 31,8% chorych – rozpoznanie SMA typu 3 [Raport 2022].

Na wykresach poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.102 według typu SMA oraz struktury płci i wieku.

Rysunek 6.

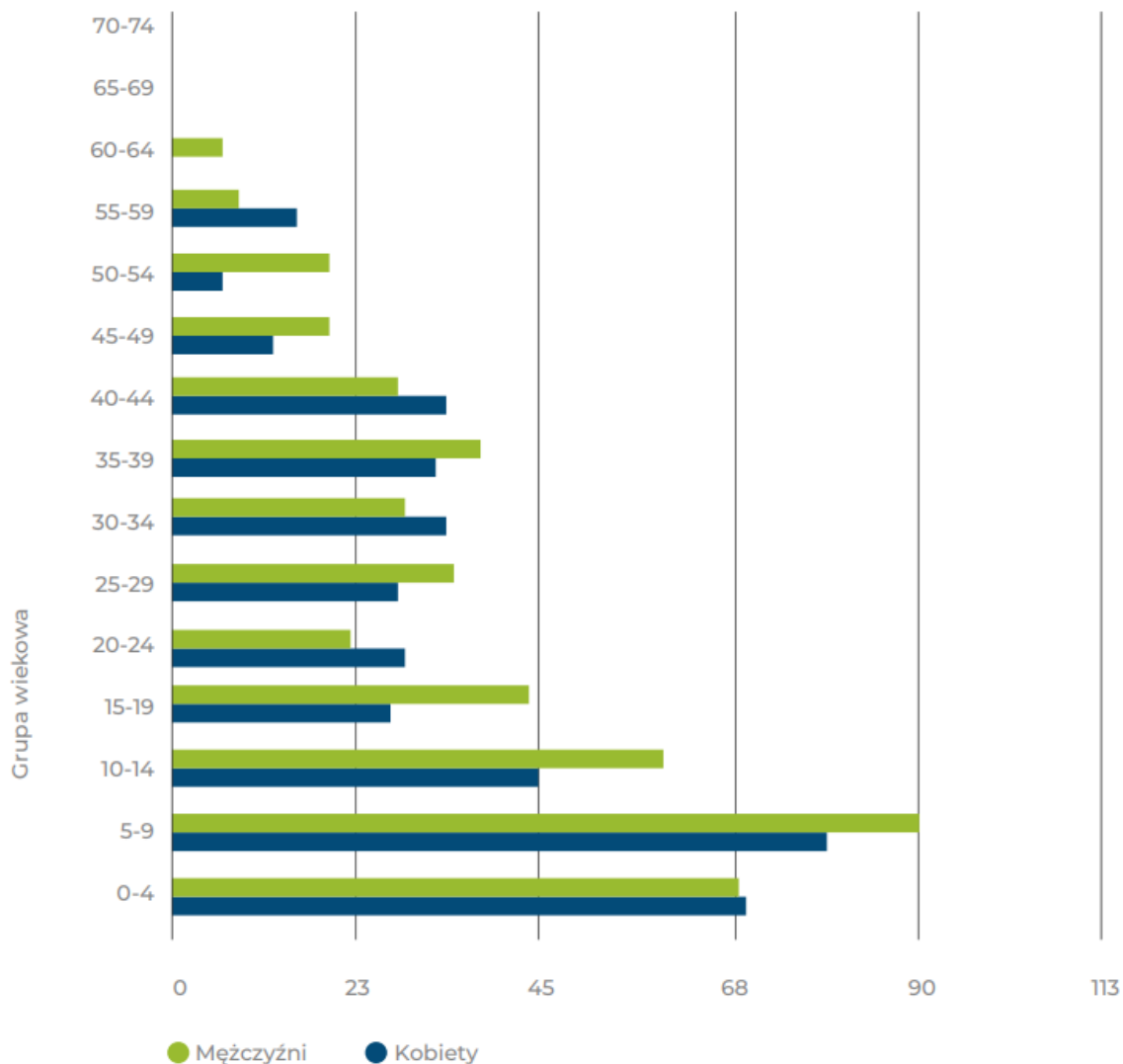
Liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.102 według typu SMA



Źródło: Raport 2022

Rysunek 7.
Struktura wieku i płci chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.102

Liczba pacjentów



Źródło: Raport 2022

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 rysdyplamem przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce oraz przedstawiono niezaspokojoną potrzebę leczniczą.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia rysdyplamem. 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 oraz konsensus w sprawie zaleceń dotyczących leczenia rdzeniowego zaniku mięśni w Hiszpanii [Kirschner 2020, RET-AME 2022].

Wytyczne zagraniczne

Dokument	Rok wydania	Cel
Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus)	2022 [RET-AME 2022]	Zalecenia dotyczące właściwego stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby u chorych z SMA
European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy	2020 [Kirshner 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 rozpoznawania 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 rozpoznawania 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 rozpoznawania 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 abeparwowek, dawniej

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

AVXS-101). Konsensus ten składa się z 11 stanowisk ekspertów europejskich. Co do każdego punktu omawianego w konsensusie eksperci osiągnęli 100% zgodności.

W najnowszych odnalezionych wytycznych *RET-AME 2022* także nie zawarto zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego, natomiast przedstawiono zalecenia ogólne dotyczące terapii SMA.

W dokumencie grupa ekspertów specjalizujących się w neurologii, neuropedii i rehabilitacji oraz przedstawiciele hiszpańskiego stowarzyszenia chorych z SMA zastosowała metodę Delphi w celu osiągnięcia konsensusu w pięciu obszarach związanych ze stosowaniem nowych metod leczenia: aspektach ogólnych, celach leczenia, narzędzi stosowanych do oceny wyników, wymaganiach, jakie spełnić muszą ośrodki, w których prowadzone jest leczenie SMA oraz regulacjach warunkujących stosowanie terapii. Konsensus uznano za osiągnięty, gdy zgodność opinii wynosiła co najmniej 80%.

W konsensusie *RET-AME 2022* zostało podkreślone, iż istnieje coraz więcej dowodów wskazujących na to, że wyjściowy stan funkcjonalny chorego jest głównym czynnikiem determinującym odpowiedź na stosowane leczenie, co jest spójne ze wspólnym stanowiskiem europejskiego środowiska eksperckiego. Wskazano, że leczenie modyfikujące przebieg choroby należy rozpocząć wcześniej: przed wystąpieniem objawów, a w przypadku ich rozwinięcia jak najszybciej, szczególnie w pierwszych latach życia. Podkreślono rolę badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA w kontekście rozpoczęcia leczenia przed wystąpieniem objawów u dzieci z 1-3 kopiami genu *SMN2*.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.1.1.2024.9.AKP z dnia 20 marca 2024 r., przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych i wytycznych klinicznych opublikowanych po 30.10.2023 r. W wyniku wyszukiwania, nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych³.

³ W opracowaniu AOTMiT nr OT.422.1.8.2024 z dnia 14 lutego 2024 r. dotyczącego zastosowania onasemnogenu abeparwoweku, nusinersenu oraz rysdyplamu we wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych odnoszących się do zmian w programie dnia 2 lutego 2024 r. Zgodnie z raportem AOTMiT nie odnaleziono wytycznych klinicznych, w których nawiązywano do zmian w ocenianym projekcie programu lekowego.

Zalecenia przedstawione w obydwu odnalezionych konsensusach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Opis konsensusu ekspertów dotyczącego leczenia chorych na SMA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
<p>Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus) [2022]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej powinien być podyktowany osiągnięciem skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa analizowanego leczenia. Możliwość osiągnięcia tych celów powinna być oceniana indywidualnie przed rozpoczęciem terapii; ▪ Cele leczenia ustalone dla każdego chorego powinny uwzględniać co najmniej następujące zmienne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ podstawowy stan funkcjonalny (osoby chodzące, siedzące lub niesamodzielne); ▪ typ SMA; ▪ aktualny wiek; ▪ przebieg/fazę choroby. Ponieważ przebieg SMA nie ma charakteru liniowego (zwłaszcza w dzieciństwie), konieczne jest poznanie wcześniejszego przebiegu choroby i aktualnej fazy choroby w każdym okresie życia chorego. U chorych pediatrycznych klasyfikacja, dla której uzyskano największą zgodność (77,8%), obejmuje 4 fazy: przedobjawową, pojawienia się objawów, przewlekłą oraz schyłkową; ▪ obecność skoliozy, przebyta operacja skoliozy lub złamanie; ▪ Dla każdego chorego należy wyznaczyć kilka celów obejmujących różne obszary terapeutyczne (motoryka, objawy oddechowe i opuszkowe (ang. <i>bulbar function</i>), jakość życia); ▪ Skuteczność leczenia powinna być oceniana w oparciu o następujące zmienne (wymienione w kolejności wg siły konsensusu): <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorykę: poprawa funkcji motorycznych powinna być celem terapeutycznym u większości chorych, chociaż stabilizacja ruchowa może być celem leczenia w określonych fazach choroby; ▪ jakość życia: poprawa jakości życia powinna być celem leczenia u wszystkich chorych; ▪ objawy oddechowe: poprawa lub stabilizacja czynności układu oddechowego powinna stanowić cel terapeutyczny u wszystkich chorych. Ponadto u chorych z niekorzystnym rokowaniem (SMA typu 1 i 2A) celem leczenia powinno być wydłużenie przeżycia bez konieczności stosowania wentylacji; ▪ objawy opuszkowe (mowa i polykanie): poprawa lub stabilizacja stopnia nasilenia objawów opuszkowych funkcji opuszkowej może stanowić cel leczenia u chorych dotkniętych chorobą (konsensus: 77,8%); ▪ zmniejszenie liczby hospitalizacji (konsensus: 77,8%) ▪ odczucie zmęczenia i znużenia: poprawa powinna być celem leczenia (konsensus: 72,2%); ▪ Stabilizacja niektórych obszarów (motoryki, objawów oddechowych lub opuszkowych) może być uznana za cel leczenia, o ile osiągnięto poprawę w innych obszarach.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
<p>European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy [2020]</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 <i>SMN2</i> jest czynnikiem wpływającym na przebieg choroby i wiek pojawienia się objawów, zatem wybór opcji terapeutycznej powinien się opierać właśnie o liczbę kopii genu <i>SMN2</i> [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 rozpoznawaniu 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 rozpoznaniem 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 chorych i określających efekt terapeutyczny. W celu porównania różnych opcji terapeutycznych powinny być wykorzystywane rejestry chorych, powinna być też prowadzona analiza danych. Dane powinny obejmować wszystkich chorych, co pozwoli na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [silny konsensus (100%)]; ▪ 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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>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%)];</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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%)].

RET-AME: Konsensus został uznany za bardzo silny, gdy ponad 80% uczestników głosowało za daną odpowiedzią. Definicją ograniczonego konsensusu były sytuacje, w których odpowiedzi otrzymywały 70% - 80% głosów. Gdy odpowiedź otrzymała mniej niż 70% głosów, uznawano, że konsensus nie został osiągnięty i wykluczano to stwierdzenie z zaleceń.

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

Aktualna praktyka lecznicza rzadkiej, genetycznie uwarunkowanej jednostki chorobowej, jaką jest SMA, wskazuje na postęp, jaki dokonał się w diagnostyce i leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni w ostatnich latach w Polsce.

Kluczowym krokiem w rozwoju systemu opieki nad osobami z SMA było utworzenie Polskiego Rejestru Pacjentów SMA. Rejestr ten został uruchomiony w Polsce w 2010 roku i jest administrowany przez Katedrę i Klinikę Neurologii na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym pod nadzorem TREAT-NMD, tj. globalnej sieci ekspertów w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych. W ramach projektu TREAT-NMD do końca 2019 roku zarejestrowano 790 chorych, w tym 173 na SMA typu 1, 218 na SMA typu 2, 393 na SMA typu 3 oraz 6 chorych na SMA 4. Zgłoszenie chorego na SMA do rejestru zwiększa jego szanse na wzięcie udziału w badaniach klinicznych dotyczących leków na SMA. Ponadto, dzięki większej liczbie chorych w rejestrze, możliwa jest współpraca z międzynarodowymi organizacjami, mająca na celu podniesienie standardu życia chorych i ich rodzin oraz umożliwiająca rozwój badań, dotyczących leków na SMA [RPBP 2022, Fundacja SMA].

Chorzy na SMA mogą być ponadto rejestrowani w Polskiej Bazie SMA, będącej inicjatywą Fundacji SMA, która ma na celu śledzenie postępów leczenia choroby w Polsce oraz ułatwienie komunikacji między fundacją a chorymi [Fundacja SMA].

W Polsce istnieje również program badań przesiewowych dla noworodków oraz Program lekowy z refundacją trzech terapii dla osób z SMA [RPBP 2022, Fundacja SMA].

SMA jest jednym z 30 schorzeń objętych "Programem badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej 2019-2026", prowadzonym przez Instytut Matki i Dziecka. Przesiewowe badania noworodków polegają na wczesnym wykrywaniu chorób wrodzonych za pomocą testów analitycznych, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. Brak wykrycia choroby w pierwszym miesiącu życia może prowadzić do poważnych zaburzeń rozwoju i trwałej niepełnosprawności intelektualnej, co utrudnia samodzielne funkcjonowanie w społeczeństwie. Obecnie ma miejsce przedłużenie programu badań przesiewowych na lata 2023-2026 w Polsce. Obok głównego celu programu polityki zdrowotnej jakim jest obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie

ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób, wskazano również cele szczegółowe programu, jakim w przypadku SMA jest skrócenie czasu od urodzenia dziecka do uzyskania pozytywnego wyniku genetycznego badania w kierunku SMA oraz – czasu od urodzenia do rozpoczęcia leczenia [RPBP 2022, Fundacja SMA].

Wzrost wykrywalności chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni dzięki badaniom przesiewowym powoduje zwiększenie liczby rozpoznań o charakterze przedobjawowym lub we wczesnym stadium choroby. Umożliwia to wcześniejsze podjęcie leczenia u tych chorych, u których rozpoznanie choroby miałyby miejsce dopiero po wystąpieniu objawów. W rezultacie wprowadzenie badań przesiewowych nie powoduje wzrostu liczby chorych, którzy wymagają leczenia, ale pozwala na szybsze rozpoznanie, co znacznie poprawia rokowanie dla tej grupy chorych [RPBP 2022].

Zgodnie z informacją podaną w artykule *Gumułka 2023*, w ramach programu badań przesiewowych noworodków:

- w 2021 r. zbadano 112 092 noworodków - potwierdzono SMA u 15 dzieci,
- w 2022 r. zbadano 295 336 noworodków - potwierdzono SMA u 42 dzieci,
- w 2023 r. do 08.08 zbadano 166 113 noworodków - potwierdzono SMA u 15 dzieci.

Łącznie w badaniu przesiewowym SMA do 8 sierpnia 2023 zbadano 573 531 noworodków. Zgodnie z wynikami badania przesiewowego, częstość zachorowań na SMA wynosi około 1:7 500, a SMA potwierdzono ogółem u 72 noworodków [Gumułka 2023]. Dane dotyczące zachorowań pokrywają się z przedstawionymi w programie badań przesiewowych noworodków, w którym wskazano, że częstość zachorowania na SMA zawiera się w przedziale 1:7000 – 1:8000 [RPBP 2022].

Istotę jak najwcześniejszego leczenia dzieci z SMA podkreślono ponadto podczas debaty z okazji 10-lecia istnienia fundacji SMA, umieszczając ją obok potrzeby rozwijania samodzielności chorych, zwiększenia liczby ośrodków leczących osoby dorosłe oraz stworzenia systemu koordynowanej, kompleksowej opieki wielospecjalistycznej jako główne wyzwanie na 2024 r. [Kaczyńska 2023].

Zgodnie z aktualnymi zapisami obowiązującego w Polsce Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, chorzy na SMA mogą zostać zakwalifikowani do terapii nusinersenem, onasemnogenem abeparwovekiem lub

ryśdyplamem⁴. Program ten jest w całości finansowany ze środków NFZ. Aktualnie prowadzi go 35 szpitali w Polsce. Obecna wersja programu lekowego obowiązuje od 1 września 2022 r. [Fundacja SMA].

Zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ za I półrocze 2023 r. i stanem na koniec czerwca 2023 r., w ramach Programu lekowego B.102.FM:

- u 7 chorych zastosowano onasemnogen abeparwówek,
- u 751 chorych zastosowano nusinersen,
- u 212 chorych zastosowano ryśdyplam [Sprawozdanie NFZ za I pół. 2023].

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę leków stosowanych w ramach Programu lekowego B.102.FM.

Tabela 6.
Przegląd leków stosowanych w Polsce w leczeniu SMA – Program lekowy B.102.FM

	Refundacja w Polsce	Wskazanie rejestracyjne
OA	<ul style="list-style-type: none"> • od 1 września 2022 roku w leczeniu dzieci z SMA w wieku do 6 miesięcy, które zostały objęte programem badań przesiewowych noworodków w Polsce i które nie rozpoczęły leczenia innym lekiem na SMA; • największą dawką, jaką producentowi wolno wprowadzić na rynek UE, jest dawka odpowiadająca zastosowaniu u chorego o masie ciała 21 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy na SMA 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; • chorzy na SMA 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i>
NUS	<ul style="list-style-type: none"> • od 1 stycznia 2019 roku nieodpłatne leczenie NUS jest dostępne w ramach NFZ dla wszystkich chorych w Polsce (bez ograniczeń związanych z wiekiem, typem choroby); • przedobjawowi i objawowi chorzy z rozpoznaniem SMA potwierdzonego badaniem genetycznym lub chorzy z rozpoznaniem w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce; • brak uprzedniego stosowania w ramach Programu Lekowego OA oraz RYS* 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie SMA 5q
RYS	<ul style="list-style-type: none"> • od 1 września 2022 roku objęty refundacją w leczeniu chorych w wieku 2 miesięcy i starszych, którzy mają przeciwwskazania do leczenia NUS oraz nie byli uprzednio leczeni OA 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie SMA 5q u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i>

*do leczenia NUS mogą zostać również zakwalifikowani chorzy leczeni uprzednio RYS w ramach programu lekowego, u których w wyniku jego zastosowania wystąpiła wyłącznie jego nietolerancja.
Źródło: [Program Lekowy B.102.FM, Fundacja SMA]

⁴ zgodnie z zapisami Programu lekowego, RYS może być stosowany u chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia NUS lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia NUS

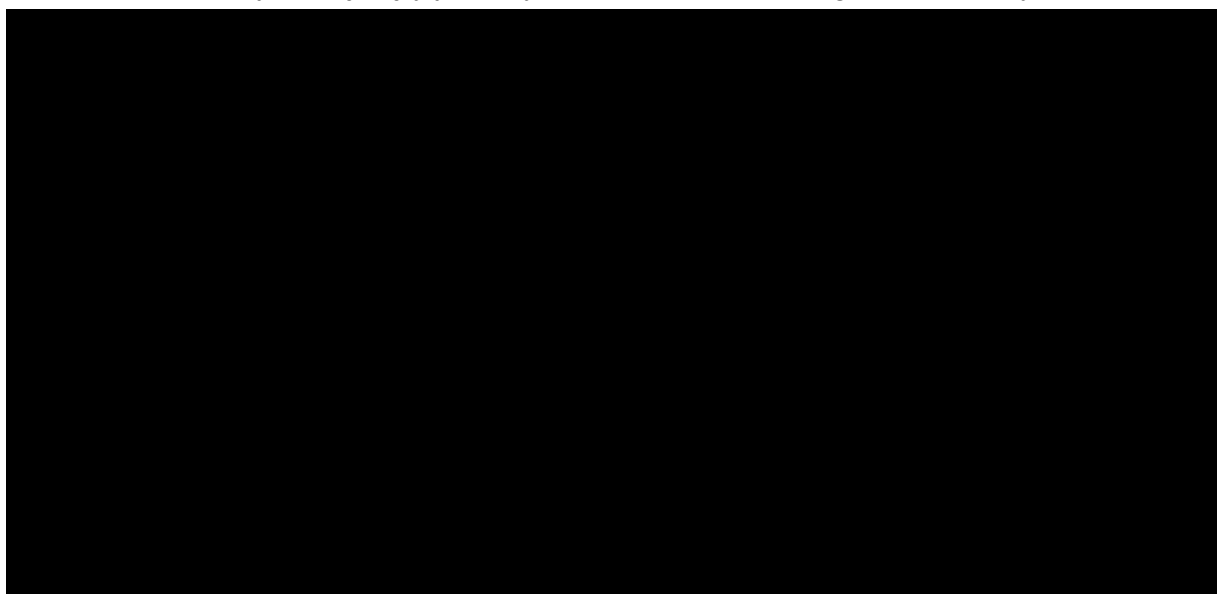
Ograniczenie wiekowe populacji chorych kwalifikujących się do terapii rysdyplamem w ramach obowiązującego Programu lekowego wynika z pierwotnych zapisów ChPL Evrysdi®. Aktualne brzmienie wskazania rejestracyjnego nie obejmuje ograniczenia wiekowego populacji, które wykluczało z leczenia rysdyplamem dzieci poniżej 2. miesiąca życia.

Zgodnie z wnioskowaną treścią programu lekowego do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są również chorzy uprzednio leczeni nusinersenem w ramach niniejszego Programu lekowego, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem oraz w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje potencjalną korzyść terapeutyczną dla chorego.

Zmiany te umożliwiają szerszy zakres wyboru leczenia dla populacji najmłodszych.

Badanie ankietowe

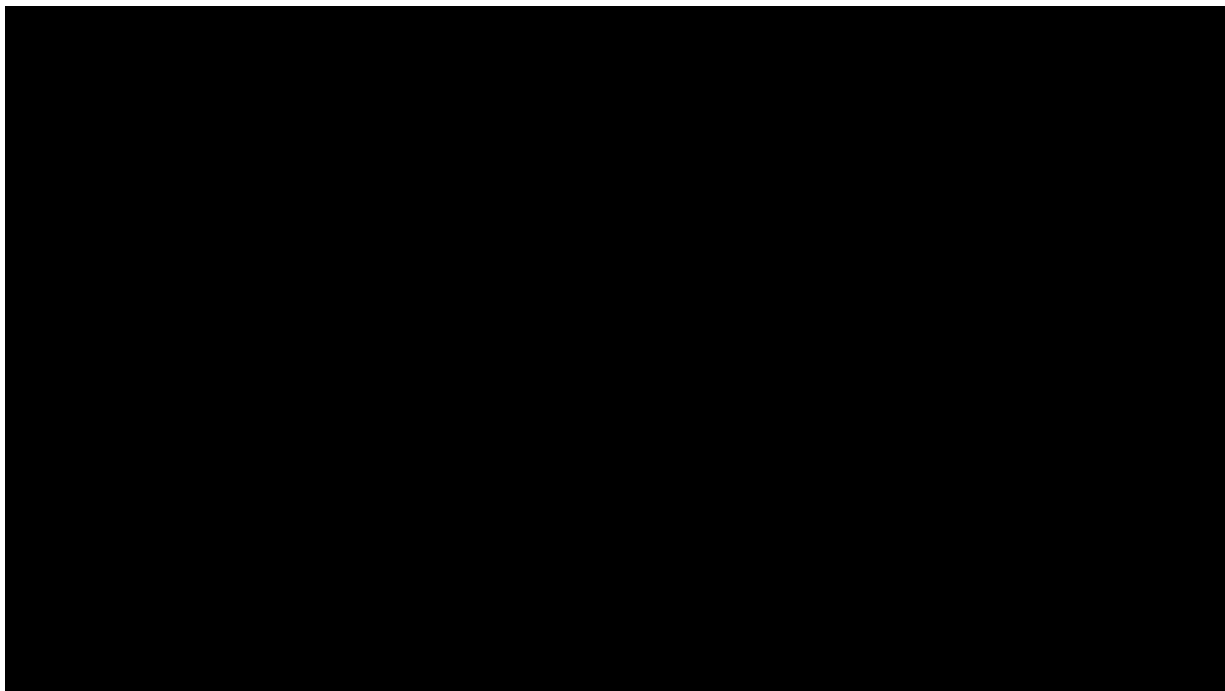
W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem rdzeniowego zaniku mięśni w Polsce.



Według danych z Rządowego Programu Badań Przesiewowych w Polsce na lata 2023-2026, koszt życia dzieci bez progresji choroby jest niższy, jeśli rdzeniowy zanik mięśni zostanie zidentyfikowany w trakcie badań przesiewowych zamiast po wystąpieniu objawów klinicznych. W rezultacie wcześniejsze rozpoznanie i szybkie wprowadzenie leczenia przyczynowego mogą zatrzymać lub nawet cofnąć postęp choroby, a także zapobiec lub istotnie zmniejszyć

nasilenie objawów. Wczesna interwencja również może zapobiec zgonom i znacząco wpłynąć na redukcję niepełnosprawności [RPBP 2022].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



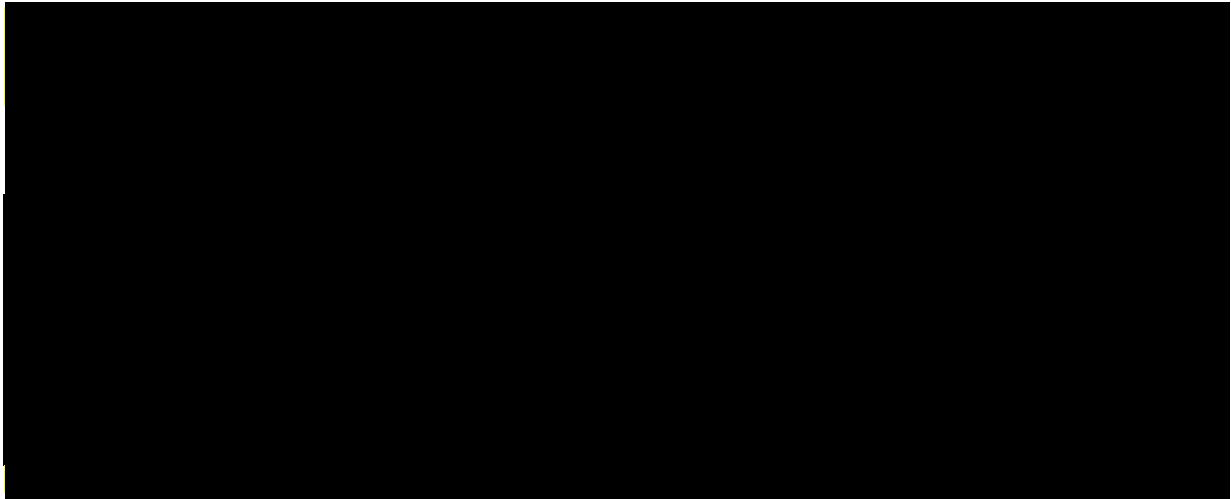
Liczba kopii genu *SMN2* jest istotnym czynnikiem wpływającym na postać kliniczną i przebieg SMA, jednakże nie powinna być traktowana wybiórczo. Chociaż większa liczba kopii *SMN2* może wiązać się z opóźnionym postępowaniem choroby, nie powinna być przyczyną opóźnienia leczenia modyfikującego jej przebieg. Badania kliniczne wykazały korzyści wynikające z wczesnego rozpoczęcia leczenia, szczególnie w okresie przedobjawowym, u chorych z jedną, dwiema lub trzema kopiami genu *SMN2*. Co więcej, dzieci z trzema kopiami genu *SMN2* mogą nie wykazywać objawów w pierwszych miesiącach życia, ale z upływem czasu zaburzenia kliniczne na pewno się u nich rozwiną [Bodzioch 2022].



Z najnowszych danych literaturowych, dotyczących nieleczonych chorych zidentyfikowanych na podstawie badań przesiewowych, wynika, że w wieku 2–4 lat u znacznego odsetka takich chorych wystąpią dyskretne objawy SMA [Jędrzejowska 2023].

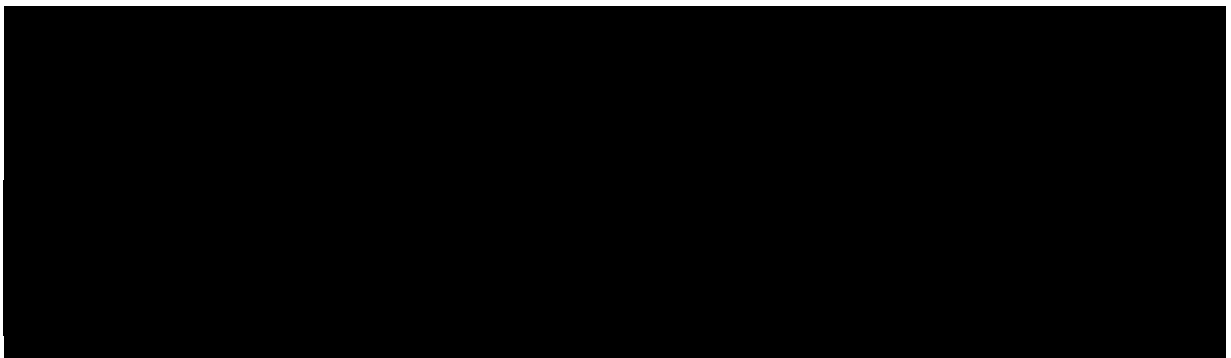
Dzięki programowi przesiewowemu możliwe jest zidentyfikowanie chorych z SMA z większą liczbą kopii genu *SMN2* oraz ich szczególna obserwacja w celu wdrożenia leczenia w najlepszym dla nich czasie.

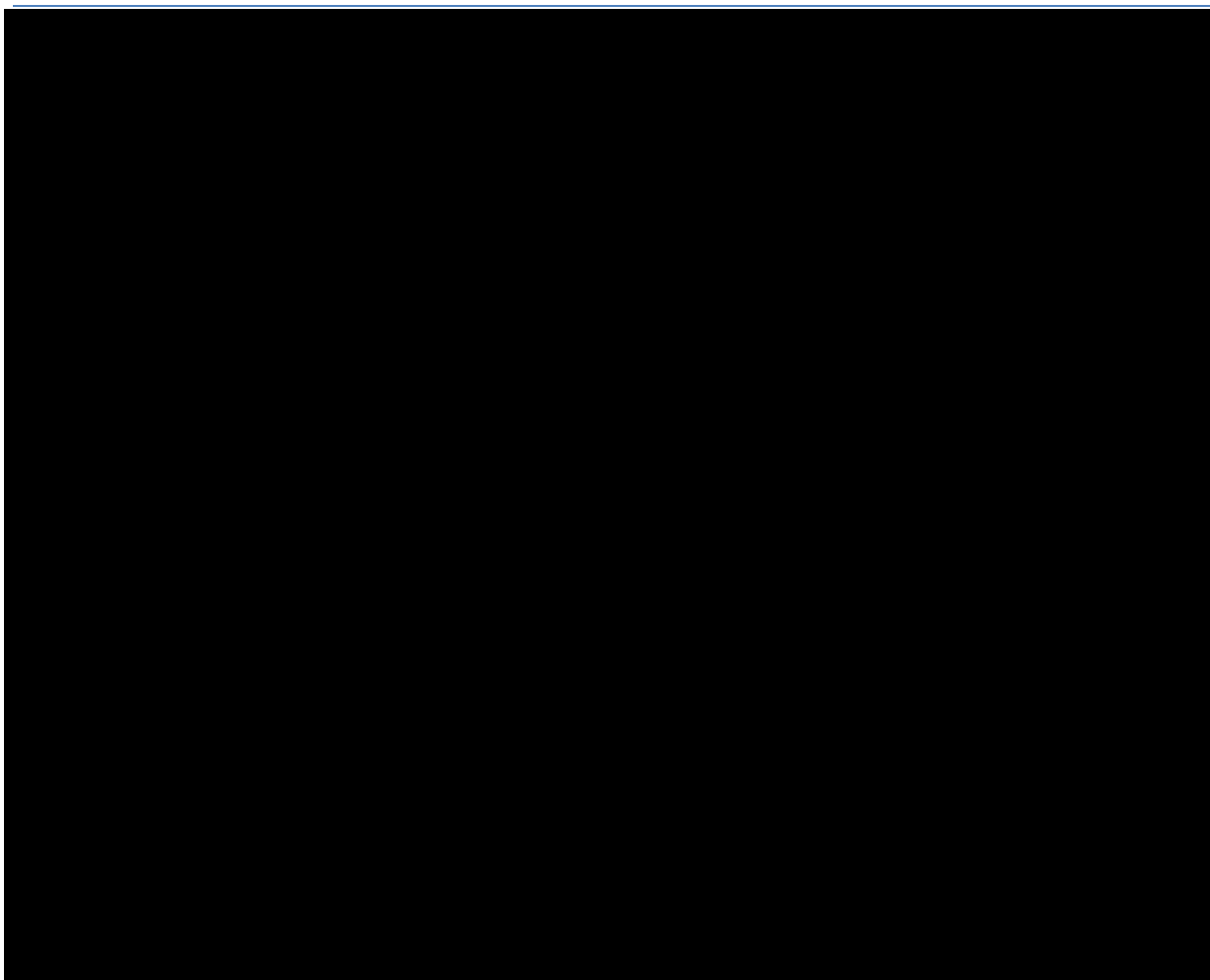
Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



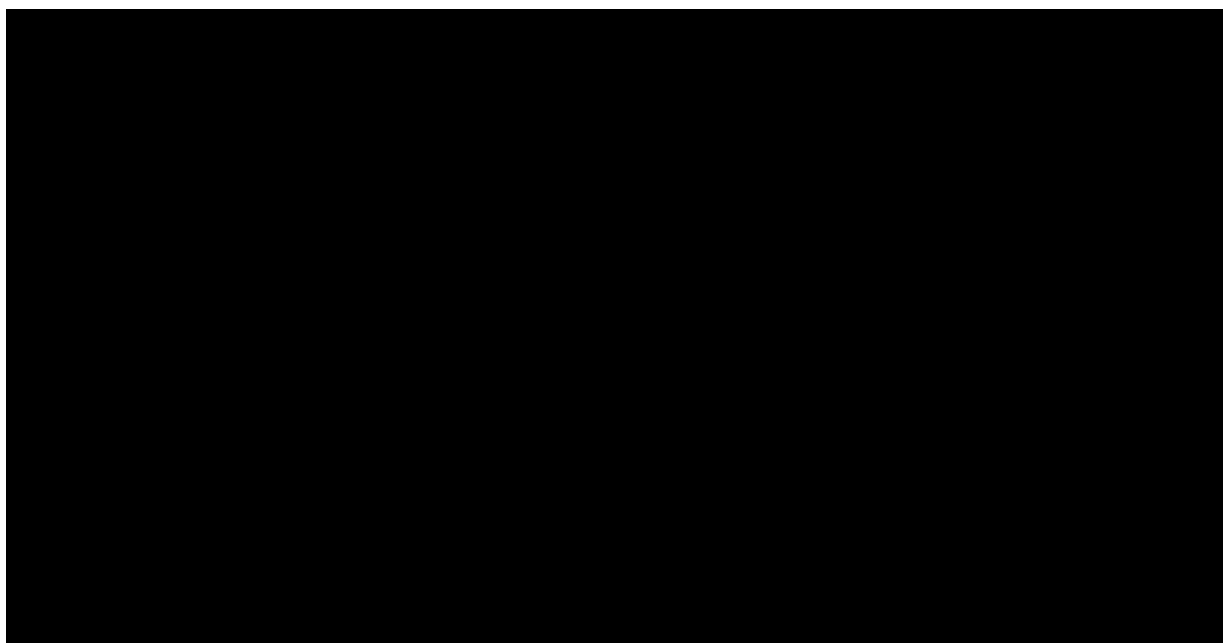
W typie 1 SMA proces osłabienia mięśni jest szybki i może zaczynać się już przed urodzeniem, podczas gdy w typie 2 SMA dziecko może rozwijać się prawidłowo do około pierwszego roku życia, jednak problemy zaczynają być widoczne, gdy próbuje samodzielnie wstawać i chodzić. Chorzy na SMA typu 3 przeważnie rozwijają się prawidłowo w pierwszym roku życia i są w stanie samodzielnie chodzić. To grupa chorych o różnym stopniu zaawansowania choroby – niektóre dzieci tracą zdolność do chodzenia już po kilku do kilkunastu miesiącach z powodu postępującego osłabienia mięśni, podczas gdy u innych pierwsze objawy pojawiają się dopiero w wieku kilku do kilkunastu lat (ale przed 18 rokiem życia) [Łusakowska 2022].

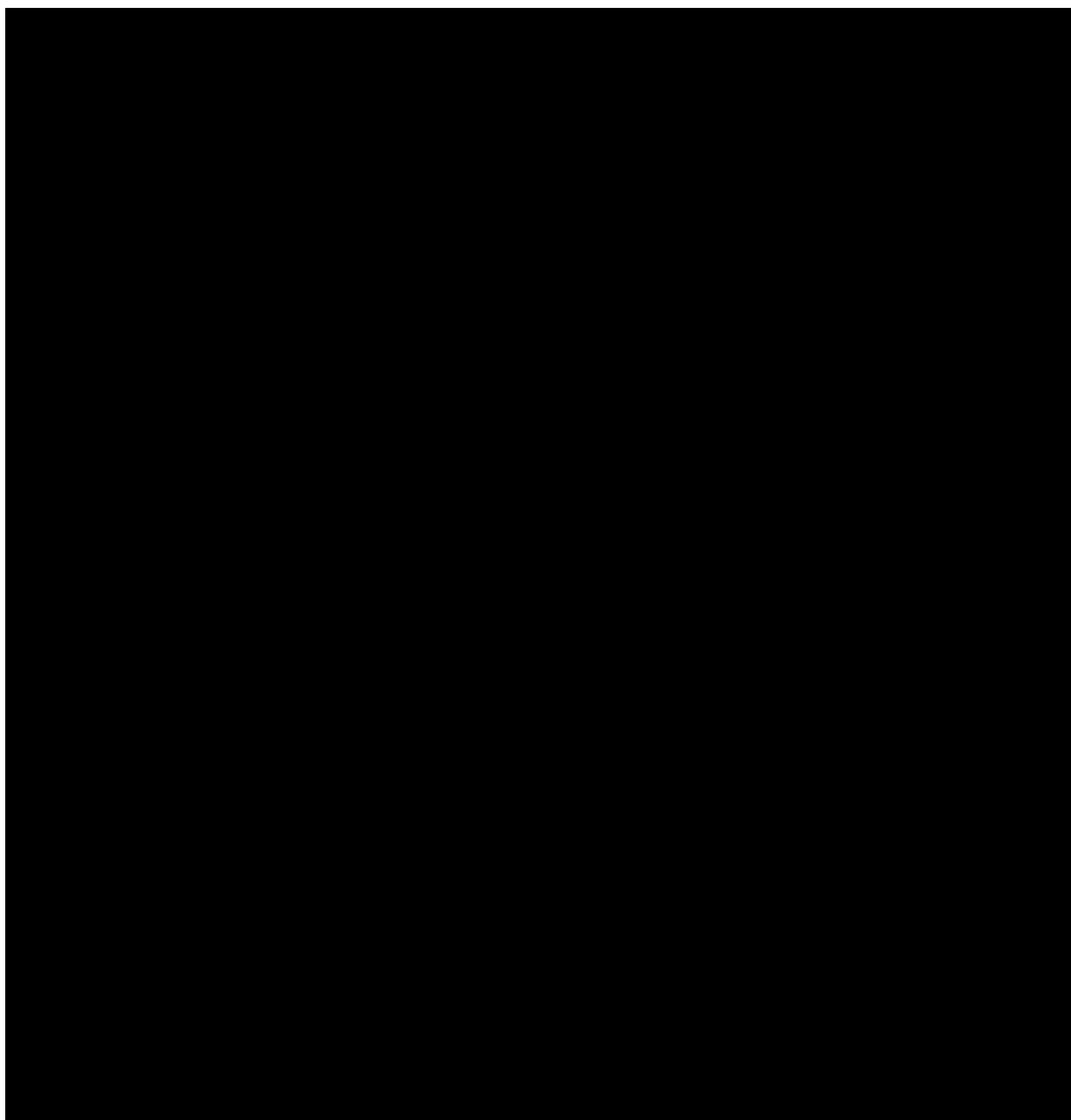
Szczegółowe odsetki przedstawiono w poniższej tabeli.



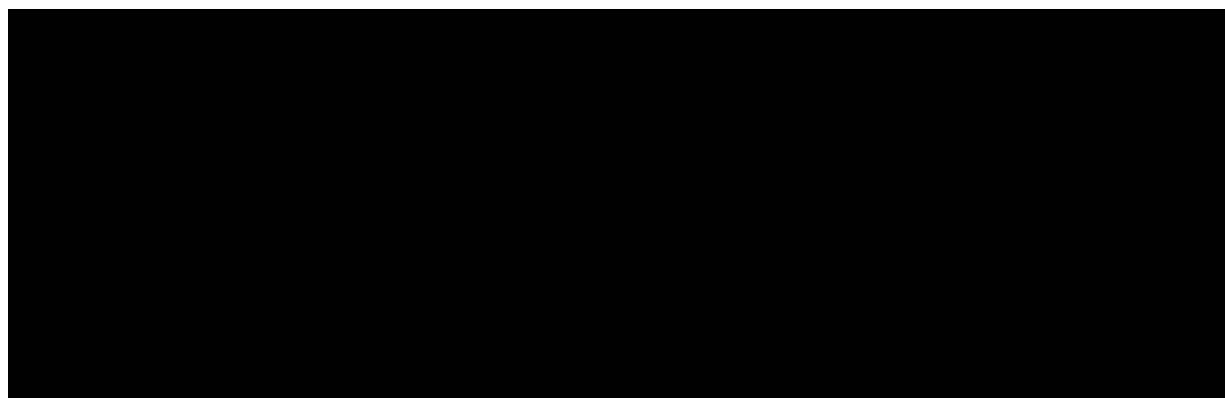


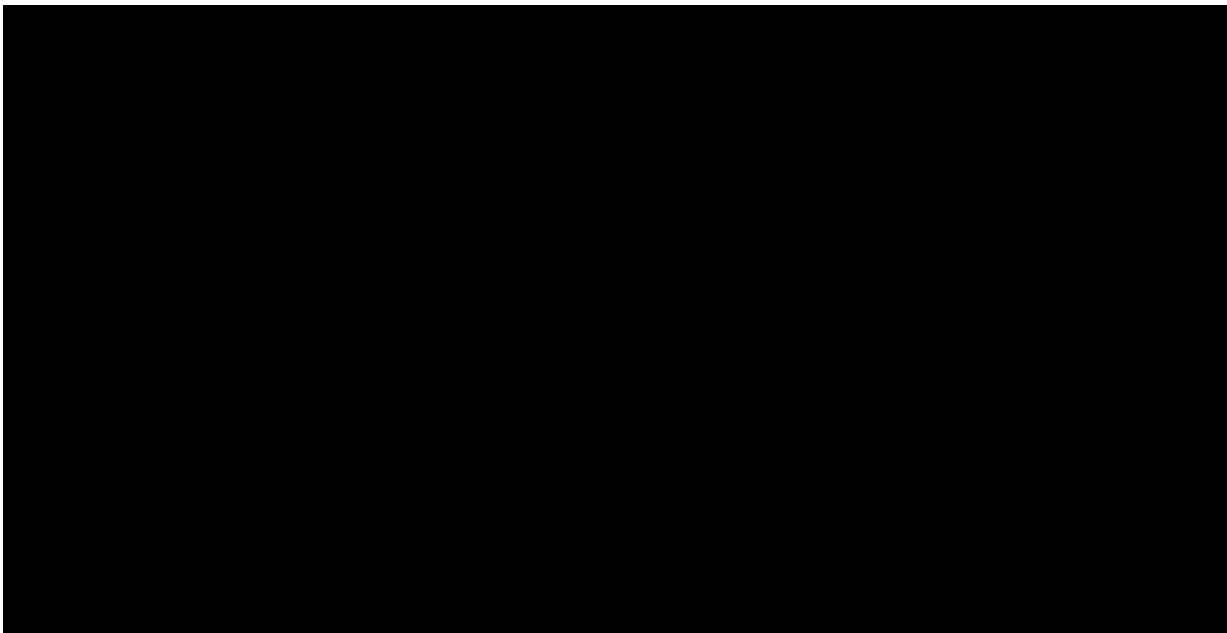
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



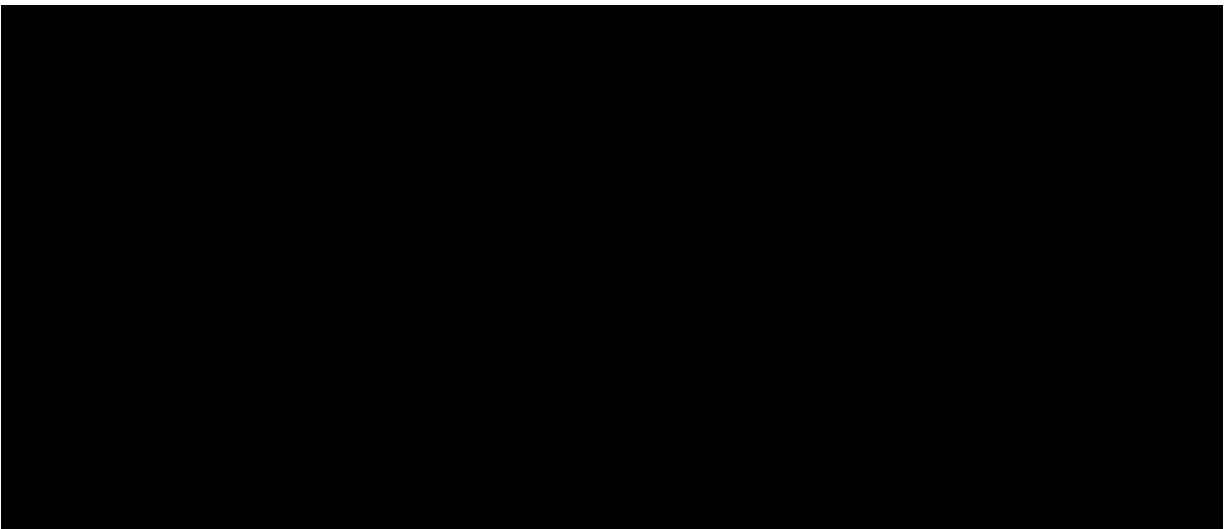


Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.





Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



Organizacje charytatywne i stowarzyszenia są równie istotnym źródłem wsparcia dla chorych i rodzin, dotkniętych SMA.

Rozszerzenie populacji w programie lekowym dla RYS o chorych przedobjawowych, zidentyfikowanych w programie przesiewowym poniżej 2. miesiąca życia, a także brak

konieczności posiadania przeciwwskazań do leczenia NUS, w przypadku potrzeby zastosowania RYS, zwiększy możliwości klinicystów co do doboru leczenia na wczesnym etapie rozpoznania tej jednostki chorobowej, co jest spójne z założeniami Programu Badań Przesiewowych.

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 pielęgniarstwa 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 w stosunku do populacji ogólnej** [Callan 2018_ab].

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].

Dopuszczenie do obrotu leków modyfikujących przebieg SMA było znaczącym przełomem, istotnie zmieniającym sposób leczenia i osiągnięte efekty terapeutyczne. Obecnie w Polsce chorzy na SMA typu 1, 2 i 3 spełniający kryteria kwalifikacji do terapii mogą być leczeni nusinersenem, onasemnogenem abeparwovekiem lub rysdyplamem w przypadku chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem, natomiast chorzy na przedobjawowe SMA – nusinersenem oraz onasemnogenem abeparwovekiem. W przypadku wielu chorych leczenie nusinersenem nie jest preferowane biorąc pod uwagę jego skuteczność, drogę podania i/lub profil

bezpieczeństwa. W przypadku onasemnogenu abeparwówek największą barierą ograniczającą dostęp do terapii są wysokie koszty leczenia. Leczenie OA wiąże się także z ostrzeżeniami dotyczącymi bezpieczeństwa ze względu na ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności wątroby oraz ryzyko powstania nowotworów w wyniku integracji chromosomów.

Rysdyplam został objęty refundacją w ramach Programu lekowego B.102.FM w leczeniu chorych z SMA typu 1, 2 oraz 3 od września 2022 roku. Wykazano jego skuteczność w zakresie poprawy czynności oddechowej i zdolności do przełykania oraz zmniejszenia poziomu zmęczenia u chorych z SMA. Zgodnie z ChPL Evrysdi® rysdyplam wskazany jest obecnie do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Tym samym nie obejmuje już ograniczenia wiekowego populacji do chorych powyżej 2 miesiąca życia, które wynikało z pierwotnych zapisów ChPL Evrysdi®. Rysdyplam stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersen – jego skuteczność została wykazana w badaniach klinicznych, a korzystny profil bezpieczeństwa został potwierdzony w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających, że wczesne zastosowanie terapii z minimalnym opóźnieniem po postawieniu rozpoznania ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania utracie neuronów ruchowych i zapewnienia korzystnych efektów klinicznych, takich jak brak rozwinięcia długotrwałych powikłań choroby [Glascock 2020]. W świetle dotychczasowych dowodów postawiono hipotezę, że optymalny czas leczenia w przypadku SMA typu 1 przypada do 1 miesiąca życia, a najlepiej do 1 tygodnia od urodzenia. Zgodnie z międzynarodowym konsensusem, leczenie niemowląt, u których rozpoznano SMA poprzez badania przesiewowe noworodków, powinno być podejmowane niezwłocznie [Govoni 2018].

W 2022 roku w Polsce wprowadzono rządowy program badań przesiewowych noworodków, który umożliwia szybką identyfikację chorych z SMA oraz ich wczesne skierowanie do odpowiednich specjalistów i rozpoczęcie leczenia na etapie przedobjawowym. Celem leczenia najmłodszej grupy chorych jest zachowanie życia oraz możliwie największej funkcjonalności motorycznej w przyszłości. Jednakże, pomimo dostępności terapii poprawiającej funkcje motoryczne chorych, nadal istnieje szereg ograniczeń, które przyczyniają się do niezaspokojonej potrzeby leczniczej SMA [Day 2022, Yeo 2022].

Dla chorych z SMA w wieku poniżej 2 miesięcy w Polsce dostępne są obecnie dwie zatwierdzone terapie: nusinersen i onasemnogen abeparwówek. Leczenie tymi terapiami związane jest z szeregiem ograniczeń. Przede wszystkim, w przypadku obydwu metod leczenia wymagane jest podawanie i monitorowanie terapii w warunkach szpitalnych, co naraża najmłodszych chorych na ryzyko infekcji, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak np. wcześniactwo. Badanie przeprowadzone w Austrii wykazało, że średnia liczba infekcji w pierwszym roku życia wyniosła 3,85 u 71 niemowląt urodzonych zgodnie z przewidywanym terminem porodu i 6,01 u 72 wcześniaków, natomiast na wartości te istotny wpływ miała długość pobytu w szpitalu po porodzie [Steiner 2019]. Ponadto z dużym prawdopodobieństwem ograniczenia logistyczne, którymi może być konieczność dalekiego przemieszczania się do ośrodków klinicznych w celu otrzymania leczenia, mogą być szczególnym wyzwaniem w opiece nad chorym.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę znaczenie szybkiego rozpoczęcia leczenia, zastosowanie onasemnogenu abeparwówek może wiązać się z opóźnieniami wynikającymi z dwóch kluczowych powodów: potrzeby oznaczenia przeciwciał anti-AV9 oraz obecności infekcji. Przeprowadzenie badania na obecność przeciwciał anti-AV9 przed rozpoczęciem leczenia jest konieczne, ponieważ obecność IgG anti-AV9 może wpłynąć na zmniejszenie korzyści terapeutycznych OA, poprzez potencjalne zmniejszenie zdolności transdukcji [ChPL Zolgensma]. Co więcej, nastąpić może także konieczność wykonania powtórnego badania, jeśli miano przeciwciał AAV9 wynosi powyżej 1:50, co będzie generowało jeszcze większe opóźnienie. W przypadku niemowląt, u których rozwinęła się infekcja (np. infekcja rinowirusowa często występująca u noworodków), zaleca się, aby leczenie OA zostało wdrożone po co najmniej 2 tygodniach po ustąpieniu choroby – infekcja przed lub po infuzji może prowadzić do rozwinięcia poważniejszych powikłań [ChPL Zolgensma, EMA 2023, Kichula 2021]. Należy podkreślić, że opóźnienie leczenia o co najmniej 2 tygodnie jest znaczące w przypadku choroby, w której czas ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania utracie neuronów ruchowych.

Warto zauważyć, że OA stanowi komparator dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych, przy czym chorzy z 4 kopiami genu *SMN2* nie kwalifikują się leczenia OA, co oznacza, że będą oni definiować subpopulację chorych, u których OA nie będzie komparatorem dla RYS. Populacja ta stanowi tym samym populację z istotną niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Należy także podkreślić, że z leczeniem NUS i OA związane jest występowanie zdarzeń niepożądanych, które dużo bardziej niekorzystnie oddziałują na niemowlęta, niż na starsze dzieci i dorosłych. W badaniu *SPR1NT*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo onasemnogenu abeparwówek u 30 przedobjawowych chorych z SMA w wieku do 6 tygodni, zdarzenia niepożądane związane z hepatotoksycznością zgłoszono u 26,7% niemowląt [Strauss 2022]. Z terapią OA związana jest konieczność podawania wysokodawkowych ogólnoustrojowych kortykosteroidów, a czas ich podawania różni się w zależności od obserwowanych wyników klinicznych lub laboratoryjnych i może również wymagać dostosowania do harmonogramu szczepień [Chand 2021, Kichula 2021]. Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko związane z zakażeniami dowolnymi patogenami, a ryzyko to może być większe u noworodków, które mają bardziej niedojrzały układ odpornościowy w porównaniu ze starszymi dziećmi i dorosłymi, a zatem są bardziej podatne na infekcje [Boutin 2010, Yao 2023]. Inne znane zagrożenia związane z długotrwałym ogólnoustrojowym leczeniem kortykosteroidami to wystąpienie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i hiperglikemii oraz ryzyko powstania niewydolności nadnerczy, które jest większe u noworodków [Fernandez 2009].

W przypadku nusinersenu ryzyko związane z bezpieczeństwem terapii wynika z jego dokanałowej drogi podania. W badaniu *NURTURE*, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność nusinersenu u 25 bezobjawowych chorych z SMA w wieku do 6 tygodni, raportowano wystąpienie 17 zdarzeń niepożądanych u 8 chorych, które były prawdopodobnie lub na pewno związane z procedurą nakłucia lędźwiowego: ciężki zespół popunkcyjny i 5 krwotoków w pobliżu przestrzeni bębenkowej u 4 niemowląt, powstałych na skutek wielokrotnych prób nakłucia lędźwiowego. Wszystkie zdarzenia wystąpiły, gdy uczestnicy badania mieli mniej niż 6 tygodni [De Vivo 2019]. Ponadto chorzy z niską liczbą płytek krwi lub nieprawidłowym profilem krzepnięcia mogą nie kwalifikować się do otrzymywania nusinersenu ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku podczas podawania, leku co stanowi przeciwwskazanie do nakłucia lędźwiowego [Engelborghs 2017]. 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]. Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego mogą uniemożliwić chorym otrzymanie nusinersenu, uwypuklając tym samym potrzebę stosowania terapii SMA o alternatywnej drodze podania, co jest istotne szczególnie w przypadku najmłodszych dzieci.

Jest to istotne, ponieważ nusinersen może być podawany 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 [Day 2022, 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 wielośrodkowe 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].

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].

Należy zauważyć, że zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego, leczenie rysdyplamem można wdrożyć 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, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen

abeparwówek w ramach Programu lekowego oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem powstałymi w trakcie leczenia nusinersenem. Biorąc pod uwagę przedstawione dane, **chorzy na SMA powinni mieć możliwość zmiany terapii z NUS na RYS nie tylko z powodu przeciwwskazań do leczenia NUS, ale także uwzględniając preferencje chorych, związane głównie z dogodniejszą i mniej obciążającą drogą podania.**

Warto podkreślić, że zgodnie z wynikami badania *Powell 2024* przeprowadzonego w populacji chorych po zmianie leczenia z nusinersenu na rysdyplam wskazują, że większość chorych, która zmieniła leczenie z nusinersenu na rysdyplam jest zadowolona ze zmiany terapii. W publikacji podkreślono, że głównym czynnikiem wpływającym na zadowolenie chorych jest zmiana na doustną formę podawania rysdyplamu.

W związku z powyższym, w kontekście leczenia chorych z przedobjawowym SMA, nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersen, oraz długoterminowego leczenia wszystkich chorych na SMA, także bez przeciwwskazań do leczenia NUS, istnieje potrzeba stosowania skutecznych metod leczenia, o różnych drogach podawania. **Rysdyplam stanowi innowacyjne podejście do leczenia SMA – posiada unikalny mechanizm działania, a jego droga podawania szczególnie odpowiada na potrzeby chorych na SMA, w tym chorych najmłodszych, u których SMA wykryto podczas przesiewu noworodków.**

Podkreślić należy wysoką skuteczność rysdyplamu w leczeniu chorych przedobjawowych – po 12 miesiącach leczenia w badaniu *RAINBOWFISH* żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji, odsetek chorych siedzących przez podparcia przez ≥ 30 sek. wynosił 87,5%, a wszystkie niemowlęta leczone rysdyplamem zachowały zdolność przełykania, w tym przełykania pokarmów stałych i posiadały zdolność karmienia wyłącznie doustnego. Podczas terapii RYS nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, żadnego przypadku zapalenia płuc, nie raportowano zmian okulistycznych i zmian skórnych związanych z rysdyplamem, a parametry hematologiczne utrzymywały się na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji. Objawy SMA rozwinęły się jedynie u 1 chorego [Finkel 2022a, Finkel 2024]. Wyniki te dowodzą wysokiej skuteczności rysdyplamu – są szczególnie znamienne, gdy zestawia się je z danymi dla naturalnego przebiegu choroby, w którym dzieci chore na SMA typu 1 w przypadku braku leczenia nigdy nie osiągną samodzielności w siedzeniu bez podparcia. Co więcej, **RYS można podawać w dowolnym momencie od urodzenia.** Jest to zgodne z najnowszymi zaleceniami, aby leczenie zostało rozpoczęte jak

najwcześniej w celu zmaksymalizowania korzyści terapeutycznych [Govoni 2018, RET-AME 2022].

Należy także podkreślić utrzymywanie się wysokiej skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji i akceptowalny profil bezpieczeństwa RYS, wykazane na podstawie 4-letnich wyników badań *FIREFISH* oraz *SUNFISH*. Co więcej, uwagę zwracają wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej – nie wskazano występowania żadnych nowych ryzyk dotyczących bezpieczeństwa względem danych uzyskanych w badaniach klinicznych dla rysdyplamu. Dane uzyskane w ramach RWE stanowią potwierdzenie korzystnego profilu bezpieczeństwa RYS [Hahn 2022, Kwon 2022].

Rysdyplam jest więc lekiem o udowodnionej długoterminowej skuteczności, który można stosować w przypadku każdego rodzaju SMA, u chorych w każdym wieku.

Podsumowując, znaczna niezaspokojona potrzeba lecznicza jest szczególnie widoczna wśród chorych z SMA, u których kluczową rolę odgrywa wczesne rozpoczęcie leczenia, tj. w wieku poniżej 2 miesięcy. W tej populacji chorych obecnie są w Polsce finansowane dwie terapie, nusinersen oraz onasemnogen abeparawek. Obydwie te opcje związane są z koniecznością odbywania częstych wizyt w ośrodkach lub też droga podania wymaga przeprowadzania zabiegów inwazyjnych w warunkach szpitalnych, stanowiąc tym samym utrudnienie oraz brak możliwości natychmiastowego podania leku [EMA 2021, EMA 2023]. **Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych na SMA jest rysdyplam, który poprzez innowacyjny mechanizm działania wykazuje dużą skuteczność w leczeniu tej choroby.** Wskazanie rejestracyjne RYS powinno być zatem poszerzone o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparawek lub nusinersen oraz formalne uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje potencjalną korzyść terapeutyczną dla chorego.

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 jasnożółtego, żółtego, szarawożółtego, zielonkawożółtego lub jasnozielonego proszku do sporządzania roztworu doustnego, gdzie każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 0,75 mg rysdyplamu.

Produkt leczniczy Evrysdi® pierwotnie zarejestrowany był w populacji chorych na SMA w wieku 2 miesięcy i starszych. Następnie, zgodnie z komunikatem CHMP, decyzją z 20 lipca 2023 roku zarekomendowano zmianę brzmienia wskazania rejestracyjnego, polegającą na wykreśleniu ograniczenia wiekowego. W wyniku tej decyzji populacja rejestracyjna dla rysdyplamu została poszerzona o chorych przedobjawowych w wieku poniżej 2 miesiąca życia. EMA uzasadniła zmianę wskazania rejestracyjnego silną niezaspokojoną potrzebą medyczną w postaci braku dostępu do kolejnej, skutecznej terapii dla najmłodszych chorych na SMA [EMA 2023].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi®

Kod ATC⁵	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 (<i>SMN2</i>) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu <i>SMN1</i> w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka <i>SMN</i> . Niedobór funkcjonalnego białka <i>SMN</i> jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie <i>SMN2</i> , aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka <i>SMN</i> . Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka <i>SMN</i> . W badaniach klinicznych stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka <i>SMN</i> we krwi z ponad 2-krotną medianą zmiany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badanych postaciach SMA. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 24 miesiące).

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i>.</p>										
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>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.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Schemat dawkowania według wieku i masy ciała</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Wiek* i masa ciała</th> <th style="width: 40%;">Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 2 miesiące</td> <td>0,15 mg/kg mc.</td> </tr> <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> <p>* na podstawie wieku skorygowanego w przypadku wcześniaków</p> <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 rysdyplamu 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 na rysdyplam.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Evrysdi® w SMA u chorych w wieku 2 miesięcy i młodszych jest poparte danymi farmakokinetycznymi i danymi dotyczącymi bezpieczeństwa ze stosowania leku u chorych pediatrycznych w wieku 16 dni i starszych. Brak jest dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki rysdyplamu u chorych w wieku poniżej 16 dni.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne.</p> <p>Produkt Evrysdi® musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny (np. farmaceutę) 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</p>	Wiek* i masa ciała	Zalecana dzienna dawka	< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.	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	0,15 mg/kg mc.										
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										

	<p>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 poknięty w całości. Jeżeli chory nie jest w stanie przełykać i ma sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną <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="507 705 1385 884"> <thead> <tr> <th>Rozmiar strzykawki</th> <th>Objętość dozownika</th> <th>Dokładność podziałki strzykawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 ml</td> <td>0,3 ml do 1 ml</td> <td>0,01 ml</td> </tr> <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	Dokładność podziałki strzykawki	1 ml	0,3 ml do 1 ml	0,01 ml	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	Dokładność podziałki strzykawki											
1 ml	0,3 ml do 1 ml	0,01 ml											
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 chorych na rdzeniowy zanik 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></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>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><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p><u>Izomalt</u></p> <p>Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera izomalt (2,97 mg na ml). Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.</p> <p><u>Sód</u></p>												

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”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rysdyplam jest metabolizowany głównie przez enzymy wątrobowe monooksygenazę flawinową 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).

Wpływ innych produktów leczniczych na rysdyplam

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 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 farmakokinetykę substratów MATE1 i MATE2-K u ludzi jest nieznan. 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

Chorzy 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

	<p>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.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu Evrysdi® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.</p> <p>Produkt Evrysdi® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy rysdyplam przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Na podstawie badań na szczurach stwierdzono przenikanie rysdyplamu do mleka. Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.</p> <p><u>Plodność</u></p> <p><u>Mężczyźni</u></p> <p>Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że plodność 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 rysdyplamem.</p> <p>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><u>Kobiety</u></p> <p>Na podstawie danych nieklinicznych można spodziewać się braku wpływu rysdyplamu na plodność kobiet.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>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></p> <p>U chorych z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%).</p> <p>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%).</p> <p>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></p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) w przypadku chorych na SMA typu 1 należą: biegunka, wysypka (obejmująca zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową) oraz gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka).</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) w przypadku chorych na SMA typu 2 i 3 należą: biegunka, wysypka (obejmująca zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową), ból głowy, gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka).</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Produkt leczniczy Evrysdi® jest objęty refundacją od 1 września 2022 roku w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) wśród chorych, którzy spełniają kryteria włączenia m.in. osób ≥ 2 . miesiąca życia oraz mających przeciwwskazania do leczenia nusinersenem. RYS może być stosowany u chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia NUS lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia NUS.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Evrysdi® [ChPL Evrysdi®] oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rysdyplamu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam)⁶ w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni, wydanych przez 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/>;
- 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/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 7 dokumentów dla leku Evrysdi® stosowanego w różnych subpopulacjach u chorych z rozpoznaniem SMA.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.1.1.2024.9.AKP z dnia 20 marca 2024 r., Analizę problemu decyzyjnego zaktualizowano o opinię Instytutu Opieki Zdrowotnej w Holandii (ZIN) – ZIN 2022, ZIN 2023 a także uwzględniono dokumenty PHARMAC *Pātaka*

⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Whaioranga⁷ 2023, NICE 2023, G-BA 2024, Instytutu ds. Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (IQWiG) 2023.

Pozytywne lub pozytywne warunkowe rekomendacje wydały następujące agencje:

- PBAC;
- SMC;
- NICE;
- CADTH;
- HAS;
- G-BA.

Dodatkowo, pozytywne lub pozytywne warunkowe rekomendacje finansowe zostały wydane przez PHARMAC oraz ZIN.

W rekomendacji francuskiej agencji HAS z 2022 r. wyszczególniono dwie populacje chorych – podkreślono, że korzyść kliniczna ze stosowania RYS jest znaczna u chorych w wieku ≥ 2 miesięcy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 oraz niewystarczająca w świetle dostępnych alternatyw, w przypadku chorych z rozpoznaniem SMA typu 4 lub u chorych przed wystąpieniem objawów z maksymalnie 4 kopiami genu *SMN2* [HAS 2022].

Niemiecka komisja federalna wydała 3 dokumenty zawierające rekomendacje, a ocena interwencji, których ocena była zależna od dostępnych dowodów w danej populacji chorych z SMA. Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią dla stosowania NUS została przedstawiona jedynie dla populacji chorych w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 1 i typu 3, dla których podanie dokanałowe NUS nie jest rozwiązaniem opcjonalnym. Dodatkowej korzyści klinicznej w opinii ekspertów G-BA nie udowodniono dla chorych w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA typu 2, chorych w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA typu 3, dla których podanie dokanałowe NUS jest rozwiązaniem opcjonalnym oraz przedobjawowych chorych w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA i 1-4 kopiami genu *SMN2* [G-BA 2021]. Dodatkowej korzyści klinicznej w opinii ekspertów G-BA nie udowodniono również dla chorych na SMA 5q w wieku < 2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu *SMN2* [G-BA 2024].

⁷ PHARMAC Pātaka Whaioranga – rada z powołania zarządu mianowanego przez Ministra Zdrowia w Nowej Zelandii

Dodatkowo, niemiecka agencja w lipcu 2022 roku udostępniła dokument, wprowadzający wymóg gromadzenia danych i oceny praktyki lekarskiej dla RYS, które będą stanowić wymaganą dokumentację dla stosowania RYS w populacji chorych w wieku <2. miesiąca życia. Gromadzone dane powinny obejmować nierandomizowane porównania RYS z równoczesnymi danymi dotyczącymi NUS i OA, a także danymi, które nie zostały zebrane porównawczo w ramach jednego źródła danych, pod warunkiem, że spełnią określone warunki jakości. Ponadto dokumenty powinny zawierać dane z rejestrów, w których leczenie rdzeniowego zaniku mięśni przeprowadza się zgodnie z niemieckim standardem postępowania lub jest wystarczająco podobne do leczenia stosowanego w Niemczech [G-BA 2022].

W 2022 roku szkocki SMC wydał pozytywną rekomendację dla populacji chorych na SMA w wieku ≥ 2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu *SMN2*, opierając się głównie na dowodach z dwóch badań fazy II/III, które wskazują na istotną poprawę funkcji motorycznych u tych chorych po zastosowaniu RYS. Podobną decyzję podjął w 2021 roku NICE, w przypadku którego rekomendacja była oparta o kontrolowany dostęp do technologii medycznej. Brytyjski NHS oraz podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy opracowały umowę ograniczoną czasowo, która określa warunki, na jakich chorzy mogą korzystać z leczenia finansowanego przez NHS do czasu wyeliminowania niepewności w danych klinicznych lub danych dotyczących efektywności kosztowej.

Pozytywna warunkowa rekomendacja została również przedstawiona w 2021 roku przez kanadyjski CADTH w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni u chorych w wieku ≥ 2 miesięcy. Jednym z warunków refundacji RYS dla ww. populacji była między innymi redukcja ceny leku.

Walijska agencja oceny technologii medycznych AWMSG nie rekomenduje finansowania RYS w ww. wskazaniu, motywując swoją decyzję również negatywną na tamten moment tj. marzec 2021 r. decyzją NICE. Po pozytywnym wniosku NICE, wydanym w grudniu 2021 r. AWMSG nie zaktualizowało swojego uzasadnienia [AWMSG 2021]. Warto zaznaczyć, że w 2023 r. NICE wydała pozytywną warunkową rekomendację w populacji chorych na SMA 5q w każdym wieku, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i z 1-4 kopiami genu *SMN2*. Warunkiem rekomendacji jest finansowanie RYS w ramach kontrolowanego dostępu do technologii medycznej.

Pierwotnie australijski PBAC wydał pozytywną warunkowo rekomendację 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 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]. Pozytywna rekomendacja z 2021 roku dla chorych w wieku 18 lat lub młodszych została oparta o równowagę rysdyplamu z nusinersenem. Brak ówczesnego zalecenia dla populacji z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 lat było uzasadnione brakiem dowodów klinicznych uzasadniających wyższą skuteczność RYS w porównaniu z najbardziej odpowiednim na tamten moment komparatorem, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Od tego czasu produkt leczniczy Spinraza® został wpisany do programu świadczeń (PBS, ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*) dla chorych w wieku ≥ 19 lat, u których ≥ 1 objaw wystąpił przed 19. rokiem życia po otrzymaniu pozytywnej rekomendacji na spotkaniu PBAC w marcu 2022 r. W aktualnej rekomendacji z 2023 roku eksperci PBAC rozważali następujące populacje:

- dorośli chorzy, u których rozpoznano SMA, z początkiem objawów przed 19. rokiem życia i brakiem leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT) w dzieciństwie – **populacja 1**;
- chorzy w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym SMA (delecja lub mutacja SMA1), z 1-2 kopiami genu SMN2 i brakiem objawów – **populacja 2**;
- chorzy w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym SMA (delecja lub mutacja SMA1), którzy mają 3 kopie genu SMN2 i brak objawów – **populacja 3**.

Dla populacji 1 oraz 2 PBAC wydał pozytywną rekomendację, natomiast w przypadku populacji 3 wniosek został wycofany przez podmiot odpowiedzialny, dlatego też przedstawienie rekomendacji nie było możliwe [PBAC 2023].

Instytut Opieki Zdrowotnej w Holandii w 2022 r. wydał pozytywną warunkową rekomendację, dotyczącą finansowania RYS w populacji chorych w wieku < 2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu SMN2. W ocenie ZIN z 2023 r. zarekomendowano jednak finansowanie RYS dla chorych ≤ 25 r.ż.

Warto również dodać, że pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania RYS w populacji chorych na SMA została wydana przez PHARMAC. Do refundacji RYS kwalifikowani są chorzy

na SMA w każdym wieku, spełniający określone kryteria refundacji, szczegółowo przedstawione w dokumencie źródłowym [PHARMAC 2023].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tabela 14.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rysdyplam (Evrysdi®)	PBAC 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy, u których rozpoznano SMA 5q, z początkiem objawów przed 19. rokiem życia i brakiem leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT) w dzieciństwie – <u>populacja 1</u>	PBAC zalecił umieszczenie RIS w wykazie leków refundowanych dla populacji 1 oraz 2 z zaznaczeniem, że powinien on być dostępny tylko w ramach Programu dla Leków Wysoce Specjalistycznych (HSD, ang. <i>The Highly Specialised Drugs Program</i>) ⁸ . Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia RIS w wykazie dla tych populacji opierało się między innymi o aspekty ekonomiczne. Zaznaczono, że opłacalność RYS byłaby akceptowalna, gdyby zostały zminimalizowane jego koszty w porównaniu z NUS.
		Pozytywna	Chorzy w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym SMA (delecja lub mutacja SMA1), z 1-2 kopiami genu SMN2 i brakiem objawów – <u>populacja 2</u>	Zalecenie PBAC opierało się na porównaniu równoważnych skutecznych dawek tj. 5 mg RYS/dobę i NUS 12 mg (5 ml) podawanych co 4 miesiące (3 dawki na rok, z wyłączeniem dawek nasycających NUS), zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami dotyczącymi chorych z SMA typu 1-3. Ekspertsi PBAC podkreślili, że istnieje kliniczna potrzeba doustnego leczenia SMA, zwracając uwagę na krytyczne z punktu widzenia chorych i opiekunów czynniki związane z mniej inwazyjną drogą podawania. Ponadto, RYS ma zalety w zmniejszaniu obciążenia chorych poprzez zwiększanie ich niezależności i redukcję wizyt w specjalistycznych szpitalach, w celu podania leczenia. Ekspertsi podkreślili również, że prawdopodobnie istnieją chorzy, u których dokanałowe podawanie NUS nie jest możliwe ze względu na skoliozę wysokiego stopnia.
		Wniosek wycofany przez sponsora	Chorzy w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym SMA (delecja lub mutacja SMA1), którzy mają 3 kopie genu SMN2 i brak objawów – <u>populacja 3</u>	

⁸ Program HSD zapewnia dostęp do specjalistycznych leków w ramach Programu Świadczeń Farmaceutycznych (PBS) stosowanych w leczeniu chorób przewlekłych, które ze względu na swoje zastosowanie kliniczne i inne szczególne cechy podlegają ograniczeniom w zakresie miejsc, w których mogą być przepisywane i dostarczane. W większości przypadków lekarze muszą przejść specjalne szkolenie lub być powiązani ze specjalistyczną jednostką szpitalną, aby móc przepisywać te leki

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rysdyplam (Evrysdi®)	G-BA 2024	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Chorzy na SMA 5q w wieku <2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu SMN2	Zgodnie z dokumentem G-BA 2024, nie została udowodniona dodatkowa korzyść z zastosowania rysdyplamu w porównaniu z BSC (tj. fizjoterapia czy odpowiednia wentylacja, zapewniające załagodzenie objawów i poprawę jakości życia) lub nusineren w populacji chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z chromosomem 5q (SMA) w wieku <2 miesięcy. W ramach przeprowadzonej analizy nie znaleziono danych potwierdzających istotne korzyści w zakresie redukcji liczby zgonów, poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem czy skuteczności leczenia w ocenianej populacji chorych.
	NICE 2023	Pozytywna warunkowa	Chorzy na SMA 5q w każdym wieku, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i z 1-4 kopiami genu SMN2	<p>NICE rekomenduje finansowanie RYS w ramach kontrolowanego dostępu do technologii medycznej, w ramach którego brytyjski NHS oraz podmiot odpowiedzialny opracowują umowę ograniczoną czasowo, która określa warunki, na jakich chorzy będą mogli korzystać z leczenia finansowanego przez NHS oraz sposób gromadzenia danych w celu wyeliminowania niepewności danych pozyskanych z badań klinicznych lub danych dotyczących efektywności kosztowej.</p> <p>Nadrzędna argumentacja ekspertów NICE dotyczyła następujących aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMA jest rzadką chorobą genetyczną i istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na skuteczne leczenie, które może spowolnić postęp choroby; • dowody kliniczne wskazują, że RYS poprawia funkcje motoryczne w SMA typu 1 do 3. Istnieją pewne dowody sugerujące, że osoby z SMA typu 1, które otrzymują RYS, żyją dłużej. Istnieją również dowody sugerujące, że RYS może być skuteczny u osób z przedobjawowym SMA. Jest prawdopodobne, że RYS przynosi długoterminowe korzyści, jednak nie istnieją żadne dowody potwierdzające te przypuszczenia; • szacunki dotyczące efektywności kosztowej są wyższe niż te, które NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego RYS nie może być zalecany do rutynowego stosowania w ramach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Jednak ze względu na niezaspokojoną potrzebę medyczną na skuteczne leczenie SMA, RYS jest zalecany w ramach umowy o kontrolowanym dostępie, podczas gdy gromadzone w najbliższych latach dane pozwolą na wyeliminowanie istniejących niepewności.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	IQWiG 2023	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Chorzy na SMA 5q w wieku <2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA typu 1 lub przedobjawowego SMA z maksymalnie 3 kopiami genu SMN2 lub z 4 kopiami genu SMN2	W dokumencie nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania RYS w analizowanej populacji chorych. Ocena wskazuje, że nie ma dowodów klinicznych potwierdzających dodatkowe korzyści ze stosowania RYS w porównaniu z BSC (tj. fizjoterapia czy odpowiednia wentylacja, zapewniające załagodzenie objawów i poprawę jakości życia) i nusinersen dla określonych trzech grup chorych (z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA typu 1 lub z przedobjawowym SMA z maksymalnie 3 bądź 4 kopiami genu SMN2). Ocena IGWiG została opracowana na zlecenie G-BA.
Rysdyplam (Evrysdi®)	PHARMAC 2023	Pozytywna	Chorzy na SMA typu I, II lub IIIa ≤18 r.ż., spełniający określone kryteria kwalifikacji do refundacji ⁹	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania RYS opiera się na kilku czynnikach, w tym potencjalnych korzyściach klinicznych wynikających z jego stosowania, potrzebie szerszego dostępu do terapii SMA oraz ekspertyzie klinicznej komisji doradczych ds. zaburzeń rzadkich i neurologicznych. Na decyzję dotyczącą finansowania RYS w populacji chorych na przedobjawowe SMA miały wpływ dowody kliniczne wskazujące, że wczesne leczenie, jeszcze przed wystąpieniem objawów, przynosi najlepsze wyniki kliniczne u chorych. Dodatkowo, RYS może być podawany doustnie, co eliminuje przeszkody w dostępie do leczenia wynikające z miejsca zamieszkania, przekonań kulturowych i chorób współistniejących.
	ZIN 2023	Pozytywna	Chorzy na SMA 5q w wieku ≤25 r.ż., z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i 1 do 4 kopiami genu SMN2	ZIN rekomenduje finansowanie RYS w analizowanej populacji chorych i uzasadnia to następującymi powodami: <ul style="list-style-type: none"> w badaniach klinicznych RYS wykazuje skuteczność w populacji chorych ≤25 r.ż. z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub na przedobjawowe SMA i 1 do 4 kopiami genu SMN2; na podstawie danych z badania RAINBOWFISH, stwierdzono, że profil bezpieczeństwa rysdyplamu u chorych na przedobjawowe SMA wydaje się być zgodny z profilem bezpieczeństwa u chorych na objawowe SMA w wieku niemowlęcym i późniejszym;

⁹ Szczegółowe kryteria refundacyjne zostały zawarte w dokumencie PHARMAC 2023

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> największe korzyści zdrowotne można osiągnąć u najmłodszych chorych. Rozpoczęcie leczenia przed pojawieniem się objawów choroby może przynieść znaczące korzyści zdrowotne. zwrócono uwagę na brak pewności osiągnięcia efektywności długoterminowej, jednak w związku z doustnym stosowaniem, RYS wydaje się być istotnym elementem aktualnie stosowanej praktyki leczniczej.
	ZIN 2022	Negatywna	Chorzy na SMA 5q w wieku <2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z 1 do 4 kopiami genu SMN2	<p>Komitet Doradczy, zaleca, aby RYS był dostępny dla wszystkich chorych na SMA, ale wymaga znacznego obniżenia ceny leku. W dokumencie ZIN 2022, podkreślono znaczenie efektywności kosztowej i potrzeby unikania wypierania innych usług opieki zdrowotnej, które mogłyby zapewnić większe społeczne korzyści zdrowotne. Wskazano również, że chociaż RYS jest uważany za efektywną metodę leczenia SMA, istnieją wątpliwości co do jego długoterminowej skuteczności. Jako warunek pozytywnej rekomendacji, Komitet Doradczy ustalił obniżenie ceny leku o około 93%.</p> <p>Przedłużono istniejące porozumienie dot. RYS jako leku sierociego w celu monitorowania jego stosowania i długotrwałych efektów leczenia.</p>
Rysdyplam (Evrysdi®)	PBAC 2021	Pozytywna warunkowa	Chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia – <u>populacja 1</u>	<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>Warunkiem rekomendacji jest zminimalizowanie kosztu rysdyplamu do poziomu kosztu nusinersenu. Ponadto, eksperci PBAC stwierdzili, że istnieje kliniczna potrzeba doustnego leczenia SMA, zwracając uwagę na ważny czynnik dla chorych i opiekunów, jakim jest mniej inwazyjna droga podania leku. Jak wskazano, zaletą RYS jest zmniejszenie obciążenia chorych związanego z leczeniem pod względem potencjalnego bólu, stresu lub powikłań związanych z procedurą podawania dokanałowego (nakłucie lędźwiowe), a także zminimalizowanie konieczności dojazdów chorych do specjalistycznych szpitali w celu podania leczenia.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		Negatywna	Chorzy na SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia – <u>populacja 2</u>	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. 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, natomiast dowody zgromadzone dla populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. nie wskazały 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.
			Chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. – <u>populacja 3</u>	
	SMC 2022	Pozytywna	Chorzy na SMA 5q w wieku ≥2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu SMN2.	SMC rekomenduje finansowanie rysdyplamu dla wnioskowanej populacji. Na podstawie pełnej oceny rysdyplamu jako leku sierociego komitet rozważył korzyści płynące z jego zastosowania w odniesieniu do modyfikatorów decyzji SMC, które można zastosować w przypadku napotkania wysokich wskaźników efektywności kosztowej. Z racji tego, że RYS jest lekiem sierocym, SMC zaakceptowało większą niepewność aspektów ekonomicznych. Dowody efektywności klinicznej pochodzą z dwóch kluczowych badań <i>FIREFISH</i> i <i>SUNFISH</i> . Możliwości leczenia SMA są ograniczone i mają na celu zwiększenie przeżywalności i poprawę funkcji motorycznych. RYS jest podawany w postaci roztworu doustnego, co jest zaletą dla chorych i lekarzy, ponieważ do podania dooponowego NUS wymagane są nakłucia lędźwiowe.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Stanowi on zatem potencjalną alternatywę dla chorych z powikłaniami związanymi z SMA, dla których ta droga podania nie jest odpowiednia¹⁰.</p> <p>Dowody dla bezpieczeństwa stosowania RYS zostały omówione podczas spotkania chorych i klinicystów (PACE), gdzie rozważano wartość dodaną RYS, jako leku sierociego, w odniesieniu do terapii dostępnych w ramach NHS Scotland. Dzięki swojemu doświadczeniu uczestnicy PACE podkreślili m.in. korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem RYS, w tym zmniejszenie zmęczenia, poprawę zdolności połykania, siły głosu, snu, mobilności i funkcji motorycznych górnej części ciała. Poprawa ta może sprawić, że chorzy będą mniej zależni od rodziny i opiekunów np. w przypadku pomocy w codziennych aktywnościach.</p>
	NICE 2021	Pozytywna warunkowo	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z klinicznym rozpoznaniem SMA 5q typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i z 1-4 kopiami genu SMN2.	<p>NICE rekomenduje finansowanie RYS w ramach kontrolowanego dostępu do technologii medycznej, w ramach której brytyjski NHS oraz podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy opracowują umowę ograniczoną czasowo, która określa warunki, na jakich chorzy będą mogli korzystać z leczenia finansowanego przez NHS oraz sposób gromadzenia danych w celu wyeliminowania niepewności w danych klinicznych lub danych dotyczących efektywności kosztowej.</p> <p>Nadrzędna argumentacja ekspertów NICE dotyczyła następujących aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMA jest rzadką chorobą genetyczną i istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na skuteczne leczenie, które może spowolnić postęp choroby; • dowody kliniczne wskazują, że RYS poprawia funkcje motoryczne w SMA typu 1 do 3. Istnieją pewne dowody sugerujące, że osoby z SMA typu 1, które otrzymują RYS, żyją dłużej. Istnieją również dowody sugerujące, że RYS może być skuteczny u osób z przedobjawowym SMA. Jest prawdopodobne, że RYS przynosi długoterminowe korzyści. • szacunki dotyczące efektywności kosztowej są wyższe niż te, które NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego RYS nie może być zalecany do rutynowego stosowania w ramach

¹⁰ Onasemnogen abeparawek nie został w tym przypadku uznany komparator dla RYS u chorych z SMA typu 1, ponieważ wniosek firmy dotyczący rysdyplamu wpłynął w czasie 6 miesięcy od opublikowania zalecenia dla OA

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Jednak ze względu na niezaspokojoną potrzebę medyczną na skuteczne leczenie SMA, RYS jest zalecany w ramach umowy o kontrolowanym dostępie, podczas gdy gromadzone w najbliższych latach dane pozwolą na wyeliminowanie istniejących niepewności.</p> <p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH rekomenduje finansowanie RYS w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych tylko wtedy, gdy spełnione są określone warunki m.in.</p> <ul style="list-style-type: none"> • opiekę nad chorym sprawuje specjalista z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu SMA; • RYS nie jest jednocześnie stosowany z NUS lub OA. • cena RYS zostanie obniżona. <p>Po 12 miesiącach leczenia chorych należy poddać ocenę pod kątem występowania korzyści klinicznych z leczenia.</p> <p>Uzasadnieniem decyzji ekspertów CADTH były następujące argumenty, pochodzące z badań klinicznych dla RYS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednym z kluczowych wyników badania <i>FIREFISH</i> był odsetek niemowląt, które po 12 miesiącach leczenia były w stanie siedzieć bez podparcia. Po 12 miesiącach 29,3% chorych otrzymujących RYS było w stanie siedzieć bez wsparcia w porównaniu z określonym dla 5% chorych progmem dla naturalnego przebiegu choroby ($p < 0,0001$). U chorych biorących udział w badaniu, którzy otrzymywali RYS, wykazano także poprawę kluczowych parametrów motorycznych i rozwojowych w porównaniu z wcześniej określonymi progami sprawności. Ponadto 85,4% chorych, którzy otrzymali RYS nie wymagało stałej wentylacji w 12. miesiącu w porównaniu z wcześniej zdefiniowanym progmem wynoszącym 42% ($p < 0,0001$); • u chorych biorących udział w badaniu <i>SUNFISH</i>, którzy otrzymywali RYS, zaobserwowano poprawę funkcji motorycznych. Ogółem 38,3% chorych w grupie otrzymującej RYS uznano za odpowiadających na leczenie
	CADTH 2021	Pozytywna warunkowo	Chorzy w wieku 2-7 miesięcy z udokumentowanym genetycznie występowaniem 2 lub 3 kopii genu <i>SMN2</i> lub chorzy niechodzący w wieku od 8 miesięcy do 25 lat z występowaniem 2 lub 3 kopii genu <i>SMN2</i> ¹¹ .	

¹¹ Populacja nie obejmuje chorych wymagających stałej inwazyjnej wentylacji

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>w skali MFM32 (zmiana o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości początkowych) w porównaniu z 23,7% w grupie PLC (OR = 2,35; 95% CI: 1,01; 5,44; p=0,0469). U chorych otrzymujących RYS zaobserwowano również znaczącą poprawę mobilności kończyn górnych w porównaniu z PLC, co stwierdzono na podstawie zmiany wyniku RULM (średnia różnica = 1,59 punktu; 95% CI: 0,55; 2,62; p=0,0028).</p> <p>Wskazano, iż cena RYS nie powinna być wyższa niż cena NUS z powodu niepewności co do względnej efektywności kosztowej u niemowląt.</p> <p>Równocześnie, podkreślono fakt istnienia niezaspokojonej potrzeby leczniczej w SMA. Pomimo tego, że w Kanadzie istnieją 2 inne zatwierdzone produkty lecznicze dla wnioskowanej jednostki chorobowej (Zolgensma® i Spinraza®), istnieje prawdopodobieństwo, że wiele chorych może nie odpowiadać na leczenie, a żadne leczenie nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń neurologicznych, które już wystąpiły w wyniku SMA.</p>
	HAS 2022	Pozytywna	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z rozpoznaniem SMA 5q typu 1, 2 lub 3	<p>Komitet uznaje, że korzyść kliniczna ze stosowania RYS jest znaczna i rekomenduje finansowanie RYS u chorych w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA typu 1, 2 lub 3 oraz niewystarczająca w świetle dostępnych alternatyw, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych leczenia w przypadku chorych z rozpoznaniem SMA typu 4 lub u chorych przed wystąpieniem objawów z maksymalnie 4 kopiami genu SMN2.</p> <p>Komitet umotywował powyższe stanowisko następującymi argumentami:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMA 5q jest poważną chorobą zagrażającą życiu, głównie typu 1 i 2 (w której prawie wszyscy chorzy mają od 1 do 3 kopii genu SMN2), mającą istotny wpływ na jakość życia, co zostało mocno podkreślone przez stowarzyszenia chorych i opiekunów; stosunek korzyści do ryzyka dla RYS jest wysoki w populacji SMA 5q z białeleliczną mutacją genu SMN1 i rozpoznaniem SMA typu 1, 2 oraz 3, perspektywie krótkoterminowej, biorąc pod uwagę skuteczność leczenia w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby i mimo utrzymującej się niepełnosprawności ruchowej i oddechowej chorych; stosunek korzyści do ryzyka nie został oceniony w perspektywie średnio- i długoterminowej ze względu na brak danych.
		Negatywna	Chorzy z rozpoznaniem SMA typu 4 oraz u chorych przed wystąpieniem objawów choroby	
G-BA 2021	Ocena pozytywna z niewymierną	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 1	<p>Biorąc pod uwagę brak przewagi RYS w leczeniu chorych w wieku ≥ 2 miesiące z SMA typu 1 w oparciu o dostępne dane, a jednocześnie</p>	

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		dodatkową korzyścią		spodziewaną przewagę podawania doustnego nad wstrzyknięciem dokanałowym oraz ciężkość choroby, istnieje wskazanie dodatkowej korzyści w porównaniu z NUS, jednakże jej zakres jest niewymierny ze względu na ograniczone dostępne dowody.
		Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 2	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Na podstawie zidentyfikowanych badań nie jest możliwe skorygowane pośrednie porównanie RYS z NUS u chorych z SMA typu 2. Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną RYS, ciężkość choroby i oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z SMA typu 2.
		Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 3, dla których podanie dokanałowe NUS jest rozwiązaniem opcjonalnym	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Biorąc pod uwagę dostępne dowody dotyczące korzyści medycznych wynikających ze stosowania RYS, ciężkość choroby oraz oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące aktualnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla obecnej subpopulacji chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z SMA typu 3.
		Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 3, dla których podanie dokanałowe NUS nie jest rozwiązaniem opcjonalnym	Biorąc pod uwagę korzyści wykazane dla funkcji motorycznych kończyn górnych, istnieje wskazanie na dodatkową korzyść dla RYS w porównaniu z BSC w leczeniu chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z 5q SMA typu 3, dla których dokanałowe podanie NUS nie jest opcją, chociaż zakres tej korzyści jest niekwantyfikowalny ze względu na dużą niepewność w wykorzystanych danych z badania.
		Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Przedobjawowi chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q i 1-3 kopiami genu SMN2	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną RYS, ciężkość choroby i oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla przedobjawowych chorych w wieku 2 miesięcy i starszych, u których występuje 1-3 kopie genu SMN2.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Przedobjawowi chorzy z rozpoznaniem SMA 5q w wieku ≥ 2 miesięcy i z 4 kopiami genu <i>SMN2</i>	<p>Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną RYS, ciężkość choroby i oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla przedobjawowych chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z czterema kopiami genu <i>SMN2</i>.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Evrysdi® w analizowanym wskazaniu.

Zidentyfikowano 1 rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą rysdyplamu w leczeniu 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*.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Rysdyplam (Evrysdi®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2021 [AOTMiT 2021_a]

W 2021 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania rysdyplamu we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”, pod warunkiem ograniczenia populacji do chorych na SMA typu 1, 2 i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu *SMN2*, a także obniżenia rocznych kosztów rysdyplamu, do poziomu kosztów nusinersenu w rocznej terapii podtrzymującej, wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika oraz zintegrowania proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym Programem leczenia SMA nusinersenem. W rekomendacji podkreślono wykazaną skuteczność RYS w leczeniu chorych z SMA typu 1, 2 oraz 3, a także korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej technologii, w tym brak istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy rysdyplamem a nusinersenem.

Od września 2022 r. rysdyplam został objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Szczegółowy opis rekomendacji wydanej przez AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

¹² W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 15.
Charakterystyka rekomendacji finansowej wydanej przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rysydylam	Rekomendacja Prezesa 2021	Pozytywna	<p>Chorzy kwalifikujący się do Programu Lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”</p> <p>Populacja ograniczona zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości: Chorzy na SMA typu 1, 2 i 3 lub osoby przedobjawowe z obecnością do maksimum 3 kopii genu SMN2.</p>	<p>Rekomendacja: Objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi® we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenia rocznych kosztów rysydylamu, do poziomu kosztów nusinersenu w rocznej terapii podtrzymującej; • ograniczenia populacji docelowej do chorych z SMA typu 1, 2 i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu SMN2; • wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika polegającego na zobowiązaniu wnioskodawcę do finansowania terapii wszystkich chorych włączonych do leczenia ponad liczbę chorych przedstawioną przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet; • zintegrowania proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym programem leczenia SMA nusinersenem. <p>Uzasadnienie: Na moment wydania wniosku produkt leczniczy Evrysdi® nie był finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z ChPL 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.</p> <p>W grupie chorych na SMA typu 2 i 3 wykazano istotną przewagę RYS nad BSC w zakresie kluczowych punktów końcowych: poprawa funkcji motorycznych w skali MFM32, zmiany wyniku w skali RULM oraz w skali SMAIS w ocenie opiekunów.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Skuteczność RYS w populacji chorych przedobjawowych przeprowadzono na podstawie trwającego badania RAINBOWFISH. Wykazano, że leczenie skutkuje osiągnięciem kamieni milowych rozwoju u wszystkich chorych. Jako ograniczenie wskazano niewielką populację badaną (5 chorych).</p> <p>W badaniu JEWELFISH wskazano stabilizację w zakresie funkcji motorycznych w skali MFM32 w czasie 12 miesięcy po zastosowaniu RYS u chorych po wcześniejszym leczeniu.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na populacjach chorych z SMA typ 1 oraz typ 2/3 nie wykazała istotnych różnic pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy rysdyplamem a nusinersenem. Profil bezpieczeństwa w podgrupie chorych przedobjawowych oraz uprzednio leczonych również był korzystny, jednakże ze względu na bardzo ograniczone populacje wnioskowanie jest utrudnione.</p> <p>Ograniczenia analiz wynikają także z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, danych porównawczych, a szczególnie danych długoterminowych, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy niż dostępny w ramach badań, horyzont czasowy. Założenia dotyczące ekstrapolacji danych mają znaczny wpływ na uzyskane wyniki, co przy braku danych dla tego okresu obniża ich wiarygodność.</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 możliwym niedoszacowaniem/wzrostem populacji docelowej. W związku z tym wymagane jest pogłębienie warunków instrumentu podziału ryzyka, tak aby wnioskodawca w większym stopniu odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją refundacyjną.</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 2023] 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.

Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach którego finansowane są leki: rysdyplam, nusinersen oraz onasemnogen abeparwówek. Kryteria kwalifikacji do leczenia w niniejszym Programie zostały skonstruowane odrębnie dla każdej technologii medycznej.

Do leczenia nusinersenem w ramach Programu lekowego kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi chorzy z rozpoznaniem SMA 5q potwierdzonego badaniem genetycznym lub chorzy zdiagnozowani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce, obydwie populacje niezależnie od liczby kopii genu *SMN2*.

Z kolei do leczenia onasemnogenem abeparwówekiem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi chorzy w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) z rozpoznaniem SMA 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2* badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce.

Zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego produkt leczniczy Evrysdi® przeznaczony jest do stosowania w leczeniu SMA 5q u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od 1 do 4 kopii

genu *SMN2*. Ograniczenie wiekowe populacji chorych kwalifikujących się do terapii rysdyplamem w ramach obowiązującego Programu lekowego wynika wyłącznie z pierwotnych zapisów ChPL Evrysdi®. Zgodnie z aktualnym brzmieniem wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego, Evrysdi® przeznaczony jest do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Tym samym nie obejmuje już ograniczenia wiekowego populacji.

Mimo, że w Programie lekowym istnieje zapis, iż terapii nie należy traktować jako linii leczenia, kryteria kwalifikacji dla każdego z leków w znacznym zakresie tę liniowość determinują.

W przypadku terapii onasemnogenem abeparwowiekiem wymagane jest, aby chorzy nie stosowali jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach Programu lekowego, ale także leczenia w ramach badań klinicznych, w ramach programów wczesnego dostępu czy innego sposobu finansowania terapii. Terapia nusinersenem nie może być rozpoczęta u chorych leczonych onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego, a w przypadku stosowania onasemnogenu abeparwówek, rysdyplamu lub branaplamu w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub innego sposobu finansowania terapii, konieczne jest zaraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz skuteczności. Leczenie rysdyplamem można wdrożyć u chorych, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem powstałymi w trakcie leczenia nusinersenem.

Uwzględniając powyższe informacje, stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla rysdyplamu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i będącymi refundowanymi obecnie w Polsce opcjami terapeutycznymi są:

- **nusinersen** oraz
- **onasemnogen abeparwówek**.

Onasemnogen abeparwówek będzie jednak komparatorem dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych. Należy przy tym podkreślić, że chorzy z 4 kopiami genu

SMN2 nie będą kandydatami do leczenia OA, co oznacza, że będą definiować subpopulację chorych, u których OA nie będzie komparatorem dla RYS.

Nusinersen będzie stanowił komparator dla RYS w populacji chorych z SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od 1 do 4 kopii genu *SMN2*, a więc w całej populacji, w której można zastosować RYS – wskazanie rejestracyjne oraz zapisy Programu lekowego nie ograniczają stosowania nusinersenu do populacji chorych z określoną liczbą kopii genu *SMN2*.

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 przezroczystego i bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań o pH wynoszącym około 7,2 w dawce 2,4 mg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 16.
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 leczniczego 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 nasycające 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 czasie od 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</p>

	<p>wymagać sedacji. Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) podczas przeprowadzania dooponowego podania produktu leczniczego Spinraza®, szczególnie u młodszych chorych oraz u chorych ze stwierdzoną skoliozą.</p> <p>Przy przygotowaniu i podawaniu produktu leczniczego Spinraza® należy stosować technikę aseptyczną. Należy wyrzucić roztwór, jeżeli nie zostanie on zużyty w czasie 6 godzin od pobrania go do strzykawki.</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><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 Spinraza® 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 chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Spinraza® oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]

5.2. Onasemnogen abeparwovek

Produkt leczniczy Zolgensma® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 18.05.2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited.

Produkt leczniczy Zolgensma® dostępny jest w postaci przejrzystego do lekko nieprzezroczystego oraz bezbarwnego do lekko białego roztworu do infuzji, w którym każdy

mililitr zawiera OA o nominalnym stężeniu 2×10^{13} genomów wektora (vg). Objętość produktu do pobrania z fiolek jest nie mniejsza niż 5,5 ml lub 8,3 ml¹³.

OA to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (SMN, ang. *survival motor neuron*). Jest to niereplikujący rekombinowany wektor oparty na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 (AAV9, ang. *adeno-associated virus serotype 9 based vector*) zawierający cDNA ludzkiego genu SMN kontrolowany hybrydowym promotorem wzmacniacza cytomegalowirusa/promotora beta-aktyny kurczaka.

Produkt leczniczy Zolgensma® oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 17.
Charakterystyka produktu leczniczego Zolgensma®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Kod ATC: M09AX09 (inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego)
Działanie leku	<p>Onasemnogen abeparawoket to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (SMN1) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny choroby. Zapewniając alternatywne źródło do ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych.</p> <p>OA jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN. Wykazano możliwość przedostawania się kapsydu AAV9 przez barierę krew-mózg i transdukowania neuronów ruchowych. Gen SMN1 zawarty w OA jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnej DNA w jądrze komórek transdukowanych i oczekuje się, że będzie stabilnie ulegał długotrwałej ekspresji w komórkach pomiotoczących. Nie jest wiadomo, aby virus AAV9 powodował choroby u ludzi. Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupelniającej się dwuniciowej cząsteczki. Ekspresja transgenu jest aktywowana konstytutywnym promotorem (hybryda wzmacniacza cytomegalowirusa i beta-aktyny kurczaka), co skutkuje ciągłą i utrzymującą się ekspresją białka SMN. Dowody potwierdzające mechanizm działania są poparte wynikami badań nieklinicznych i danymi dotyczącymi biodystrybucji u ludzi.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Zolgensma® jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu chorych z SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

¹³ Całkowita liczba fiolek i ich łączna objętość zawarte w każdym gotowym opakowaniu będą dostosowane do potrzeb dawkowania poszczególnych chorych w zależności od ich masy ciała

Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie należy rozpoczynać i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia chorych z SMA.

Dawkowanie:

Produkt leczniczy Zolgensma® przeznaczony jest wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.

Chorzy otrzymują nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg OA. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała chorego.

Schemat leczenia immunomodulującego

Po podaniu OA wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9. Może to powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi. Aby słumić odpowiedź immunologiczną zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami.

Przed podaniem wlewu	24 godziny przed podaniem OA	Prednizolon* doustnie 1 mg/kg mc. Na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
Po podaniu wlewu	30 dni (wliczając dzień podania OA)	Prednizolon* doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
	Następnie przez 28 dni	Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać. Stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid), np. przez 2 tygodnie dawka 0,5 mg/kg mc. na dobę, a następnie przez 2 tygodnie dawka 0,25 mg/kg mc. na dobę doustnie podawanego prednizolonu.

* Jeśli lekarz zdecyduje się zastosować inny kortykosteroid niż prednizolon, należy wziąć pod uwagę podobne czynniki oraz zastosować podobne postępowanie odnośnie zmniejszania dawki po 30 dniach.

Sposób podawania

OA podaje się w postaci pojedynczej dawki we wlewie dożylnym. Produkt leczniczy Zolgensma® należy podawać przez pompę infuzyjną w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut. Nie należy podawać leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani bolusie.

Zaleca się wprowadzenie drugiego („rezerwowego”) cewnika w razie niedrożności pierwszego cewnika. Po zakończeniu wlewu linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu, przeznaczonym do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Produkt leczniczy Zolgensma® zawiera organizm modyfikowany genetycznie. Z tego względu osoby z fachowego personelu medycznego powinny stosować odpowiednie środki ostrożności (zakładanie rękawiczek ochronnych, okularów ochronnych, fartuchów laboratoryjnych i rękawów) podczas przygotowywania lub podawania produktu leczniczego Zolgensma®.

Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi

Przed podaniem OA należy wykonać wyjściowe badania laboratoryjne obejmujące między innymi badanie przeciwciał AAV9, badanie czynności wątroby, stężenie kreatyniny, morfologię krwi czy stężenie troponiny I.

Ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed infuzją OA chorzy byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (np. nawodnienie i stan odżywienia,

brak zakażenia). W przypadku ostrych lub przewlekłych niepoddających się leczeniu aktywnych zakażeń, leczenie należy odroczyć do czasu ustąpienia zakażenia i stabilizacji stanu klinicznego chorego

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Istniejąca odporność na AAV9

Do procesu tworzenia przeciwciał przeciw AAV9 może dojść po naturalnej ekspozycji. Przeprowadzono kilka badań dotyczących występowania przeciwciał AAV9 w ogólnej populacji, które wskazują na niski odsetek wcześniejszej ekspozycji na AAV9 w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy zbadać w kierunku występowania przeciwciał AAV9 przed podaniem wlewu OA. Ponowne badanie można przeprowadzić, jeśli miano przeciwciał AAV9 wynosiło powyżej 1:50. Dotychczas nie ustalono, czy OA można bezpiecznie i skutecznie podawać w przypadku obecności przeciwciał przeciw AAV9 powyżej 1:50 lub pod jakimi warunkami można podawać w takich przypadkach.

Zaawansowana postać SMA

SMA prowadzi do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia neuronów ruchowych, dlatego korzyści wynikające z leczenia OA chorych z pełnoobjawową postacią choroby zależą od stopnia obciążenia chorobą w czasie leczenia, przy czym wcześniejsze zastosowanie leczenia skutkuje potencjalnie lepszymi korzyściami. Mimo iż u chorych z zaawansowaną pełnoobjawową postacią SMA rozwój dużej motoryki nie będzie taki sam jak u zdrowych rówieśników, mogą oni odnieść korzyści kliniczne z genowej terapii zastępczej, w zależności od stopnia zaawansowania choroby w czasie leczenia.

Lekarz prowadzący leczenie powinien wziąć pod uwagę, że korzyści z leczenia będą znacznie zmniejszone u chorych z ciężkim osłabieniem siły mięśniowej i niewydolnością oddechową, chorych podłączonych na stałe do respiratora oraz tych, którzy nie mają zdolności połykania.

Nie określono profilu stosunku korzyści do ryzyka OA u chorych z zaawansowaną postacią SMA, chorych utrzymywanych przy życiu poprzez stałą wentylację oraz chorych z brakiem zdolności do normalnego rozwoju.

Immunogenność

Po wlewie OA wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9, w tym tworzenie się przeciwciał przeciw kapsydowi AAV9 i odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T, pomimo stosowania schematu leczenia immunomodulującego.

Toksyczne działania na wątrobę

Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym na ogół objawia się zwiększoną aktywnością AIAT i (lub) AspAT. Po zastosowaniu OA, typowo w ciągu 2 miesięcy od podania infuzji i pomimo zastosowania kortykosteroidów przed i po infuzji, zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadków śmiertelnych. Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać dostosowania schematu leczenia immunomodulującego, w tym dłuższego czasu trwania leczenia, zwiększenia dawki lub wydłużenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu.

Dane z małego badania z udziałem dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5-9 lat) wskazują na większą częstość występowania zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT (u 23 z 24 chorych) w porównaniu z częstością występowania zwiększonej aktywności AspAT/AIAT w innych badaniach z udziałem chorych o masie ciała $< 8,5$ kg (u 31 z 99 chorych).

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych z zastosowaniem OA obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi, w niektórych przypadkach spełniające kryteria małopłytkowości. W większości przypadków najmniejsze wartości liczby płytek krwi występowały w pierwszym tygodniu po wlewie.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki, w których liczba płytek krwi $<25 \times 10^9/L$ występowała w ciągu 3 tygodni po podaniu.

Przed podaniem wlewu OA należy sprawdzić liczbę płytek krwi, następnie monitorować ją ściśle w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji, a potem liczbę płytek krwi należy monitorować regularnie, najpierw przynajmniej co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu, do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej.

Dane z małego badania z udziałem dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5-9 lat) wskazują na większą częstość występowania małopłytkowości (u 20 z 24 chorych) w porównaniu z częstością występowania małopłytkowości w innych badaniach z udziałem chorych o masie ciała $<8,5$ kg (u 22 z 99 chorych).

Mikroangiopatia zakrzepowa

Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) po podaniu OA. Przypadki te miały miejsce na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni po infuzji OA. TMA to ostry, zagrażający życiu stan, charakteryzujący się występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi w ciągu pierwszych 2 tygodni po infuzji, a następnie w regularnych odstępach. W przypadku wystąpienia małopłytkowości należy niezwłocznie wykonać dalsze badania, w tym diagnostykę w kierunku niedokrwistości hemolitycznej i zaburzeń czynności nerek. Jeśli u chorych stwierdza się objawy kliniczne, objawy podmiotowe lub wyniki badań laboratoryjnych odpowiadające rozpoznaniu TMA, należy natychmiast skonsultować się ze specjalistą w celu leczenia TMA, stosownie do wskazań klinicznych. Należy poinformować opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach TMA i doradzić im pilne zgłoszenie się po pomoc medyczną, jeśli takie objawy wystąpią.

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie OA obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I. Zwiększenie stężenia troponiny I u niektórych chorych może wskazywać na potencjalne uszkodzenie mięśnia sercowego. W oparciu o te wyniki oraz obserwowane toksyczne działanie na serce u myszy, stężenie troponiny I należy zbadać przed podaniem wlewu OA i monitorować przez co najmniej 3 miesiące po wlewie lub do czasu powrotu tych wartości do normy u chorych z SMA. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację z kardiologiem.

Ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnej ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed infuzją OA chorzy byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia). Leczenia nie należy rozpoczynać w trakcie trwania aktywnych postaci zakażeń, zarówno ostrych zakażeń (np. ostre zakażenia układu oddechowego lub ostre zapalenie wątroby) lub przewlekłych zakażeń niepoddających się leczeniu (np. przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu B) do czasu ustąpienia zakażenia i stabilizacji stanu klinicznego chorego.

Schemat leczenia immunomodulującego może również wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia (np. układu oddechowego), co potencjalnie może prowadzić do cięższego klinicznie przebiegu zakażenia. Chorzy z zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych z udziałem OA. Zaleca się zachowanie wzmożonej czujności podczas zapobiegania, monitorowania i leczenia zakażeń układu oddechowego przed i po infuzji. Zaleca się stosowanie sezonowego leczenia profilaktycznego zapobiegającego zakażeniom wywoływanym przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) i należy upewnić się, że zastosowano takie leczenie. Kalendarz szczepień chorego należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu OA i po jego podaniu.

	<p>Jeśli leczenie kortykosteroidami jest długotrwałe lub następuje zwiększenie dawki, lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę możliwość niedoczynności kory nadnerczy.</p> <p><i>Ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów</i></p> <p>Istnieje teoretyczne ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji DNA wektora AAV z genomem.</p> <p>OA składa się z niereplikującego wektora AAV9, którego DNA utrzymuje się głównie w postaci episomalnej. W przypadku rekombinowanego AAV możliwe są rzadkie przypadki losowej integracji wektora z ludzkim DNA. Znaczenie kliniczne poszczególnych zdarzeń integracyjnych nie jest znane, ale uznaje się, że poszczególne zdarzenia integracyjne mogą potencjalnie zwiększać ryzyko powstawania nowotworów.</p> <p>Jak dotąd nie zgłoszono żadnych przypadków nowotworów złośliwych związanych z leczeniem OA. W przypadku nowotworu należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobierania próbek od chorych do badań.</p> <p><i>Usuwanie z organizmu</i></p> <p>Może wystąpić tymczasowe usuwanie OA, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie chorego następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk podczas bezpośredniego kontaktu z wydaliniami chorego przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu OA; • jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki <p><i>Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek</i></p> <p>Chorzy leczeni produktem leczniczym Zolgensma® nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek do transplantacji.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Program lekowy B.102. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Zolgensma® oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]

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 wskazaniami 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 dichotomiczne (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 Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4 [Higgins 2023].

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 umożliwi 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.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Evrysdi®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 18.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia										
Podetap I – bazy główne												
Populacja¹⁴	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2. Charakterystyka populacji docelowej została szczególnie doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna 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. <table border="1" data-bbox="395 1070 973 1249"> <thead> <tr> <th>Wiek i masa ciała</th> <th>Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 2 miesiące</td> <td>0,15 mg/kg mc.</td> </tr> <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	0,15 mg/kg mc.	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	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka											
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.											
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	1) Nusinersen stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe ¹⁵ . 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) Onasemnogen abeparwówek stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM w dawce zgodnej z ChPL Zolgensma®, gdzie nominalna dawka wynosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg m.c. Lek podaje się w postaci pojedynczej dawki w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut. Brak w przypadku badań jednoramiennych.	Niezgodny z założeniami.										

¹⁴ pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

¹⁵ zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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 wolnego od wentylacji; • ocena funkcji motorycznych; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁶)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz (1): w przypadku badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne. W przypadku badań RWE włączano wyłącznie badania dostępne w publikacji pełnotekstowej.	
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	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.</p> <p>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.</p>	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

¹⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

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

Tabela 19.

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

8. Spis tabel

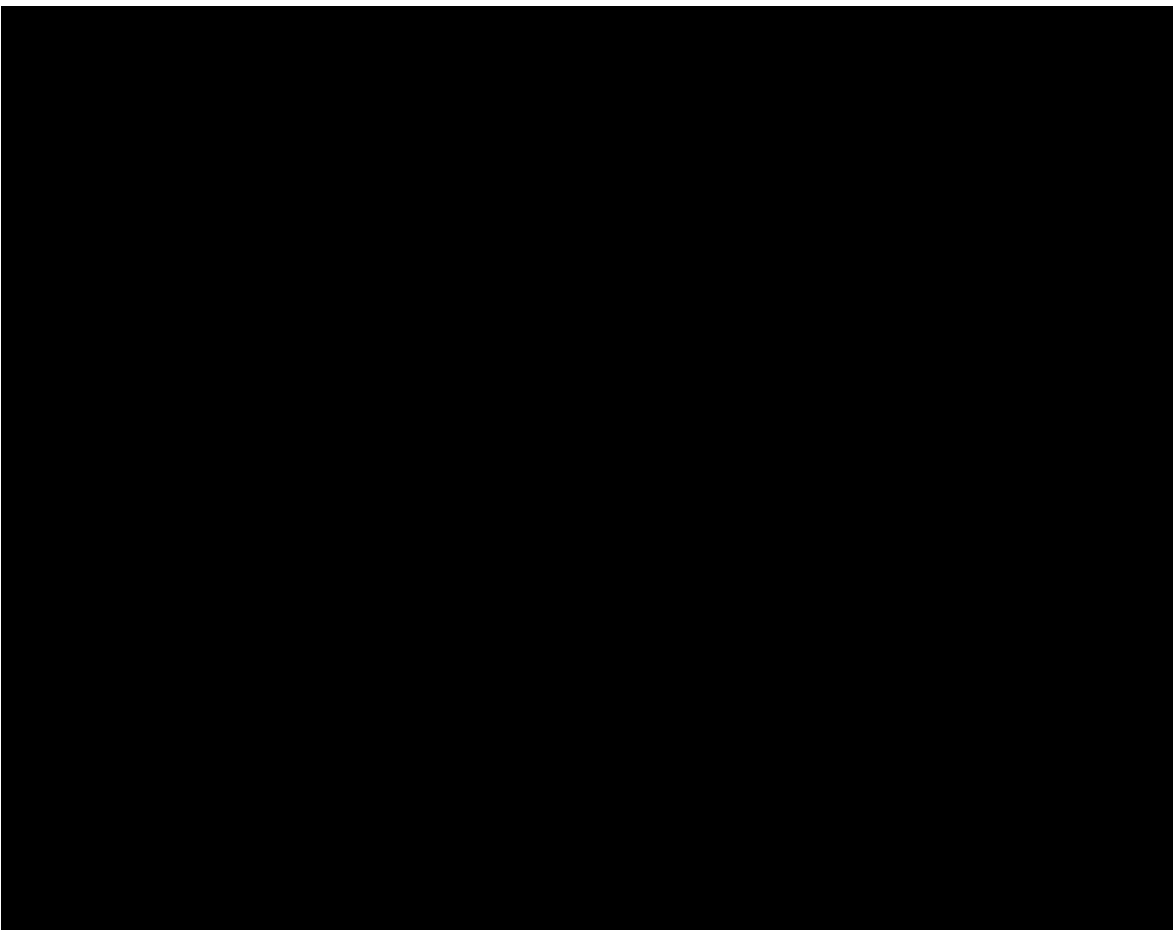
Tabela 1. Klasyfikacja typów SMA	16
Tabela 2. Rozróżnienie typów SMA – przebieg i manifestacja choroby	27
Tabela 3. Osiąganie kamieni milowych a liczba kopii genu <i>SMN2</i>	31
Tabela 4. Skale pomiarowe w SMA	34
Tabela 5. Opis konsensusu ekspertów dotyczącego leczenia chorych na SMA	49
Tabela 6. Przegląd leków stosowanych w Polsce w leczeniu SMA – Program lekowy B.102.FM.....	54
	.56
	.57
	.57
	.58
	.59
	.60
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi®	68
Tabela 14. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji.....	78

Tabela 15. Charakterystyka rekomendacji finansowej wydanej przez AOTMiT	89
Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza®	94
Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego Zolgensma®	96
Tabela 18. Schemat PICOS	104
Tabela 19. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	106

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat genów <i>SMN1</i> i <i>SMN2</i> odpowiedzialnych za produkcję białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych	17
Rysunek 2. Schemat dziedziczenia SMA w przypadku, gdy obydwój rodziców są nosicielami mutacji <i>SMN1</i>	19
Rysunek 3. Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA	23
Rysunek 4. Rejestry SMA w Polsce.....	39
Rysunek 5. Zmiana liczebności populacji chorych leczonych w ramach Programu B.102	41
Rysunek 6. Liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.102 według typu SMA	42
Rysunek 7. Struktura wieku i płci chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.102	43

10. 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
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 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
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
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
Bodzioch 2022	Bodzioch M. Czy liczba kopii genu SMN2 pozwala dokładnie prognozować typ kliniczny SMA? Medycyna Praktyczna, 2022, https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/sma/eksperti/310298, czy-liczba-kopii-genu-smn2-pozwala-dokladnie-prognozowac-typ-kliniczny-sma (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Boutin 2010	Boutin S., Monteilhet V., Veron P. i in., Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors, Hum Gene Ther. 2010, 21(6): 704-12
Burakevych 2017	Burakevych N., Mckinlay C.J., Alsweller 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., Jawla S., Risson, V., PSY27 - SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, BURDEN AND UNMET NEEDS, Value in Health 2018, 21
Chand 2021	Chand D., Mohr F., McMillan H. i in., Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy, J Hepatol. 2021, 74(3):560-566
ChPL Evrysdi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 04.04.2024 r.)
ChPL Spinraza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 24.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Zolgensma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.04.2024 r.)
Coratti 2023	Coratti G., Ricci M., Capasso A. i in. <i>Prevalence of Spinal Muscular Atrophy in the Era of Disease-Modifying Therapies: An Italian Nationwide Survey</i> . <i>Neurology</i> . 2023;100(11):522-528
Dakhoul 2017	Dakhoul S.A., Very severe spinal muscular atrophy (Type 0), <i>Avicenna J Med</i> . 2017, 7(1): 32–33 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5255980/ (data dostępu: 16.10.2023 r.)
Day 2022	Day J., Howell K., Place A. i in., <i>Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy</i> , <i>BMC Pediatr</i> . 2022, 22(1):632
De Vivo 2019	De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, i in., NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. <i>Neuromuscul Disord</i> . 29(11):842-856, 2019
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: 16.10.2023 r.)
EMA 2023	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use, summary of opinion on Evrysdi®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-evrysdi_en.pdf (data dostępu: 05.04.2024 r.)
Engelborghs 2017	Engelborghs S., Niemantsverdriet E., Struyfs H. i in., <i>Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases</i> , <i>Alzheimers Dement</i> 2017, 8: 111-126
Farrar 2013	Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. i in., <i>Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy</i> , <i>J Pediatr</i> . 2013, 162(1):155-9
Farrar 2023	Farrar M.A., Kiernan M.C., Kariyawasam D.S., <i>Presymptomatic spinal muscular atrophy: a cautionary approach to the proposed new terminology</i> , <i>Brain</i> 2023, 146(9):e65-e66
Fernandez 2009	Fernandez E.F., Watterberg K.L. <i>Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant</i> , <i>J Perinatol</i> . 2009, 29 Suppl 2:S44-9
Finkel 2016	Finkel R.S., <i>Natural History of SMA and Impact of Standards of Care on Survival and Motor Function</i> , EMA SMA Workshop 2016
Finkel 2022	Finkel R.S., Benatar M., <i>Pre-symptomatic spinal muscular atrophy: a proposed nosology</i> , <i>Brain</i> 2022, 145(7): 2247-2249
Finkel 2022a	Finkel R.S., Farrar M.A., Vlodavets D. i in. <i>RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA</i> , 2022, poster
Finkel 2024	Finkel R.S., Farrar M.A., Servais L. i in. <i>RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA)</i> , 2024, poster
Fundacja SMA	Fundacja SMA, https://www.fsma.pl/ (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Gierlak-Wójcicka 2018	Gierlak-Wójcicka Z., Burlewicz M., Potulska-Chromik A., Kostera-Pruszczyk A., <i>Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)</i> , 2018, 27(54):11-17
Glascock 2020	Glascock J., Sampson J., Connolly A.M. i in., <i>Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2</i> , <i>J Neuromuscul Dis</i> . 2020; 7(2):97-100

Referencja	Opis bibliograficzny
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
Govoni 2018	Govoni A., Gagliardi D., Comi G.P., Corti S., Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy, Mol Neurobiol. 2018, 55(8): 6307-6318
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/
Gumułka 2023	Gumułka A. <i>Badania przesiewowe noworodków na SMA - ile przypadków w Polsce?</i> https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowe-noworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Hahn 2022	Hahn A., Günther R., Ludolph A. i in., Risdiplam Compassionate Use Program Group. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany, Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1):276. Erratum in: Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1):387
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated July 2023). Cochrane, 2023. https://training.cochrane.org/handbook/current . (data dostępu: 16.10.2023 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 2020	Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A., Spinal muscular atrophy - new therapies, new challenges, Neurol Neurochir Pol. 2020, 54(1): 8-13
Jędrzejowska 2020_a	Jędrzejowska M., Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy, Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease 2020, 10:39-47
Jędrzejowska 2022	Jędrzejowska M., Gos M., Ołtarzewski M., Rdzeniowy zanik mięśni w erze leczenia i badań przesiewowych noworodków, MP 2022, https://www.mp.pl/genetyka/wytyczne/289037,rdzeniowy-zanik-miesni-w-erze-leczenia-i-badan-przesiewowych-noworodkow (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Jędrzejowska 2023	Jędrzejowska M. <i>Leczenie pacjentów z SMA mających 4 lub więcej kopii genu SMN2</i> , Medycyna Praktyczna, 2023, https://www.mp.pl/genetyka/eksperci/327614,leczenie-pacjentow-z-sma-majacych-4-lub-wiecej-kopii-genu-smn2 (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Kaczyńska 2023	Kaczyńska K. <i>Czy kolejne 10-lecie przyniesie tak istotne zmiany w leczeniu SMA jak minione lata? – relacja z konferencji</i> , Fundacja SMA, 2023, https://www.fsma.pl/2023/12/czy-kolejne-10-lecie-przyniesie-tak-istotne-zmiany-w-leczeniu-sma-jak-minione-lata-relacja-z-konferencji/ (data dostępu: 30.10.2023 r.)
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
Kichula 2021	Kichula E.A., Proud C.M., Farrar M.A. i in., Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy, Muscle Nerve. 2021, 64(4): 413-427
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/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 10.10.2023 r.)
Konferencja 2023	Długofalowe doświadczenia w leczeniu pacjentów z rdzeniowy zanikiem mięśni w Polsce: od rejestru po terapie, Centrum Prawa PAP, sierpień 2023

Referencja	Opis bibliograficzny
	https://www.pap.pl/mediaroom/dlugofalowe-doswiadczenia-w-leczeniu-pacjentow-z-rdzeniowym-zanikiem-miesni-w-polsce-od (data dostępu: 27.10.2023 roku)
Kostera-Pruszczyk 2021	Kostera-Pruszczyk A., Napiórkowski Ł., Szymańska K. i in., Spinal muscular atrophy: epidemiology and health burden in children - a Polish national healthcare database perspective before introduction of SMA-specific treatment, <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2021, 55(5):479-484
Kułaga 2020	Kułaga A., Banaszekiewicz K., Rzadkie choroby neuronu ruchowego (inne niż stwardnienie zanikowe boczne), <i>Neurologia po dyplomie</i> 2020, nr 2 https://podyplomie.pl/neurologia/34097,rzadkie-choroby-neuronu-ruchowego-inne-niz-stwardnienie-zanikowe-boczne?page=3 (data dostępu: 16.10.2023 r.)
Kwon 2022	Kwon J., Arya K., Kuntz N. i in., US Expanded Access Program Working Group. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy, <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2022, 9(6):810-818
Liss 2010	Liss J., Bruszczyńska A., Łukaszuk K.. Diagnostyka preimplantacyjna w zapobieganiu chorobom o podłożu genetycznym--diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni (SMA--spinal muscular atrophy), <i>Ginekol Pol.</i> 2010, 81(12):918-21
Lo 2020_ab	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, <i>Value Health</i> 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, <i>Hum Mutat.</i> 2020, 41(12):2073-2077
Lorson 2010	Lorson C.L., Rindt H., Shababi M., Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies, <i>Hum Mol Genet.</i> 2010, 19(R1):R111-8
Lunn 2008	Lunn M.R., Wang C.H., Spinal muscular atrophy, <i>Lancet</i> 2008, 371(9630):2120–33
Łusakowska 2023	Łusakowska A., Wójcik A., Frączek A. I in., A. Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2023, 18(1):230
Łusakowska 2022	Łusakowska A. <i>Leczenie SMA całkowicie odmienia życie pacjentów i ich rodzin</i> , Medical Press, 2022, https://medicalpress.pl/system/pacjent/leczenie-sma-calkowicie-odmienia-ycie-pacjentw-i-ich-rodzin_KzRDddaRJ4/ (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Macheta 2015	Macheta A., Chocholska S., Podhorecka M., Metody genetyczne w diagnostyce hematologicznej, <i>Postepy Hig Med Dosw (online)</i> 2015; 69: 475-487
Majchrzak-Celińska 2020	Majchrzak-Celińska A., Warych A., Szoszkiewicz M., Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne, <i>Farmacja Polska</i> 2020, 79 (1):10-17
Mazurkiewicz-Beldzińska 2019	Mazurkiewicz Beldzińska M., Kiedy liczy się czas – o znaczeniu szybkości działania w neurologii dziecięcej, <i>Gazeta AMG</i> 2019, nr 1
Messina 2020	Messina S., Sframeli M., New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges, <i>Journal of clinical medicine</i> 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, <i>Neurology</i> 2018, 91(20): 923-933
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: 16.10.2023 r.)
MZ 2022	Minister Zdrowia, Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej

Referencja	Opis bibliograficzny
	na lata - 2019-2026, Podstawa prawna: art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm), Warszawa 2022
Nance 2020	Nance J.R., Spinal Muscular Atrophy. Continuum (Minneapolis Minn) 2020; 26(5):1348-1368
NHS 2020	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. Health Policy 2019; 123:140–151
Nikodem 2021	Nikodem D., Cłapa T., Narożna D., Technologia HRM-PCR w diagnostyce medycznej, Postępy Biochemii 2021, 67 (1): 59-63
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku
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, Neuromuscul Disord. 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, Orphanet J Rare Dis. 2021, 16(1): 150
Powell 2024	Powell J. C., Meiling J. B., Cartwright M. S. i in., A case series evaluating patient perceptions after switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy. Muscle & Nerve 2024, 69 (2), 179-184
Prior 2011	Prior T.W., Nagan N., Sugarman E.A. i in., Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing, Genet Med. 2011, 13(7): 686-94
Program Badań Prenatalnych	Program Badań Prenatalnych https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/program-badan-prenatalnych (data dostępu:16.10.2023 r.)
Program lekowy B.102	Program lekowy B.102 „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”
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, BMC Neurol. 2015, 15: 217
Raport 2022	Kotulska-Józwiak K., Kostera-Pruszczyk A., Mazurkiewicz-Bełdzińska M. i in. „Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Leczenie SMA w Polsce. Nowa jakość pacjentów i opiekunów” – RAPORT, Modern Healthcare Institute 2022, 1-43
RPBP 2022	Przedłużenie Rządowego programu badań przesiewowych w Polsce na lata 2023-2026, https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-novorodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026 (data dostępu: 30.10.2023 r.)
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
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, Neurol Sci. 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, Iran J Child Neurol. 2018 Winter; 12(1):105-108.

Referencja	Opis bibliograficzny
SMA Foundation 2020	SMA Foundation, About SMA : Overview https://smafoundation.org/about-sma/ (data dostępu: 16.10.2023 r.)
Sprawozdanie NFZ I pół. 2023	Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r., https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html (data dostępu: 30.01.2024 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, Muscular Dystrophy Association Virtual Conference, 2021
Staunton 2019	Staunton H., Trundell D., Measuring the SMA experience, 2019, https://www.gene.com/stories/measuring-the-sma-experience (data dostępu: 16.10.2023 r.)
Steiner 2019	Steiner L., Diesner S.C., Voitl P., Risk of infection in the first year of life in preterm children: An Austrian observational study, PLoS ONE 2019, 14(12): e0224766
Stelmach 2022	Stelmach M., Już wszystkie noworodki urodzone w Polsce są badane w kierunku SMA, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2022, https://www.termedia.pl/neurologia/Juz-wszystkie-noworodki-urodzone-w-Polsce-sa-badane-w-kierunku-SMA,46405.html (data dostępu: 27.10.2023 r.)
Stelmach 2023	Stelmach M., Eksperti: W Polsce mamy modelowy program leczenia SMA, konferencja „Długofalowe doświadczenia w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w Polsce: od rejestru po terapie” 2023, https://www.termedia.pl/neurologia/Eksperti-W-Polsce-mamy-modelowy-program-leczenia-SMA,52830.html (data dostępu: 27.10.2023 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, Ther Adv Neurol Disord. 2018, 11: 1756286418803246
Strauss 2022	Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. i in., Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial, Nat Med. 2022, 28(7): 1390-1397
Strączyńska 2016	Strączyńska A., Weber-Rajek M., Radziwińska A., Strojek K., Znaczenie diagnostyczne klasyfikacji rozwojowych we wczesnym rozpoznaniu mózgowego porażenia dziecięcego, Journal of Education, Health and Sport 2016, 6(1): 207 2 18
Sulek 2019	Sulek A., Zaremba J., Badania genetyczne w neurologii, Neurologia 2019, Tom 1:312-316
Sutherland 2023	Sutherland CS., Schneider S., Aponte Ribero V. <i>Observational study of the natural history of Types 1–3 spinal muscular atrophy (SMA): An exploration of genotype</i> , Presented at the 15th Congress of the European Paediatric Neurology Society (EPNS), Prague, Czech Republic, 20–24 June 2023
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Szczerba 2018	Szczerba A., Śliwa A., Żarowski M., Jankowska A., Molekularne podłoże i terapia rdzeniowego zaniku mięśni, Child Neurology 2018, 27(55):39-46
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
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, Orphanet J Rare Dis. 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, Child Neurology 2019, 28(56):23-26

Referencja	Opis bibliograficzny
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
Yao 2023	Yao T.C., Chang S.M., Wu C.S., i in., Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study, <i>BMJ</i> 2023
Yeo 2022	Yeo C., Simmons Z., De Vivo D., Darras B., Ethical Perspectives on Treatment Options with Spinal Muscular Atrophy Patients, <i>Ann Neurol.</i> 2022, 91(3):305-316
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2021_a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 145/2021 z dnia 29 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Evrysdi (rysdyplam) we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”, Warszawa 2021
AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group, risdiplam (Evrysdi®), https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/risdiplam-evrysdi/ (data dostępu: 30.10.2023 r.)
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Risdiplam https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661%20Evrysdi%20Recommendation%20Final.pdf (data dostępu: 30.10.2023 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, <i>Neuromuscul Disord.</i> 2018; 28(3):197-207
G-BA 2021	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_TrG_EN.pdf (data dostępu: 30.10.2023 r.)
G-BA 2022	Requirement of Routine Practice Data Collection and Evaluations, Risdiplam, https://www.g-ba.de/downloads/151-1599-3/2022-07-21_Current-version_Risdiplam_2021-AbD-004_Forderung_EN.pdf (data dostępu: 30.10.2023 r.)
G-BA 2024	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_TrG_EN.pdf (data dostępu: 30.10.2023 r.) (data dostępu: 22.03.2024 r.)
HAS 2022	Haute Autorité de Santé, Risdiplam, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/evrysdi_080921_summary_ct19266.pdf (data dostępu: 30.10.2023 r.)
IQWiG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, [A23-93] Risdiplam (spinale Muskelatrophie, < 2 Monate) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, https://www.iqwig.de/download/a23-93_risdiplam_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
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	Risdiplam for treating spinal muscular atrophy https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125 (data dostępu: 30.10.2023 r.)
NICE 2023	Risdiplam for treating spinal muscular atrophy, https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125 (data dostępu: 22.03.2024 r.)
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes march 2021, PBAC MEETING, 2021

Referencja	Opis bibliograficzny
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Risdiplam, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/risdiplam-psd-03-2023.pdf (data dostępu: 30.10.2023 r.)
PHARMAC 2023	PHARMAC, Te Pataka Whaioranga, Risdiplam, https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/make-an-application/special-access-medicines/risdiplam (data dostępu: 22.03.2024 r.)
RET-AME 2022	Pitarch Castellano I., Cabrera-Serrano M., Calvo Medina R. i in. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AMEconsensus). <i>Neurologia</i> . 2022; 37:216—228.
SMC 2022	The Scottish Medicines Consortium (SMC), Risdiplam, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6976/risdiplam-evrysdi-final-jan-2022-amended-040722-for-website.pdf (data dostępu: 30.10.2023 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
ZIN 2022	Zorginstituut Nederland, ACP-advies over risdiplam (Evrysdi) bij 5q SMA, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-risdiplam-evrysdi-bij-sma (data dostępu: 22.03.2024 r.)
ZIN 2023	Zorginstituut Nederland, Advies - Uitbreiding vergoedingsvoorwaarden risdiplam (Evrysdi®), https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/23/advies-uitbreiding-vergoedingsvoorwaarden-risdiplam-evrysdi (data dostępu: 22.03.2024 r.)