

Produkt leczniczy **Zolgensma**[®]
(onasemnogen abeparwówek)
w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni
(ang. *spinal muscular atrophy*, SMA)
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana
a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, 31 stycznia 2024 r.

© Copyright by Institut Arcana a CERTARA Company

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
Streszczenie.....	7
1. Cel i metodyka	10
2. Problem zdrowotny	11
2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)	11
2.2. Definiowanie problemu zdrowotnego	13
2.3. Etiologia i patogenezę	14
2.4. Rozpoznanie	15
2.4.1. Diagnostyka prenatalna	17
2.4.2. Testowanie diagnostyczne	18
2.4.3. Badania przesiewowe.....	18
2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania i rokowanie	21
2.5.1. Monitorowanie postępów choroby	26
2.6. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą.....	30
2.6.1. Dane epidemiologiczne dla Polski	30
2.6.2. Dane epidemiologiczne dla innych krajów.....	32
2.6.3. Wielkość populacji docelowej	37
2.6.4. Jakość życia, obciążenie chorobą oraz niezaspokojone potrzeby medyczna	38
2.7. Aktualne postępowanie medyczne	47
2.7.1. Przegląd wytycznych klinicznych	50
2.7.1.1. Praktyka kliniczna w Polsce.....	50
2.7.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne.....	55
3. Interwencja	60
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	60
3.2. Mechanizm działania [2]	62
3.3. Wskazanie do stosowania na podstawie ChPL [2]	63
3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania [2].....	63
3.5. Przeciwwskazania [2]	67
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [2].....	67
3.7. Działania niepożądane [2]	70
3.8. Monitorowanie stosowanych technologii.....	72
3.9. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek).....	72
4. Komparator	76
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	76
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	78
5. Efekty zdrowotne	85
6. Rodzaj i jakość dowodów	90

7.	Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej.....	91
7.1.	Analiza kliniczna	91
7.2.	Analiza ekonomiczna.....	91
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	92
8.	PICOS – Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego.....	93
9.	Załączniki.....	95
9.1.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	95
9.2.	Leki dostępne w programie lekowym B.102.FM.....	97
9.3.	Skale określające stan funkcji ruchowych i motorycznych pacjenta	99
9.4.	Efekty zdrowotne wg RET-AME 2022 [109].....	103
9.5.	Leczenie objawowe oraz zapobiegawcze SMA.....	104
10.	Piśmiennictwo.....	105
11.	Spis tabel.....	111
12.	Spis wykresów i rysunków	113

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Poland Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	Aktualizacji analizy	Styczeń 2024 r.

[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	<ul style="list-style-type: none">Opis problemu zdrowotnegoJakość życia oraz obciążenie chorobąAktualne postępowanie medycznePrzegląd wytycznych klinicznychOpracowanie dokumentu
[REDAKTOWANO]	<ul style="list-style-type: none">Przegląd badań epidemiologicznych
[REDAKTOWANO]	<ul style="list-style-type: none">Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacjiCharakterystyka interwencji i komparatoraUzasadnienie wyboru komparatoraOpracowanie schematu PICO(S)Opracowanie dokumentuKoncepcja analizy i nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANO]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejKontrola merytoryczna

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BSID-III	Skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3 (ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3rd Edition</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CHOP-INTEND	Skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. <i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HFMSE	Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i>)
HINE	Skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
MID	Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimal clinically important difference</i>)
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NUS	Nusinersen
ON-A	Onasemnogen abeparwovek
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RYS	Rysdyplam
RUML	Test modułu kończyny górnej (ang. <i>The Revised Upper Limb Module</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>)
r.ż.	Rok życia

SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>spinal muscular atrophy</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMN (białko)	Białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. <i>survival motor neuron</i>)
SMN (gen)	Gen kodujący białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN1	Kopia telomerowa genu SMN
SMN2	Kopia centromerowa genu SMN
UE	Unia Europejskiej
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o kontynuowanie refundacji (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) w terapii pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA), zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 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 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” dołączonego do referencji w formie pliku PDF [9].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zolgensma® [2], onasemnogen abeparwówek jest wskazany do stosowania w leczeniu: pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Zolgensma® [2]. Zawężenie względem wieku pacjenta w momencie podania leku (tj. pacjenci do 6 miesiąca życia w momencie podania leku) jest podyktowane aktualną praktyką oraz potwierdza obecność SMA typu 1 w przypadku pacjentów objawowych.

Interwencja

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Zolgensma® (substancja czynna: onasemnogen abeparwówek, ON-A) podawany drogą infuzji dożylną u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni [2]. Lek stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków stosowanych w SMA (nusinersen, rysdyplam), które należy przyjmować stale. Niewątpliwą zaletą ocenianej terapii jest szybkie rozpoczęcie działania. Zolgensma® znacznie podnosi poziom białka SMN w ciągu kilkudziesięciu godzin od podania – tak bardzo, że poziom tego białka jest porównywalny z poziomem u osoby zdrowej [89].

Zawarta substancja czynna – onasemnogen abeparwówek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, SMN). Mechanizm działania polega na zastąpieniu uszkodzonego genu SMN1, jego sprawnie działającą kopią. Lek jest wprowadzany do organizmu za pośrednictwem nośnika – nieszkodliwego dla ludzi wirusa AAV9. W ten sposób powstaje w pełni funkcjonalne białko SMN1, którego brak jest przyczyną występowania SMA.

Ze względu na to, że SMA uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 19 czerwca 2015 r. lek Zolgensma® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [2]. Terapia onasemnogenem abeparwówek jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” od września 2022 roku. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata [4].

Wszystkie aktualnie obowiązujące zagraniczne agencje HTA (CADTH, NICE, SMC, ZIN, PBAC, HAS oraz G-BA) pozytywnie odniosły się do finansowania ze środków publicznych terapii genowej ON-A w leczeniu SMA.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Sytuacja epidemiologiczna w Polsce

Rdzeniowy zanik mięśni związany z mutacjami genu SMN1 (SMA5q) jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną jako cecha autosomalna recesywna. Jest to ciężka i postępująca choroba, doprowadzająca w większości przypadków do unieruchomienia i niewydolności oddechowej.

SMA zaliczane jest do chorób rzadkich z częstością występowania około 1 na 7,4 tys. urodzeń. Sukcesywne wprowadzenie w 2021 i 2022 roku na terenie całej Polski badań przesiewowych noworodków pozwoliło na ustalenie częstości SMA w kraju na podobnym poziomie [46]. Obecnie w Polsce na SMA choruje ok. 1 200 osób [46].

Od lutego 2021 roku Ministerstwo Zdrowia finansuje przesiewowe badania genetyczne w kierunku SMA w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce. Od kwietnia 2022 roku przesiewem są już objęte wszystkie województwa w kraju i wszystkie noworodki urodzone na terenie Polski, których rodzice wyrazili zgodę na wykonanie badań molekularnych w ramach badań przesiewowych, są badane pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni. Diagnozowanych jest ponad 99% noworodków. Do tej pory przebadano 654 tys. noworodków, a u 91 potwierdzono chorobę [94, 104]. Biorąc pod uwagę najnowsze wyniki Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce zapadalność na SMA wyznaczona na ich podstawie wynosi **13,91 na 100 000 żywych urodzeń** [8]. Wg danych NFZ w okresie 01-10.2023 roku 37 pacjentów poniżej pierwszego roku życia było leczonych w ramach programu lekowego B.102.FM [118].

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Rdzeniowy zanik mięśni to neurodegeneracyjna choroba, w której w dalszym ciągu obserwowana jest niezaspokojona potrzeba medyczna. Choroba ta charakteryzuje się dużą heterogenicznością, a przebieg choroby oraz rokowanie różnią się z zależności od typu SMA.

Pomimo sukcesów terapii, rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni ma ogromny wpływ na życie i niezależność pacjentów [46]. SMA jest chorobą upośledzającą sprawność fizyczną, prowadzącą do niewydolności oddechowej i zagrażającą życiu chorego [42, 91, 92]. Postępujące osłabienie mięśni w sposób znaczący wpływa na życie zarówno chorych, jak i ich opiekunów, stanowiąc znaczne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem wykazały silne pogorszenie jakości życia chorych oraz opiekunów chorych na SMA typu 1, 2 i 3 w stosunku do populacji ogólnej [93].

Chorzy na SMA borykają się z ograniczeniami wynikającymi zarówno z charakteru i przebiegu choroby, jak również z problemów związanych z potrzebą korzystania z wielodyscyplinarnej opieki zdrowotnej. Wszystkie te ograniczenia oddziałują negatywnie na ich jakość życia [83].

Szczególnie ciężką odmianą jest SMA typu 1, która dotyka niemowlęta niedługo po urodzeniu i ma bardzo niekorzystne rokowanie. Choć pacjenci z SMA1 stanowią pomiędzy 20-30% leczonej populacji w programie lekowym (w zależności od roku analizy), ich leczenie pochłania prawie 60% całkowitych kosztów [46].

Biorąc pod uwagę korzyści wynikające z jak najszybszego wdrożenia leczenia SMA oraz ryzyko postępu choroby w przypadku zwłoki w rozpoczęciu terapii [99], zasadnym zatem jest utrzymanie refundacji w Polsce ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji. W przypadku kontynuacji refundacji produktem leczniczym Zolgensma® najmłodszy chorzy w dalszym ciągu będą mieli dostęp do skutecznej opcji leczenia przyczynowego, której wygoda jednorazowego podania może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych i ich rodzin.

Aktualna polska praktyka kliniczna

Postępowaniem stanowiącym aktualną praktyką kliniczną leczenia SMA w Polsce jest zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby: przewlekłej dokanałowej terapii nusinersenem (NUS), przewlekłej doustnej terapii rysdyplamem (RYS) oraz terapii genowej onasemnogenem abeparwówek podawanej jednorazowo dożylnie (ON-A) [46]. Wszystkie trzy zarejestrowane w UE terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [9].

Komparator

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [36, 37] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [3].

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego w Polsce, opinii ekspertów klinicznych (raport SMA z 2022 r.) wynika, że komparatorem dla terapii genowej Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) we wnioskowanej populacji docelowej (spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM) jest nusinersen (Spinraza®) oraz rysdyplam (Evrysdi®).

Powyższy wybór nusinersenu oraz rysdyplamu jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [36, 37], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów).

Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w terapii SMA (rozdział 2.5.1), wytyczne metodologiczne EMA zawarte w dokumencie „*Guideline on clinical trials in small populations*” [38], raport z 2022 r. dot. efektów leczenia SMA w Polsce, a także zapisy w zakresie monitorowania ocenianą interwencją obecne w istniejącym programie lekowym B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [9] oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [96].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny przeżycia (czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez konieczności stałej wentylacji mechanicznej), postępu choroby (w zakresie oceny funkcji motorycznych: CHOP-INTEND, Bayley, HINE, osiągnięcie kamieni milowych rozwoju wg WHO oraz statusu oddechowego, odżywiania i rozwoju), jakości życia oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

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. W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną w ramach analizy ekonomicznej:

Analiza ekonomiczna:

- Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR),
- Różnica w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (lata),
- Różnica kosztów (PLN).

Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”;
- Koszt inkrementalny.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, do analizy zostaną włączone próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie wspólnego punktu wyjścia dla poszczególnych analiz technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym, w związku z oceną zasadności kontynuowania finansowania (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) ze środków publicznych produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) w terapii pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna kryteriami włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” dołączonego do referencji w formie pliku PDF [9].

Populację docelową stanowią zatem pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 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 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku. Szczegółową definicję populacji docelowej przyjęto zgodnie zapisami programu B.102.FM.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zolgensma® [2], onasemnogen abeparwówek jest wskazany do stosowania w leczeniu: (1) pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub (2) pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2. Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Zolgensma® [2]. Zawężenie względem wieku pacjenta w momencie podania leku (tj. pacjenci do 6 miesiąca życia w momencie podania leku) jest podyktowane aktualną praktyką oraz potwierdza obecność SMA typu 1 w przypadku pacjentów objawowych.

Ze względu na to, że SMA uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 19 czerwca 2015 r. lek Zolgensma® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [2].

Terapia onasemnogenem abeparwówek jest finansowana ze środków płatnika publicznego w leczeniu pacjentów z SMA w ramach wskazanego powyżej programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” od września 2022 roku. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: lek dostępny bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.102.FM [9].

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych – HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najbardziej aktualnych w Polsce i na świecie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia SMA, jak również analizę rekomendacji refundacyjnych, dotyczących ocenianej technologii medycznej, wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [9]. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem programu lekowego B.102.FM.

Populację docelową stanowią pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z białeliczną 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 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” wskazanymi poniżej [9].

Do leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach programu lekowego B.102.FM włączani są pacjenci **spełniający następujące kryteria kwalifikacji** [9]:

1. pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z białeliczną 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;
2. wiek do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku;
3. zachowana zdolność połykania w ocenie lekarza kwalifikującego;
4. ocena w skali CHOP – INTEND powyżej 12 punktów w momencie podania leku;
5. posiadanie aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych;
6. brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym:
 - a) brak wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach niniejszego programu lekowego;
 - b) brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach badań klinicznych;
 - c) brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach programów wczesnego dostępu;
 - d) brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach innego sposobu finansowania terapii;
7. świadoma zgoda rodziców lub opiekunów prawnych pacjenta na warunki programu lekowego oraz harmonogram wizyt.

Wszystkie ww. kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto, zgodnie z programem lekowym pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia SMA z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek i otrzymali leczenie z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek, przez wzgląd na brak dowodów naukowych przedstawianych w ramach procesów refundacyjnych w Polsce, nie mogą być włączeni do leczenia SMA z wykorzystaniem nusinersenu lub rysdyplamu finansowanego w ramach niniejszego programu lekowego.

Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu lekowego są następujące:

1. tracheostomia i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej inwazyjnej lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji średnio ≥ 16 godzin dziennie przez 7 dni przed kwalifikacją do programu;
2. niewydolność oddechowa od urodzenia;
3. masa ciała mniejsza niż 2,6 kg lub większa niż 13,5 kg;
4. zaburzenia połykania wymagające karmienia z zastosowaniem sondy dożołądkowej lub gastrostomii odżywczej;
5. znana aktywna infekcja uniemożliwiająca zastosowanie terapii;
6. choroby współistniejące uniemożliwiające podanie leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego;
7. nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze leku, znana alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze;
8. miano przeciwciał przeciwko adenowirusowi o serotypie 9 (AAV9) $> 1:50$ określone w teście ELISA - wynik uzyskany nie więcej niż 30 dni przed podaniem leku;
9. klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne (gamma-glutamylotranspeptydaza [GGTP], ALAT i AspAT $> 2 \times$ GGN, bilirubina $\geq 2,0$ mg/dl, kreatynina $\geq 1,0$ mg/dl, hemoglobina [Hgb] < 8 lub > 18 g/dl; białe krwinki [WBC] $> 20\ 000$ na mm^3), PLT poniżej 50 tys. w mm^3 przed genową terapią zastępczą;
10. inne wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Szczegółowy opis istniejącego programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” dołączono do referencji w formie pliku PDF [9].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zolgensma® [2], onasemnogen abeparwówek jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Zolgensma® [2]. Zawężenie względem wieku pacjenta w momencie podania leku (tj. pacjenci do 6 miesiąca życia w momencie podania leku) jest podyktowane aktualną praktyką oraz potwierdza obecność SMA typu 1 w przypadku pacjentów objawowych.

Zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [9] są dostępne od lipca 2023 r. i obejmują refundację 3 leków: nusinersen (od stycznia 2019 r.) oraz rysdyplam i onasemnogen abeparwówek (od września 2022 r.).

Eksperti kliniczni w raporcie z 2022 r. przedstawiającym efekty leczenia SMA w Polsce [46] podkreślają, że uruchomiony dla polskich pacjentów z SMA program lekowy **przyczynił się do zbudowania nowoczesnego systemu opieki w Polsce** dedykowanego tej grupie chorych. Profesor Anna Kostera-Pruszczyk zaznacza, że:

- „Rozwiązania programu leczenia SMA w Polsce stawiają nas w światowej czołówce leczenia SMA. Dzięki terapii stosowanej w Polsce od 2019 roku obserwujemy znakomite wyniki u naszych pacjentów w pełnym przekroju wieku (...). Nie tylko powstrzymany zostaje postęp choroby, obserwujemy również poprawę wielu funkcji ruchowych, tym większą im dłużej prowadzone jest leczenie” [46].

Z kolei prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak dodaje: „Uczestniczymy w czymś, co odmieniło perspektywę myślenia o chorobie SMA, wcześniej nieuchronnie śmiertelnej, dzisiaj chorobie przewlekłej” [46].

Skuteczność leczenia rdzeniowego zaniku mięśni oraz satysfakcja pacjentów objętych programem lekowym sytuują Polskę w gronie kilku państw mających najskuteczniejszy system opieki nad chorymi z SMA.

2.2. Definiowanie problemu zdrowotnego

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, postępującą chorobą układu nerwowego, prowadzącą do przedwczesnego obumierania komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Klinicznie manifestuje się postępującym osłabieniem i zanikiem mięśni [11, 46]. Choroba jest wynikiem delekcji lub mutacji w genie SMN1 [46]. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych.

W zależności od wieku wystąpienia objawów i przebiegu choroby, przed erą leczenia wyodrębniano 5 typów choroby, począwszy od typu 0, widocznego już od urodzenia (typ 0) i objawiającego się nasiloną wiotkością, osłabieniem mięśni i niewydolnością oddechową, skończywszy na łagodnym typie 4 o niewielkiej manifestacji klinicznej, rozpoczynającym się dopiero w życiu dorosłym [46]. W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [7, 10, 11]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Rdzeniowy zanik mięśni
Kod ICD-10	<p>G12 Rdzeniowy zanik mięśni i zespoły pokrewne</p> <p>G12.0 <i>Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdniga-Hoffmana]</i></p> <p><i>Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postępujące porażenie opuszkowe dziecięce [Fazio-Londego] ▪ Rdzeniowy zanik mięśni: <ul style="list-style-type: none"> • postać dorosłych • postać dziecięca, typ II • dystalny • postać młodzieńcza, typ III [Kugelberga-Welander] • postać łopatkowo-strzałkowa
Zaburzenie – G12	SMA ang. <i>Spinal muscular atrophy</i> Rdzeniowy zanik mięśni 5q
Podtyp zaburzenia – G12.0	Rdzeniowy zanik mięśni typu 1 SMA1 SMA typu 1 SMA typu I Dziecięcy rdzeniowy zanik mięśni SMA-I Choroba Werdniga i Hoffmana
Synonimy	Przewlekły dziecięcy rdzeniowy zanik mięśni Przewlekły rdzeniowy zanik mięśni SMA typu 2 Pośredni rdzeniowy zanik mięśni SMA2 SMA-II SMA typu II SMA-III SMA3 SMA typu III SMA typu 3

Parametr	Wartość
	Młodzieńczy rdzeniowy zanik mięśni Choroba Kugelberga i Welandera
Definicja	Jest to choroba neurodegeneracyjna, uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny.

Ze względu na występowanie objawów wyróżnia się pacjentów:

- objawowych,
- przedobjawowych, u których przeprowadzone badanie genetyczne potwierdziło obecność choroby, ale nie są jeszcze widoczne jej objawy [43].

2.3. Etiologia i patogeneza

Rdzeniowy zanik mięśni jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, postępującą chorobą układu nerwowego. Schorzenia SMA charakteryzują się zwyrodnieniem komórek rogów przednich rdzenia kręgowego i jąder motorycznych w dolnym pniu mózgu, co skutkuje postępującym osłabieniem i zanikiem mięśni [11, 41].

Dziedziczenie SMA związanego z chromosomem 5q jest autosomalne recesywne. Różne formy 5q-SMA są spowodowane biallelicznymi delecjami lub mutacjami w genie SMN1 na chromosomie 5q13.2. Najczęstszą mutacją SMN1 jest delecja eksonu 7. Około 94% pacjentów z klinicznie typowym SMA ma homozygotyczne delecje eksonu 7 [41].

Przyczyną rdzeniowego zaniku mięśni jest niedobór surwiwiny (białka SMN, ang. *Survival Motor Neuron*) spowodowany mutacją w genie warunkującym przeżycie motoneuronów (SMN). Surwiwina kodowana jest przez dwie kopie genu SMN: SMN1 i SMN2. Kopia centromerowa genu (SMN2) ma prawie identyczną sekwencję, co kopia telomerowa (SMN1) [12]. SMN2 różni się występowaniem substytucji cytozyna - tymina (C-T) w pozycji 6 w eksonie 7, która prowadzi do alternatywnego splicingu i wykluczenia eksonu 7. Skutkiem tego w translacji transkryptu SMN2 powstaje niestabilne i częściowo niefunkcjonalne białko SMN Δ 7 [12]. Gen SMN2 wytwarza głównie (~90%) niefunkcjonalne białko i niewielką ilość (~10%) funkcjonalnego białka SMN [42]. Białko SMN kodowane przez centromerową kopię genu SMN, czyli gen SMN2, wskutek niewielkiej zmiany w sekwencji genu, jest jednak w większości niefunkcjonalne. Ilość prawidłowego białka pochodzącego z genu SMN2 jest różna u różnych pacjentów, gdyż sam gen SMN2 może być zwielokrotniony. Liczba kopii SMN2 jest ważnym modyfikatorem fenotypu w SMA - większa liczba kopii genu SMN2 wiąże się zazwyczaj z późniejszym początkiem i wolniejszym postępem objawów SMA [46].

Więcej kopii genu SMN2 = łagodniejszy fenotyp choroby

SMN2 różni się od SMN1 tylko nieznacznie, co daje szansę, by modyfikując działanie genu SMN2, zwiększyć produkcję białka SMN. Ten mechanizm działania, polegający na włączeniu eksonu 7 do transkryptu matrycowego RNA (mRNA) SMN2, a także dostarczeniu genu SMN1, jest celem terapii stosowanej w leczeniu SMA [12, 45].

Dziedziczenie

W prawie wszystkich przypadkach niedobór białka SMN1 jest następstwem mutacji występujących w obu kopiach genu (po jednej kopii genu od każdego biologicznego rodzica), dlatego SMA jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że SMA rozwinię się tylko wtedy, gdy w obu kopiach genu SMN1 będą obecne mutacje chorobowe. Dzieci, które odziedziczyły tylko jedną zmutowaną kopię SMN1 (wraz z jedną zdrową kopią genu), są nosicielami choroby; same nie zachorują, ale mogą przekazać chorobotwórczą mutację swoim dzieciom [50].

Jeżeli dwie osoby, które są nosicielami wadliwego genu SMN1, poczęły dziecko:

- prawdopodobieństwo, że dziecko odziedziczy oba zmutowane geny i rozwine się SMA wynosi 1 do 4 (25%),
- prawdopodobieństwo, że jakiegokolwiek potomstwo odziedziczy tylko jedną zmutowaną kopię, co oznacza, że będzie nosicielem tak jak jego rodzice, ale nie będzie chore na SMA, wynosi 1 do 2 (50%),
- prawdopodobieństwo, że dziecko odziedziczy dwie zdrowe kopie genu i nie będzie chore na SMA, ani nie będzie nosicielem wadliwego genu, wynosi 1 do 4 (25%) [50].

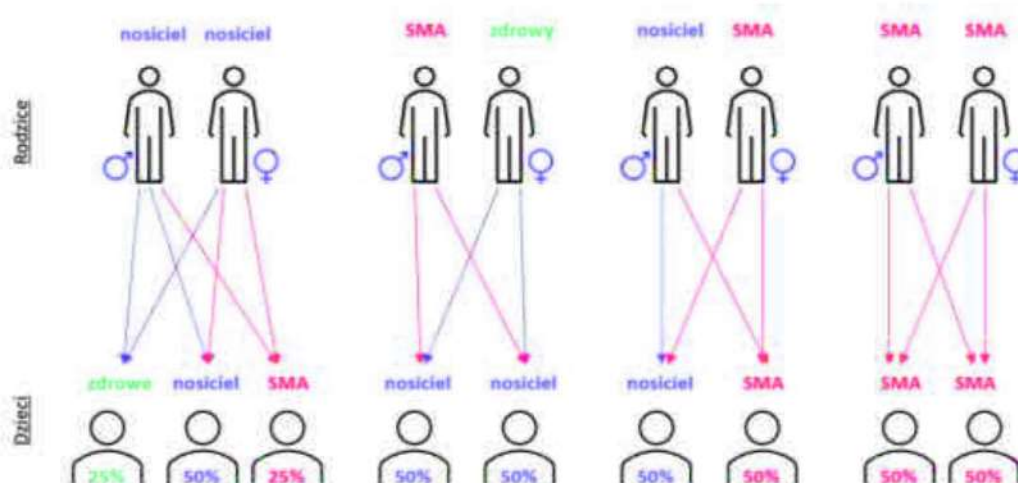
Jeśli osoba chora na SMA zdecyduje się na posiadanie biologicznych dzieci, ma gwarancję przekazania jednej zmutowanej kopii genu SMN1. W związku z tym, jeśli osoba chora na SMA ma biologiczne dzieci z osobą, która nie jest nosicielem, wówczas wszystkie jej dzieci będą nosicielami, ponieważ odziedziczą jedną zmutowaną kopię SMN1 od pacjenta z SMA i jedną zdrową kopię od pacjenta niebędącego nosicielem [50].

Z kolei w przypadku, gdy osoba chora na SMA poczne dziecko z osobą, która jest nosicielką tej choroby, następuje:

- prawdopodobieństwo, że dziecko odziedziczy tylko jedną zmutowaną kopię SMN1 i będzie nosicielem wynosi 1 do 2 (50%),
- prawdopodobieństwo, że dziecko odziedziczy dwie zmutowane kopie genu i zachoruje na SMA, wynosi 1 do 2 (50%) [50].

Jeśli dwie osoby chore na SMA poczęły wspólnie dziecko, ich potomstwo odziedziczy dwie zmutowane kopie genu SMN1 i również będzie chore na SMA [50].

Rysunek 1. Dziedziczenie rdzeniowego zaniku mięśni (opracowane na podstawie: Wexler 2023 [50] oraz [51])



SMA jest niezależne od płci – chorują na nią w jednakowym stopniu osoby płci męskiej i żeńskiej. Możliwe jest wykonanie badań na nosicielstwo, jak również badań w kierunku SMA u płodu na wczesnym etapie ciąży [51].

W około 2% przypadków SMA mutacje w genie SMN1 pojawiają się *de novo*, co oznacza, że powstają spontanicznie, a nie są dziedziczone od rodzica [50].

2.4. Rozpoznanie

Częstość występowania rdzeniowego zaniku mięśni to około 1 na 7,4 tys. urodzeń. Szacuje się, że obecnie w Polsce na SMA choruje około 1,2 tys. osób [12, 46].

Przy podejrzeniu występowania SMA u dziecka niezwykle ważne jest zebranie dokładnego wywiadu lekarskiego u opiekunów oraz przeprowadzenie badania neurologicznego [49].

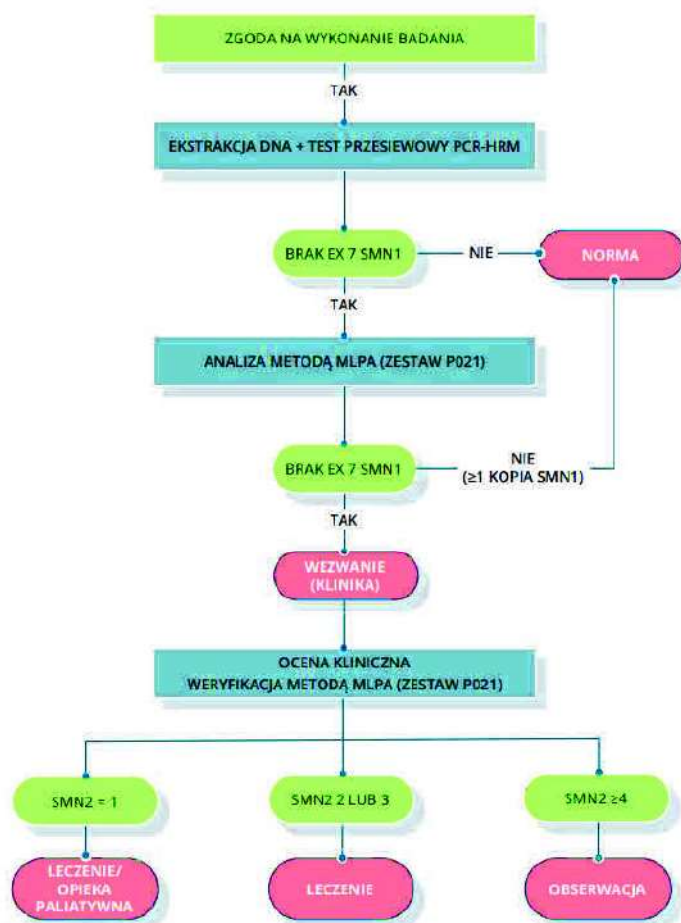
Preferowaną metodą diagnozowania SMA jest molekularna analiza genomu. Każdy noworodek z osłabieniem lub hipotonią powinien zostać poddany wczesnej ocenie ze względu na skuteczność badań molekularnych i wysoką częstotliwość występowania SMA u hipotonicznego lub "wiotkiego" niemowlęcia [78].

Dostępne badania diagnostyczne w SMA [79]:

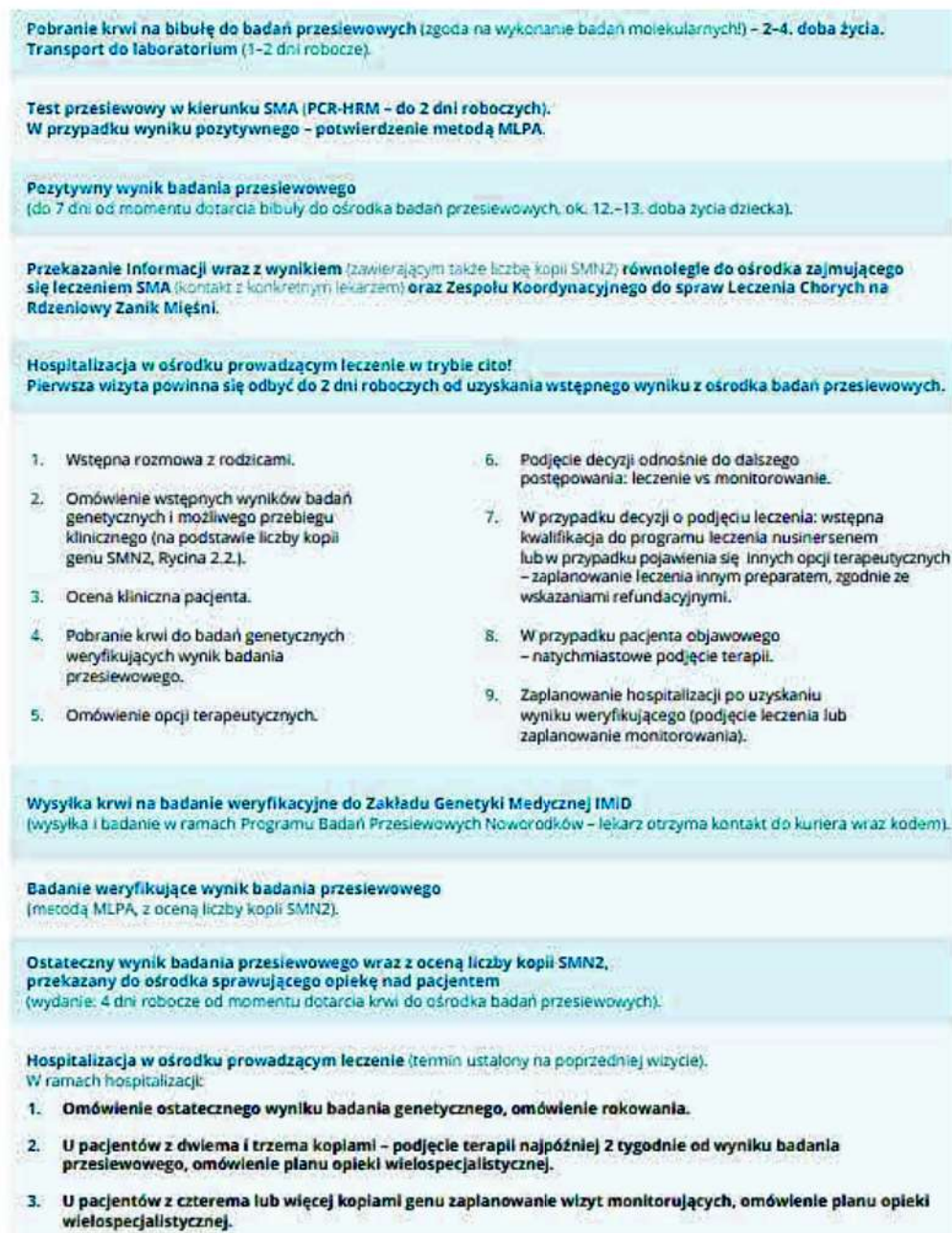
- Badanie genetyczne (badanie krwi): Homozygotyczna mutacja typowo eksonu 7 genu przetrwałego neuronu ruchowego 1 (SMN1) na chromosomie 5q13, czułość 95%.
- USG mięśni: umożliwia diagnostykę uszkodzeń w obrębie wszystkich elementów badanego mięśnia (widoczne fascykulacje).
- EMG (Elektromiografia nerwów i mięśni): ocena złożonego potencjału czynnościowego mięśnia (ang. *Compound Motor Action Potential*, CMAP), ocena potencjału migotania, ocena szybkości przewodzenia w nerwach ruchowych (ang. *nerve conduction velocity*, NCV), ocena liczby jednostek motorycznych (ang. *motor unit number estimation*, MUNE), potencjały polifazowe.
- Biopsja mięśni [79].

Obecnie każdy noworodek urodzony w Polsce ma wykonywane badanie przesiewowe w kierunku SMA pod warunkiem podpisania zgody przez opiekuna prawnego. Opracowany system obejmuje nie tylko wykonanie badania przesiewowego, lecz także jego weryfikację i dalsze badania monitorujące w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu [46]. Poniżej przedstawiono schematyczny algorytm diagnostyczno-terapeutyczny oraz szczegółowy algorytm diagnostyczno-terapeutyczny (szczegóły dotyczące badań przesiewowych przedstawiono szczegółowo w rozdziale 2.4.3).

Rysunek 2. Schematyczny algorytm diagnostyczno-terapeutyczny [46]



Rysunek 3. Szczegółowy algorytm diagnostyczno-terapeutyczny [46]



2.4.1. Diagnostyka prenatalna

Badania prenatalne w kierunku SMA pod kątem delecji 7 eksonu SMN1 (EX 7SMN1) można przeprowadzić na DNA wyekstrahowanym z próbek kosmków kosmówkowych (CVS) lub z płynu owodniowego. Diagnostyka prenatalna ma miejsce w przypadku, gdy:

- została wcześniej zidentyfikowana homozygotyczna delecja,
- jeśli istnieje 25% ryzyko urodzenia chorego płodu, tj. oboje z rodziców zostali zidentyfikowani jako nosiciele na podstawie wywiadu rodzinnego lub zostali poddani badaniu nosicielstwa (wynik pozytywny),

- obecność nieprawidłowych wyników w badaniu ultrasonograficznym płodu, takich jak zmniejszone ruchy płodu, przykurcze wewnątrzmaciczne lub zwiększona przezierność karku [42].

2.4.2. Testowanie diagnostyczne

Ponieważ u 95% osób dotkniętych chorobą występuje homozygotyczny brak eksonu 7 SMN1, badanie przesiewowe pod kątem utraty eksonu 7 stanowi pierwszy poziom badań diagnostycznych. Istnieje wiele testów DNA, które pozwalają na wykrycie nieobecności eksonu 7 SMN1 w oparciu o różnicę c.840C>T pomiędzy SMN1 i SMN2 [42]. **Analiza ilościowa genu SMN1 i SMN2 to złoty standard badań diagnostycznych [48].**

MLPA (ang. *Multiplex. Ligation-dependent Probe Amplification*), zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond, jest jedną z najpopularniejszych metod stosowanych jako **wstępny test delecji**, umożliwiający określenie liczby kopii SMN1 i SMN2. Test charakteryzuje się dużą czułością (95%) i prawie 100% swoistością, wynik znany jest w ciągu 24h [42]. **Wykrycie mutacji punktowej w pojedynczej kopii genu SMN1 stanowi potwierdzenie SMA [42].**

Chociaż większość diagnoz molekularnych przypadków SMA będzie przeprowadzana na podstawie badań przesiewowych pod kątem delecji homozygotycznych (SMN1), kolejne 5% przypadków będzie spowodowanych innymi subtelnymi mutacjami w genie SMN1 [42].

Elektromiografia i biopsja mięśni nie są już badaniami pierwszego stopnia w ocenie diagnostycznej SMA i w większości przypadków ich przeprowadzenie nie jest konieczne [41, 42].

Brak patogenicznej mutacji w SMN1 budzi poważne wątpliwości co do rozpoznania. W przypadku wykrycia u diagnozowanych osób 2 prawidłowych kopii genu SMN1 należy wziąć pod uwagę inne zaburzenia neuronu ruchowego, m.in. takie jak: rdzeniowy zanik mięśni sprzężony z chromosomem X (XL-SMA lub SMA X2), Rdzeniowy zanik mięśni z zaburzeniami oddechowymi typu 1 (SMARD1), wrodzone miopatie, mielopatie, wrodzone zespoły miasteniczne, dystrofie mięśniowe i zaburzenia metaboliczne, ciężkie uszkodzenie niedotlenieniowo-niedokrwiennie, mielopatia pourazowa, choroba Pompego, zespół Pradera-Williego czy zespół Zellwegera [41, 42].

2.4.3. Badania przesiewowe

Badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA w Polsce są wykonywane w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków, finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia. Program Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku SMA był wdrażany stopniowo od kwietnia 2021 roku w województwie mazowieckim i objął stopniowo całą Polskę. Od 28 marca 2022 roku każde urodzone dziecko ma wykonane genetyczne badanie przesiewowe w kierunku SMA [46].

Badania przesiewowe noworodków mają na celu szybkie wykrycie choroby i objęcie dzieci odpowiednią opieką medyczną. Opracowany system obejmuje nie tylko wykonanie badania przesiewowego, lecz także jego weryfikację i dalsze badania monitorujące w przypadku 26 wrodzonych wad metabolizmu, endokrynopatii (wrodzonej niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy) oraz mukowiscydozy [46].

Uzyskanie zgody na wykonanie badań genetycznych, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych oraz Konwencją o prawach człowieka i biomedycynie, jest niezbędne dla rozpoczęcia badania. Jeśli opiekunowie prawni występujący w imieniu dziecka nie wyrażają zgody na wykonanie badań genetycznych, to w takiej sytuacji badanie przesiewowe w kierunku SMA nie zostanie wykonane [46].

Informacja o pozytywnym wyniku badania przekazywana jest do ośrodka specjalistycznego zajmującego się dalszą opieką nad pacjentami z określonym schorzeniem. W pierwszej kolejności wykonywane jest badanie przesiewowe – dla większości próbek wynik badania dostępny jest w ciągu 24 godzin od momentu jej rejestracji w bazie Neobase. Badania w kierunku SMA prowadzone są z wykorzystaniem komercyjnego testu molekularnego *MCO02 SMA Newborn Screen* (MRC Holland), opartego na metodzie PCR-HRM. Jest to test jakościowy, który umożliwia identyfikację jedynie homozygotycznej delecji eksonu 7 genu SMN1. W związku z tym w badaniu nie zostaną zdiagnozowane dzieci, u których stwierdza się heterozygotyczną delecję i mutację punktową w genie SMN1. Pozytywny wynik testu przesiewowego weryfikowany jest z wykorzystaniem metody MLPA, do której na pierwszym etapie wykorzystuje się DNA wyizolowany z plamy krwi [46].

Szacuje się, że rocznie rodzi się 1 dziecko, które nie zostanie zidentyfikowane w badaniu przesiewowym. W przypadku dzieci z objawami SMA, u których wynik testu przesiewowego nie wykazał obecności delecji eksonu 7 w obu allelach genu SMN1, należy wykonać badanie diagnostyczne metodą MLPA [46].

W tabeli poniżej rekomendacje Ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Zespołu koordynacyjnego do spraw leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni w sprawie badań genetycznych w kierunku SMA [46].

Tabela 2. Stanowisko ekspertów w sprawie badań genetycznych w kierunku SMA [46]

Lp.	Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Zespołu koordynacyjnego do spraw leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni w sprawie badań genetycznych w kierunku SMA
1	U pacjentów objawowych nie należy wykonywać badań genetycznych identyfikujących tylko homozygotyczną delecję genu SMN1
2	Każdy pacjent z podejrzeniem SMA lub fenotypem wskazującym na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej SMA powinien mieć wykonane badanie genetyczne oparte na technice ilościowej (MLPA lub qPCR), umożliwiające jednoczesową ocenę liczby kopii genu SMN1 i SMN2
3	Wynik badania diagnostycznego w kierunku SMA powinien zawierać jasną informację o liczbie funkcjonalnych kopii genu SMN1 i SMN2
4	U pacjentów objawowych, u których w badaniu ilościowym zidentyfikowano obecność jednej kopii genu SMN1, należy wykonać celowane sekwencjonowanie genu SMN1
5	Nie jest wskazane wykonywanie badań metodą NGS w celu potwierdzenia/wykluczenia SMA5q

Po uzyskaniu wyniku potwierdzającego brak eksonu 7 genu SMN1 wynik badania w formie pisemnej wraz z danymi kontaktowymi do rodziców chorego dziecka przekazywany jest do ośrodka zajmującego się leczeniem SMA, zgodnie z miejscem zamieszkania noworodka. Dzieci z 3 województw, w których nie ma placówek zajmujących się terapią SMA (opolskie, świętokrzyskie, lubuskie), przyjmowane są w ośrodkach z województw ościennych [46].

Informacja o pozytywnym wyniku badania przekazywana jest rodzicom przez lekarza specjalistę w trakcie pobytu dziecka w szpitalu, kiedy to przeprowadza się ocenę kliniczną oraz pobiera próbkę krwi na badanie weryfikacyjne. Każdy wynik badania przesiewowego musi zostać potwierdzony testem z drugiego niezależnego pobrania krwi. Badanie weryfikujące jest wykonywane w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD z wykorzystaniem MLPA. Wynik badania weryfikacyjnego w ciągu 2–4 dni przekazywany jest do ośrodka, pod opieką którego znajduje się dziecko. W badaniu MLPA, poza potwierdzeniem delecji genu SMN1, oceniana jest liczba kopii genu SMN2, co przekłada się na dalsze postępowanie z pacjentem [46] (przedstawione w rozdziale dotyczącym praktyki klinicznej w Polsce: 2.7.1.1).

We wszystkich przypadkach pozytywny wynik badania przesiewowego potwierdził się w badaniach weryfikujących metodą MLPA. Nie obserwowano wyników fałszywie pozytywnych, nie zgłoszono także przypadku fałszywie ujemnego (tzn. chorego noworodka, który nie zostałby zidentyfikowany w przesiewie).

Wśród dzieci zidentyfikowanych w badaniu najwięcej było noworodków z trzema kopiami SMN2 (44,7%), najmniej – z pięcioma (5,26%). Nie zidentyfikowano żadnego chorego z jedną kopią genu SMN2 [46].

W publikacjach poświęconych kwestii późnej diagnozy u dzieci wykazujących objawy SMA stwierdzono, że średni wiek pacjenta w przypadku typu 1, w momencie rozpoznania, wnosił od 5,3 do 6,3 miesiąca. W przypadku SMA typu 2 od 20,7 do 22,1 miesiący. Natomiast w przypadku SMA typu 3 opóźnienie wynosiło od 50,2 do 97,8 miesiąca [48].

Rysunek 4. Opóźniona diagnoza wg typu SMA [48]



Opóźniona diagnoza SMA jest problemem, który może stanowić znaczne obciążenie finansowe, logistyczne i emocjonalne dla rodzin. Wczesne rozpoznanie i właściwa diagnoza mogą znacząco odmienić życie dziecka i jego opiekunów, a zastosowanie leczenia ma kluczowe znaczenie dla zahamowania szybkiej i nieodwracalnej utraty neuronów ruchowych, co znacząco zwiększa szanse na przeżycie pacjentów oraz uzyskanie korzyści w zakresie lepszego funkcjonowania [48].

Opracowanie nowoczesnych terapii, uzależnienie skuteczności wyników leczenia od stadium zaawansowania choroby oraz dostępność czulej i specyficznej diagnostyki stały się podstawą włączenia SMA do programu badań przesiewowych noworodków [46].

Do 31 lipca 2022 roku w Polsce przebadano populację ok. 282 tys. nowo urodzonych dzieci. Diagnozę SMA potwierdzono w 38 przypadkach. Średni czas uzyskania wstępnego wyniku badania przesiewowego wyniósł 10 ± 5 dni, a wyniku weryfikującego – 17 ± 7 dni. **Skuteczność programu przesiewowego i szybkość uzyskania wyników potwierdzających rozpoznanie SMA umożliwiają wdrożenie terapii modyfikującej w 3. tygodniu życia dziecka** (średnio 20 ± 7 dni; mediana: 19, zakres: 5–45) [46].

Z dostępnych danych wynika, że w ramach programu badań przesiewowych noworodków [103]:

- w 2021 r. zbadano 112 092 noworodki – 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.

W sumie w badaniu przesiewowym SMA do 8 sierpnia 2023 zbadano 573 531 noworodków. Częstość SMA wynosi około 1:7500. SMA potwierdzono łącznie u 72 noworodków [103]. Z najnowszych danych (do grudnia 2023) wynika, że aktualnie zostało łącznie przebadanych 654 tys. noworodków, a u 91 potwierdzono chorobę SMA [104] (częstość ok. 1/7400).

W większości przypadków w momencie rozpoczęcia leczenia dzieci są w stadium przedobjawowym, czyli nie wykazują objawów choroby. Tym samym rokowanie co do życia i uzyskania kolejnych kamieni milowych rozwoju jest bardzo dobre [46].

Podstawowe znaczenie dla maksymalizacji efektów leczenia ma wczesne rozpoznanie choroby i niezwłoczne wdrożenie terapii. Dowodem na to są wyniki badań pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w okresie przedobjawowym. Skuteczność terapii modyfikującej u pacjentów leczonych w fazie przedobjawowej oceniano dla każdego z zarejestrowanych leków (nusinersen, onasemnogen abeparwówek i rysdyplam). Skuteczność leczenia przedobjawowego jest nieporównywalnie lepsza niż efekty osiągnięte u chorych leczonych po wystąpieniu objawów [46].

Zdolność samodzielnego siedzenia, niezależnie od stosowanego leku, osiąga blisko 100 proc. pacjentów leczonych przedobjawowo i od 0 do 60 proc. dzieci z postacią kliniczną SMA1. Umiejętność chodzenia zdobywa 60–90 proc. leczonych przedobjawowo i tylko pojedynczy pacjenci leczeni po wystąpieniu objawów. W przypadku braku terapii modyfikującej żadne dziecko z SMA1 nie osiąga zdolności siedzenia ani chodzenia, natomiast u 75 proc. osiągnięcia wieku 13,6 miesięcy rozwija się niewydolność oddechowca. Uzyskane wyniki badań wskazują, że podstawowe znaczenie dla maksymalizacji efektów terapii ma jak najwcześniejsze rozpoznanie choroby i szybkie podjęcie leczenia, a to gwarantują badania przesiewowe noworodków [46].

Jak wspomniano powyżej, aktualnie każdy noworodek urodzony w Polsce ma wykonywane badanie przesiewowe w kierunku SMA (pod warunkiem podpisania zgody przez opiekuna prawnego). Próbkę pobierane są w 2.–3. dobie życia noworodka, najczęściej w szpitalu, w którym nastąpił poród. W przypadku porodów domowych za pobranie próbki odpowiedzialna jest położna środowiskowa. Po przesłaniu do ośrodka wykonującego badanie bibuła rejestrowana jest w bazie Neobase, gdzie również umieszczane są podstawowe informacje dotyczące badanego materiału. Obecnie analizy wykonywane są w dwóch ośrodkach: szczecińskim, gdzie Pomorski Uniwersytet Medyczny przyjmuje próbki z województwa zachodniopomorskiego i w warszawskim Instytucie Matki i Dziecka, do którego spływają materiały z pozostałej części kraju. **Wdrożenie badań przesiewowych jest wspierane przez inicjatywę Europejskiego Sojuszu na rzecz Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku SMA.** Celem działania Sojuszu jest wprowadzenie programu we wszystkich krajach europejskich do 2025 roku [46].

Aby nie opóźnić rozpoczęcia leczenia dzieci, u których podejrzewa się SMA, powinny być skierowane jednocześnie do specjalistów ds. chorób nerwowo-mięśniowych i na fizjoterapię w trakcie oczekiwania na wynik badań [48].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy rdzeniowego zaniku mięśni mogą wystąpić w każdym wieku – od okresu płodowego po wiek dorosły. Wczesne ich wystąpienie wiąże się z cięższym przebiegiem choroby i poważniejszym rokowaniem. U większości pacjentów (ok. 90%) objawy ujawniają się do końca 2. roku życia [40, 41]. Obecnie rdzeniowy zanik mięśni klasyfikuje się je jako typy od 0 do 4, w zależności od wieku, w którym wystąpiła choroba i nasilenia objawów klinicznych SMA [12, 40, 41]:

- SMA typu 0 (SMA0): początek prenatalny;
- SMA typu 1 (SMA1): początek niemowlęcy poniżej 6. miesiąca życia (dziecko nigdy nie siedzi);
- SMA typu 2 (SMA2): początek w 6–18. m.ż. (dziecko nigdy nie chodzi);
- SMA typu 3 (SMA3): początek objawów po osiągnięciu zdolności chodzenia;
- SMA typu 4 (SMN4): początek w wieku dorosłym.

SMA typu 0 i SMA typu 1 są najczęstszymi i najcięższymi typami. SMA typu 2 i SMA typu 3 mają późniejszy początek i mniej dotkliwy przebieg. SMA typu 4 jest łagodny o niewielkiej manifestacji klinicznej, rozpoczynającym się dopiero w życiu dorosłym [40, 41, 46].

Tabela 3. Klasyfikacja SMA [12, 40, 41, 42, 46, 52]

SMA	Kamienie milowe	Cechy kliniczne
SMA0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uogólniona wiotkość ▪ Niemożność uniesienia głowy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwsze objawy choroby przypadają na okres płodowy ▪ Matka może mogą rozpoznać zmniejszenie lub utratę ruchomości płodu w późnej ciąży ▪ Objawy rozwijające się w wieku płodowym: zaburzenia sekwencji deformacji hipokinezy płodu, w tym wielowodzie, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, nieprawidłowości szkieletowe z licznymi przykurczami stawowymi i hipoplazją płuc ▪ Po urodzeniu niemowlęta z SMA typu 0 charakteryzują się znacznym osłabieniem i hipotonią, często z arefleksją, porażeniem twarzy i wrodzonymi wadami serca ▪ Może występować artrogrypozą (liczne przykurcze stawów) ▪ W badaniu przedmiotowym stwierdza się brak odruchów głębokich oraz cofniętą żuchwę ▪ Rozwija się niewydolność oddechowa
SMA1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uogólniona wiotkość 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwykle ujawnia się po urodzeniu, ale przed ukończeniem szóstego miesiąca życia ▪ Okres okołoporodowy i noworodkowy przebiega zwykle bez powikłań ▪ Ponieważ górne nerwy czaszkowe są w większości oszczędzone, pacjenci z SMA typu 1 mają zwykle czujny wyraz twarzy, zmarszczone brwi i normalne ruchy oczu. ▪ Jednakże osłabienie mięśni opuszkowych powoduje słaby płacz, słaby odruch ssania i połykania, gromadzenie się wydzieliny, fasykulacje języka i zwiększone ryzyko aspiracji i braku prawidłowego rozwoju ▪ Wiotkość i osłabienie mięśni narastają szybko. Dziecko nie nabywa nowych umiejętności, coraz słabiej porusza nogami, nie jest w stanie samodzielnie usiąść ▪ Poważne hipotoniczne osłabienie nóg często objawia się postawą „żabich ud” podczas leżenia ▪ Narasta wysiłek oddechowy, dziecko słabiej przybiera na wadze, nawracają infekcje dróg oddechowych ▪ Choroba nieleczona prowadzi do rozwoju niewydolności oddechowej; bez leczenia większość dzieci wymaga wentylacji mechanicznej już w 1. r.ż. ▪ W badaniu przedmiotowym dominują: <ul style="list-style-type: none"> · uogólniona wiotkość, · niemożność uniesienia głowy, · ograniczone ruchy czynne (niekiedy wyłącznie do dystalnych części kończyn), · fasykulacje (drżenie pęczkowe) mięśni języka, · brak odruchów głębokich · Przeważające osłabienie proksymalne ▪ Zwraca uwagę pełna mimika twarzy i bardzo dobry kontakt emocjonalny.

SMA	Kamienie milowe	Cechy kliniczne
SMA2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Siedzi samodzielnie ▪ Niezdolność samodzielnego chodu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Najczęściej objawia się między 6. a 18. miesiącem życia ▪ Dzieci z rozpoznanym typem 2. są w stanie samodzielnie siadać, jednak postęp choroby uniemożliwia im naukę chodzenia. ▪ Typ 2. SMA postępuje wolniej niż typ 1, natomiast część pacjentów, podobnie jak w typie 1, wymaga wentylacji mechanicznej w pierwszych latach życia ▪ W pierwszych kilku miesiącach życia rozwój wydaje się prawidłowy. ▪ Dziecko osiąga zdolność samodzielnego siedzenia w oczekiwanym wieku lub z nieznacznym opóźnieniem. Niektóre dzieci zaczynają raczkować i wstawać przy sprzętach ▪ Następnie rozwój ruchowy zostaje jednak zahamowany, dziecko słabnie i nie osiąga zdolności samodzielnego chodu ▪ W badaniu przedmiotowym dominują: osłabienie siły mięśniowej (bardziej nasilone w kończynach dolnych) oraz wiotkość ▪ Charakterystyczne dla tej postaci są: drżenie palców (wywołane fasykulacjami mięśni) oraz bardzo wiotkie dłonie ▪ Szybko dochodzi do powikłań w układzie ruchu: narastają przykurcze wielostawowe, wcześniej rozwija się skolioza ▪ Większość pacjentów z czasem wymaga nieinwazyjnego wsparcia oddechu ▪ Dominujące osłabienie proksymalne, fasykulacje, narastające przykurcze wielostawowe ▪ Stopień niepełnosprawności ruchowej jest bardzo duży – u większości chorych ruchy czynne ograniczone są do dystalnych odcinków kończyn
SMA3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porusza się samodzielnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ 3 SMA rozpoznaje się u dzieci, które osiągnęły umiejętność chodzenia ▪ W tej postaci choroby rozwój ruchowy w pierwszych latach życia jest prawidłowy, a dziecko nabywa zdolność samodzielnego chodzenia. ▪ Początek zwykle występuje pomiędzy 18. miesiącem życia a dorosłością ▪ Osłabienie siły mięśniowej pojawia się w różnym wieku. Zazwyczaj im późniejszy początek choroby, tym przebiega ona łagodniej, ale niezależnie od wieku wystąpienia pierwszych objawów, zaburzenia ruchowe nieuchronnie postępują ▪ Osłabienie proksymalne, osłabienie siły mięśniowej, nieprawidłowy chód, skolioza
SMA3a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porusza się samodzielnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci od początku chodzą niezgrabnie, nie biegają, często się przewracają, mają problemy z wchodzeniem po schodach. ▪ W naturalnym przebiegu tej postaci następuje wczesna utrata zdolności samodzielnego chodu, najczęściej w wieku młodzieńczym. ▪ Okres dojrzewania i wzrostu niesie ze sobą ryzyko rozwoju skoliozy. ▪ Zachowana zdolność poruszania się, osłabienie mięśni obręczy biodrowej, zanik mięśnia czworogłowego i zniesienie odruchów kolanowych.
SMA3b		<ul style="list-style-type: none"> ▪ U kilku procent pacjentów objawy choroby, takie jak męczliwość oraz trudności ze wstawaniem z pozycji siedzącej i wchodzeniem po schodach
SMA4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porusza się samodzielnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W tej postaci choroby pierwsze objawy pojawiają się w wieku dorosłym ▪ W początkowym okresie dominuje osłabienie mięśni obręczy biodrowej. Pacjent ma trudności ze wstawaniem z pozycji kucznej, bieganiem i wchodzeniem po schodach. ▪ Z czasem rozwija się zespół dwuobrczowy. ▪ Klinicznie stwierdza się zanik mięśnia czworogłowego i zniesienie odruchów kolanowych. ▪ Poziom kinazy kreatynowej może być podwyższony, zwykle nie więcej niż 2–3-krotność górnej granicy normy

Pacjenci ze wszystkimi postaciami SMA mają rozsiane, symetryczne osłabienie mięśni proksymalnych, większe w kończynach dolnych niż górnych oraz brak lub znacznie osłabione odruchy głębokie (ścięgniste). Ponadto SMA wiąże się z postępującą niewydolnością oddechową, zwłaszcza SMA typu 0 i typu 1. Rzadziej u dzieci chorych na SMA mogą wystąpić zaburzenia snu, a SMA typu 0 mogą towarzyszyć wrodzone wady serca. Funkcje poznawcze

zdolność myślenia, uczenia się i budowania relacji, pozostają w rdzeniowym zaniku mięśni pozostają niezmienione [40, 41].

Obraz kliniczny stanowi kontinuum od postaci wrodzonej do przypadków bezobjawowych, a w każdej ze zdefiniowanych postaci klinicznych obserwuje się przypadki o względnie cięższym lub łagodniejszym przebiegu. Nasilenie choroby w SMA na ogół koreluje odwrotnie z liczbą kopii SMN2, która różni się w normalnej populacji, oraz w mniejszym stopniu z poziomem białka SMN. Rokowanie w SMA jest silnie związane z typem choroby [40, 41].

Tabela 4. Typy SMA – podział na postaci, liczbę kopii SMN2, % zachorowań i rokowanie [12, 40, 41, 42]

Typ SMA	Liczba kopii SMN2	% zachorowań	Postać	Rokowanie
SMA0	1	<1%	<ul style="list-style-type: none"> Postać rzadka Postać prenatalna tzw. „zero” Od urodzenia 	<ul style="list-style-type: none"> Rokowanie bardzo niekorzystne SMA typu 0 wiąże się z wczesną śmiercią z powodu niewydolności oddechowej, zwykle w ciągu kilku tygodni po urodzeniu
SMA1	1-2	40-50%	<ul style="list-style-type: none"> Postać ostra Początek objawów <6. m.ż. Najczęściej występujący typ choroby SMA typu 1 jest również znany jako rdzeniowy zanik mięśni dziecięcych lub choroba Werdniga-Hoffmanna 	<ul style="list-style-type: none"> SMA typu 1. prowadzi do śmierci z powodu niewydolności oddechowej przed ukończeniem drugiego roku życia
SMA2	3	20-30%	<ul style="list-style-type: none"> Postać pośrednia Znany również jako choroba Dubowitza Rozpoznawany jest między 6-7. a 18. miesiącem życia 	<ul style="list-style-type: none"> SMA typu 2 charakteryzuje się niemożnością samodzielnego chodzenia lub stania, ale pozwala na przeżycie w wieku dorosłym Najbardziej dotknięte osoby dożywają 25 lat
SMA3 SMA3a SMA3b	3-4	30%	<ul style="list-style-type: none"> Postać łagodna Młodzieńcza; Znany również jako choroba Kugelberga i Welander Początek objawów po osiągnięciu zdolności chodzenia SMA3a: Stosunkowo często objawy ujawniają się 18 mc.- 3 r.ż. SMA3b objawy ujawniają się później – między 3. a 30. rokiem życia 	<ul style="list-style-type: none"> Rokowanie co do zachowania zdolności samodzielnego chodu jest w tej grupie lepsze. Naturalny przebieg choroby cechuje się jednak stałym postępowaniem zaburzeń. Wbrew swojej nazwie, sugerującej łagodny przebieg, nieleczona postać SMA3 może doprowadzić do ciężkiej niepełnoprawności ruchowej. SMA typu 3 wiąże się z normalną długością życia
SMA4	4 i więcej	<5%	<ul style="list-style-type: none"> Postać bardzo rzadka Późny początek >30 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> SMA typu 4 znajduje się na łagodnym końcu spektrum SMA Osiągane są wszystkie kamienie milowe w zakresie motoryki, SMA typu 4 wiąże się z normalną długością życia.

Wprowadzone w ciągu ostatnich lat metody leczenia SMA zmieniają przebieg naturalny choroby: hamują postępowanie zaburzeń i chronią przed utratą nabytych funkcji ruchowych, a zastosowane odpowiednio wcześniej mogą zapobiec wystąpieniu objawów. Z tego powodu w praktyce klinicznej coraz częściej stosowany jest **podział funkcjonalny** w zależności od aktualnego stanu pacjenta: **leżący, siedzący, chodzący** (ang. *non-sitter, sitter, walker*) [40].

Powikłania

Wśród najczęstszych powikłań u osób z SMA występują: słaby przyrost masy ciała z opóźnieniem wzrostu, skolioza, restrykcyjna choroba układu oddechowego, przykurcze stawów i trudności z zasypianiem [80].

Powikłania można podzielić ze względu na anatomię człowieka, tj.:

▪ Układ pokarmowy

Dysfunkcja opuszki jest powszechna u osób z SMA 1, staje się trudną niedogodnością dla osób z SMA 2 i bardzo późnym powikłaniem w przebiegu choroby u osób z SMA 3. Niektóre z występujących zmian w układzie pokarmowym to opóźnione opróżnianie żołądka, zaparcia i refluks żołądkowo-przełykowy z wysokim prawdopodobieństwem zgonu w wyniku aspiracji. W przypadku opóźnienia wzrostu można założyć rurkę gastrostomijną, w zależności od potrzeb pacjenta. Osoby z SMA 2 i 3, które nie chodzą, są narażone na zwiększone ryzyko otyłości [80].

Należy unikać długotrwałego postu, ponieważ możliwym powikłaniem SMA, na które nie ma odpowiedzi, jest ciężka kwasica metaboliczna oraz kwasica dikarboksylowa i niskie stężenie karnityny w surowicy na etapach przejściowych zaburzeń odżywiania lub przy długotrwałym poście. Obecnie nie ma pewności czy nieprawidłowości metaboliczne występują pierwotnie, czy wynikają z zaburzeń leżących u podstaw SMA. Chociaż przyczyna tych zaburzeń metabolicznych pozostaje obecnie niejasna, jedno z doniesień wskazuje, że nieprawidłowy metabolizm glukozy może odgrywać ważną rolę [80].

▪ Układ oddechowy

U osób z SMA typu 1 i 2 oraz sporadycznie typu 3, u których stosuje się wyłącznie leczenie wspomagające, dochodzi do postępującego pogorszenia czynności płuc z powodu zmniejszonej podatności ściany klatki piersiowej, słabych mięśni oddechowych, zmniejszonej podatności płuc i zmniejszonego namnażania pęcherzyków płucnych. Niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną śmierci w SMA 1 i 2. Zmniejszona wydolność oddechowa prowadzi do upośledzonego kaszlu z niewystarczającym wydalaniem śluzu z dolnych dróg oddechowych, któremu towarzyszy hipowentylacja podczas snu i nawracające zapalenie płuc. Techniki udroźniania dróg oddechowych, aparaty BiPAP lub inne nieinwazyjne techniki wentylacji są często stosowane w niewydolności oddechowej u osób z SMA w celu poprawy wydolności układu oddechowego [80].

▪ Układ ruchu

Deformacje układu ruchu, takie jak skolioza, zwłknięcie stawu biodrowego i przykurcze stawów są często obserwowane u osób z rdzeniowym zanikiem mięśni. Skolioza jest głównym problemem u dużej części osób dotkniętych SMA 2 i u około 50% osób z SMA 3. Przy samodzielnym wsparciu, prawie 50% dzieci z chorobą, głównie tych, które nie są w stanie poruszać się, tworzy skrzywienia kręgosłupa większe niż 50 stopni do 10 roku życia, które zwykle wymagają podejścia chirurgicznego. Jeśli rozwój choroby będzie postępował, u osób dotkniętych chorobą może rozwinąć się kifoza piersiowa. Postępująca skolioza zmienia wydolność płuc, a w skomplikowanych przypadkach może prowadzić do zmniejszenia pojemności minutowej serca. Zastosowanie tytanowej pionowej rozszerzalnej protezy żebra jest potencjalną metodą leczenia skomplikowanej skoliozy [80].

Ograniczone dane sugerują, że przeżywalność wzrosła u pacjentów z SMA typu 1 urodzonych w latach 1995–2006 w porównaniu z pacjentami urodzonymi w latach 1980–1994. Wentylacja >16 godzin na dobę, stosowanie mechanicznej insuflacji-eksuflacji (MIE) oraz karmienie przez rurkę gastrostomijną (PEG), były w istotny i niezależny sposób powiązane z wydłużeniem przeżycia, podczas gdy rok urodzenia nie. Zatem dłuższe przeżycie w późniejszym okresie wydaje się być związane z bardziej „agresywną” opieką [41].

Przed wprowadzeniem skutecznego leczenia SMA typu 1 było najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną śmiertelności niemowląt. Wdrożenie rehabilitacji, a przede wszystkim wentylacji mechanicznej, żywienia dojelitowego, pozwala na wydłużenie życia chorych dzieci. Dzięki temu w ostatnich dekadach (przed możliwością skutecznego leczenia) wzrosła liczba pacjentów z SMA typu 1, którzy przeżywają do wieku dorosłego [46].

Ponadto, skuteczność programu przesiewowego i szybkość uzyskania wyników potwierdzających rozpoznanie SMA umożliwiają wdrożenie terapii modyfikującej przebieg choroby w 3. tygodniu życia dziecka, czyli w okresie przedobjawowym. W większości przypadków w momencie rozpoczęcia leczenia dzieci są w stadium przedobjawowym, czyli nie wykazują objawów choroby. Tym samym rokowanie co do życia i uzyskania kolejnych kamieni milowych rozwoju jest bardzo dobre [46].

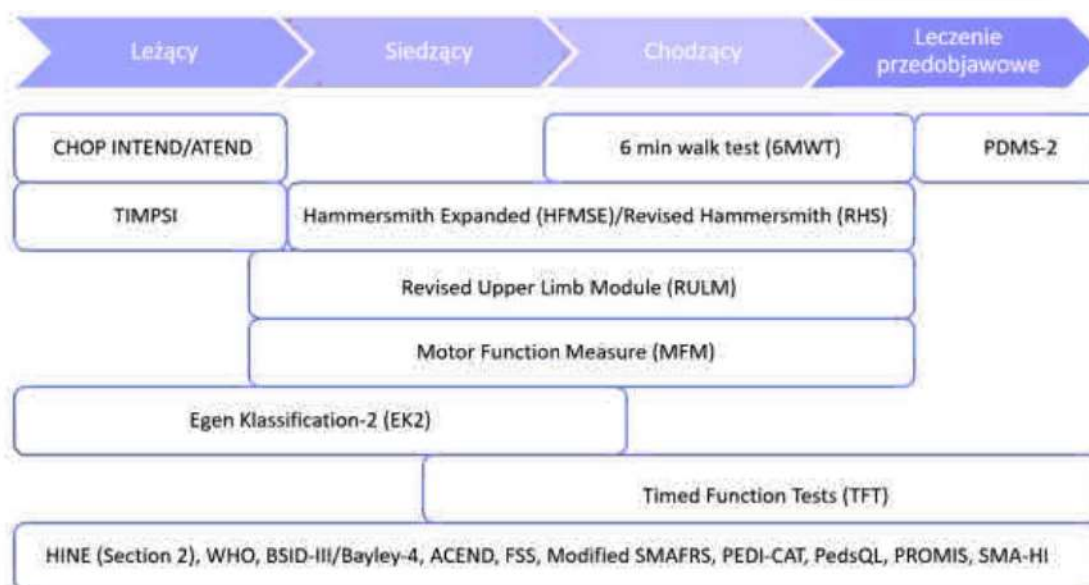
Wczesne rozpoznanie i właściwa diagnoza mogą znacząco odmienić życie dziecka i jego opiekunów, a zastosowanie leczenia ma kluczowe znaczenie dla zahamowania szybkiej i nieodwracalnej utraty neuronów ruchowych, co znacząco zwiększa szanse na przeżycie pacjentów oraz uzyskanie korzyści w zakresie lepszego funkcjonowania [48].

2.5.1. Monitorowanie postępów choroby

Metody oceny funkcjonalnej pacjentów z SMA

Przy wyborze metody oceny wyników leczenia (efektów zdrowotnych) u pacjentów z SMA należy wziąć pod uwagę cele, obawy i potrzeby osoby chorej oraz jej rodziny, a także typ SMA i obecny poziom funkcjonowania pacjenta (osoba leżąca, siedząca, chodząca) wg Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ang. *International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF*). Najczęściej stosowane punkty końcowe (ang. *outcomes*) według poziomu funkcjonalności/fenotypu SMA przedstawia rysunek poniżej [81].

Rysunek 5. Najczęściej stosowane skale/testy do oceny wyników leczenia SMA według poziomu funkcjonalności/fenotypu SMA [81]



Na świecie stosowanych jest wiele testów/skal aktywności do oceny wyników leczenia SMA [81]:

- Rozszerzona funkcjonalna skala motoryczna Hammersmith (HFMSE),
- Zmodyfikowana funkcjonalna skala motoryczna Hammersmith (HFMS),
- Zmodyfikowana Skala Hammersmith (RHS),
- Test zaburzeń nerwowo-mięśniowych dla niemowląt CHOP (CHOP-Intend),
- Test przesiewowy sprawności motorycznej niemowląt (TIMPSI),
- Badanie neurologiczne niemowląt Hammersmith (HINE) część motoryczna 2,

- Zmieniony moduł kończyn górnych (RULM),
- Czasowe testy funkcji (TFT) (czas przejścia/ przebiegnięcia 10 m, czas podniesienia się do pozycji stojącej z pozycji leżącej na podłodze, czas pokonania 4 stopni),
- Activlim,
- Test zaburzeń nerwowo-mięśniowych dla dorosłych (ATEND),
- Egen Klassifikation-2,
- Pomiar funkcji motorycznych (MFM),
- Test 6-minutowego marszu (6MWT),
- PedsQL®/PedsQL Neuromuscular Module®,
- Ocena doświadczenia opiekuna z chorobą nerwowo-mięśniową z chorobą nerwowo-mięśniową (ACEND),
- Pediatriczny inwentarz oceny niepełnosprawności (PEDI/PEDI-CAT),
- Skala nasilenia zmęczenia (FSS),
- Zmodyfikowana Skala Oceny Funkcjonalności SMA (Modified SMA-FRS),
- Dziecięca ocena uczestnictwa i preferencji dotyczących aktywności (CAPE-PAC),
- Skale rozwoju motorycznego niemowląt Bayleya (III)®/Bayley-4®
- Skale motoryczne Peabody-2® [81].

Testy/skale stosowane do oceny funkcji i struktury ciała:

- Manualny test mięśni (MTM),
- Miometria,
- Goniometria,
- Badania czynnościowe układu oddechowego [81].

Monitorowanie postępów choroby

Ze względu na to, że rdzeniowy zanik mięśni we wszystkich typach jest chorobą postępującą, niezbędne jest monitorowanie postępów choroby. Regularne monitorowanie nie tylko pozwala na ocenę przebiegu choroby, ale też pozwala na ocenę zmian zachodzących na skutek zastosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby [45, 47].

W praktyce klinicznej w Polsce, do oceny postępu choroby oraz wyników leczenia SMA, służą **Skale określające stan funkcji ruchowych i motorycznych pacjenta** (szczegółowy opis w załączniku: 9.3). Regularna ocena jest niezbędna zarówno dla określenia przebiegu choroby, jak i w celu uchwycenia ewentualnej poprawy dzięki leczeniu farmakologicznemu [45].

Do ewaluacji pacjentów „leżących” zalecana jest skala:

- **CHOP-INTEND** (ang. *The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*),
- **HINE** (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination*),
- **Kamienie milowe** rozwoju wg WHO (ang. *World Health Organization*) [45].

Do ewaluacji pacjentów „siedzących” zalecana jest skala:

- **HFMSE** (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*),
- **RULM** (ang. *Revised Upper Limb Module*),
- **MFM** (ang. *Motor Function Measure*) [45].

Dla pacjentów „chodzących” przede wszystkim zaleca:

- **HFMSE** (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*),
- **RULM** (ang. *Revised Upper Limb Module*),
- **6MWT** (ang. *6 Minute Walk Test*) jako dodatkowa metoda pomiaru wytrzymałości [45].

Powyższe skale ewaluacyjne CHOP-INTEND oraz HINE powstały na podstawie kamieni milowych rozwoju motorycznego dzieci wg WHO. Wyjątkiem jest skala Bayley (ang. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* – skala neurorozwojowa Bayley’a, wersja 3; BSID-III), w której wykorzystywane są inne definicje kamieni milowych. Przy ocenie każdego z „kamieni” ocenia się nie tylko jego wystąpienie, ale także jego jakość [45].

Tabela 5. Skale pomiarowe w SMA określające stan funkcji ruchowych i motorycznych pacjenta [45, 47, 95]

Skale	Opis skali
Skala CHOP INTEND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Narzędzie zostało walidowane do oceny stanu nerwowo-mięśniowego u dzieci z SMA1. ▪ Skala uwzględnia 16 różnych rodzajów funkcji ruchowych. ▪ Pierwsze 8 z 16 ocenianych podpunktów testowane jest w pozycji leżącej, następne 4 w pozycji siedzącej, a ostatnie 4 to próby trakcji. ▪ Każdy z ruchów oceniany jest w skali od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza minimalną, a 4 maksymalną odpowiedź. Zakres punktowy całej skali wynosi od 0 do 64 punktów. ▪ W przypadku ruchów z zadaniami obustronnymi zapisywany jest lepszy wynik i lepsza strona. ▪ W przypadku typowego, w pełni objawowego SMA1, wynik w skali CHOP-INTEND oscyluje w granicach 20–22 punktów. ▪ Wyższy wynik oznacza lepszą sprawność nerwowo-mięśniową dziecka. ▪ W ramach oceny skalą CHOP-INTEND dozwolone jest przeprowadzenie 3 prób dla każdego podpunktu. ▪ Dobra próba oznacza sytuację przyjęcia przez dziecka właściwej pozycji, zaangażowanie dziecka przy nierozpraszkających warunkach otoczenia. ▪ Jeśli występuje wątpliwość co do oceny próby należy obniżyć ocenę.
Skala HINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skala HINE jest narzędziem bazującym na osiągniętych przez dziecko kamieniach milowych. ▪ Składa się z dwóch części: pierwszej oceniającej badanie neurologiczne oraz drugiej – badającej 8 pozycji bazujących na rozwoju motorycznym dziecka. ▪ Ocenie podlega m.in. kontrola głowy, siad, świadomy chwyt, obroty, czworakowanie czy też chód. ▪ Punkty wahają się w zakresie od 0 do 26 z podpunktami ocenianymi w granicy 0-4 (poszczególne punkty odpowiadają rozwojowi fizjologicznemu dziecka)
Kamienie milowe rozwoju wg WHO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uniwersalne kamienie milowe służące do oceny rozwoju dziecka: samodzielny siad, czworakowanie, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielne stanie, samodzielny chód. ▪ Zwraca się uwagę nie tylko na występowanie poszczególnych kamieni milowych u dziecka, ale też na jakość ruchu. Kontrola podlega także umiejętność samodzielnego/wspomaganego wykonania ruchu.
Skala Bayley (skala neurorozwojowa Bayley’a, wersja 3; BSID-III)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wystandaryzowana w USA skala Bayley charakteryzuje się wysoką rzetelnością i trafnością. Jest uznawana za najlepszą metodę oceny rozwoju dzieci w wieku od 1 do 42 miesiąca życia, jednak ze względu na czasochłonność, wysoki koszt oraz konieczność obecności wykwalifikowanej kadry do przeprowadzenia oceny, bywa trudna do zastosowania. ▪ 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. Skala Bayley składa się z kilku części: <ul style="list-style-type: none"> ○ funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive, Cog</i>) – ocena umiejętności zabawy, reakcji, zdolności do habituacji, pamięci, rozwiązywania problemów, szybkości wykonywania zadań, poziomu rozwoju pojęcia liczb, ○ umiejętności językowe (<i>Language, Lang</i>): komunikacja receptywna (<i>Receptive Communication, RC</i>) – ocena umiejętności rozumienia i właściwej reakcji na polecenia werbalne oraz komunikacja ekspresywna (<i>Expressive Communication, EC</i>) – ocena umiejętności posługiwania się mową,

Skale	Opis skali
	<ul style="list-style-type: none"> ○ umiejętności motoryczne (<i>Motor, Mot</i>): motoryka mała (<i>Fine Motor, FM</i>) – ocena poziomu koordynacji wzrokowo-ruchowej, manipulacji przedmiotami oraz motoryka duża (<i>Gross Motor, GM</i>) – ocena jakości ruchów, kontroli postawy i lokomocji. ▪ Ponadto skala Bayley może być uzupełniona o 2 dodatkowe części oceniające: umiejętności społeczno-emocjonalne (<i>Social-Emotional, SE</i>) oraz adaptabilność (<i>Adaptive Behavior</i>): komunikację (<i>Communication, Com</i>), umiejętności przed okresem szkolnym (<i>Functional Pre-Academics, FA</i>), samodzielność (<i>Self-Direction, SD</i>), czas wolny (<i>Leisure, LS</i>), umiejętności społeczne (<i>Social, Soc</i>), funkcjonowanie we wspólnocie (<i>Community Use, CU</i>), życie domowe (<i>Home Living, HL</i>), zdrowie i bezpieczeństwo (<i>Health and Safety, HS</i>), samoopiekę (<i>Self-Care, SC</i>), motorykę (<i>Motor, MO</i>). ▪ Standaryzowany średni wynosi 100. Wynik niższy niż 85 wskazuje na łagodne upośledzenie, a niższy niż 70 wskazuje na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie
<p>Skala Hammersmith (HFMSE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skala Sprawności Motorycznej Hammersmith jest zatwierdzonym instrumentem służącym do oceny zdolności motorycznych dzieci i dorosłych z SMA typu 2 i 3. ▪ Zbudowana jest z 20 podstawowych pytań ułożonych w porządkowej kolejności, oceniających poszczególne funkcje motoryki dużej w zakresie od 0 do 2, gdzie 0 określa brak wykonania czynności, 1 wykonanie zadania z kompensacją, natomiast 2 – prawidłowe wykonanie zadania. ▪ Dziecko ma możliwość trzykrotnego powtórzenia danej czynności, a terapeuta ocenia najlepiej wykonaną próbę. ▪ Skala ta rozbudowana jest również o moduł dodatkowy zawierający 13 pytań pochodzących ze skali GMFMC oceniających bardziej zaawansowane umiejętności skierowane dla pacjentów z SMA typu 3. ▪ Maksymalna liczba punktów do uzyskania to 66. ▪ W trakcie badań zauważono jednak, że skala HFMSE nie sprawdza się w pełni u dzieci mających mniej niż 30 miesięcy, dlatego stworzono Zmodyfikowaną Skalę Hammersmith, która nieznacznie różni się od pierwotnej (załącznik 9.3).
<p>Skala RULM</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Moduł oceny kończyny górnej (RULM for SMA) został opracowany w celu oceny sprawności motorycznej kończyn górnych u osób z SMA. ▪ Skala przeznaczona jest do oceny osób chodzących i niechodzących, zmagające się ze rdzeniowym zanikiem mięśni od dzieciństwa do dorosłości. ▪ Jej użycie ma na celu monitorowanie zmian w sprawności kończyny górnej zachodzących z upływem czasu, uwzględniając w badaniu m.in.: siłę mięśniową, przykurcze czy ograniczenia w obrębie postawy. ▪ Ocenie podlega 20 ułożonych kolejno czynności, które pacjent może powtórzyć trzykrotnie. ▪ Badanie wykonywane jest w pozycji siedzącej (w razie potrzeby z użyciem wózka inwalidzkiego), a każde zadanie rozpoczynane jest od określonej pozycji wyjściowej. ▪ Aktywności oceniane są od 0 do 2, gdzie 0 oznacza brak wykonanej czynności, 1 – wykonanie z kompensacją, a 2 – prawidłowe wykonanie zadania. ▪ Maksymalna liczba punktów do uzyskania to 40.
<p>Skala MFM</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skala ta jest narzędziem służącym do liczbowego pomiaru zdolności motorycznych pacjentów z SMA typu 2 i 3. ▪ Wyjściowo składa się z 32 zadań (MFM-32), jednakże z powodu trudności z wykonaniem części poleceń przez młodszą grupę pacjentów (nieodpowiednie zadania dla ich rozwoju psychoruchowego) stworzono dodatkowo skróconą wersję (MFM-20) dla dzieci poniżej 6 roku życia. ▪ Zadania ruchowe oceniane są na trzech obszarach: <ul style="list-style-type: none"> ○ D1 – stanie i przenoszenie, ○ D2 – funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym oraz ○ D3 – funkcje motoryczne w obszarze dystalnym. ▪ Pacjent może wykonać dwa powtórzenia danej czynności z równoczesnym ocenieniem przez fizjoterapeutę najlepszej z prób. Ważne jest zachowanie kolejności zadań oraz wykorzystywanie zawsze tego samego sprzętu. ▪ W MFM sprawdzane są zdolności zarówno z zakresu motoryki małej jak i dużej.
<p>6MWT</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-minutowy test marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test, 6MWT</i>) jest jedynym narzędziem przeznaczonym tylko dla chodzących pacjentów z SMA.

Skale	Opis skali
	<ul style="list-style-type: none">▪ Służy do oceny zdolności chodzenia i zmęczenia u dzieci z typem 3 rdzeniowego zaniku mięśni.▪ Pacjent ma za zadanie chodzić przez 6 minut po 25-metrowym dystansie tak szybko jak to tylko możliwe. Dystans pokonany w każdej minucie jest rejestrowany przez doświadczonego fizjoterapeutę. Po przebyciu teście dodatkowo wyznaczana jest ocena zmęczenia polegająca na odjęciu odległości przebytej w szóstej minucie od odległości przebytej w pierwszej minucie. Pomiar wyrażony jest w procentach, a wartość dodatnia oznacza zmęczenie pacjenta

Wszystkie powyżej opisane testy/skale pomiarowe przeznaczone zostały dla określonego typu SMA, jednak w dobie zmian w rozwoju funkcjonalnym, wynikających z podawania leków, powinny być stosowane nie z uwzględnieniem danego typu SMA a możliwości motorycznych pacjentów [47].

Wskazane w niniejszym rozdziale skale stosowane w praktyce klinicznej do oceny postępu choroby oraz wyników leczenia SMA są zgodne z kategoriami punktów końcowych wskazanych przez hiszpański konsensus przedstawiony w stanowisku z 2022 r. (RET-AME 2022) [109] (szczegóły zaleceń przedstawiono w załączniku 9.4).

Rdzeniowy zanik mięśni do niedawna był chorobą nieuleczalną, ale w ciągu ostatnich lat nastąpił przełom w leczeniu SMA i są leki, które mogą zatrzymać postęp choroby, a podane zanim objawy się rozwiną – zapobiec ich wystąpieniu. Od kwietnia 2021 roku w Polsce jest wdrażany program badań przesiewowych noworodków [44].

2.6. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą

SMA zaliczane jest do chorób rzadkich z częstością występowania około 1 na 7,4 tys. urodzeń. Sukcesywne wprowadzenie w 2021 i 2022 roku na terenie całej Polski badań przesiewowych noworodków pozwoliło na ustalenie częstości SMA w kraju na podobnym poziomie [46]. Całkowita liczba chorych w Polsce szacowana jest na około 1,2 tys. osób [12, 46].

2.6.1. Dane epidemiologiczne dla Polski

Rdzeniowy zanik mięśni związany z mutacjami genu SMN1 (SMA5q) jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną jako cecha autosomalna recesywna. W przebiegu choroby dochodzi do obumierania motoneuronów rdzenia kręgowego, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni. Jest to ciężka i postępująca choroba, doprowadzająca w większości przypadków do unieruchomienia i niewydolności oddechowej. Pomimo poprawy standardów opieki nadal stanowi ona jedną z najczęstszych przyczyn zgonów dzieci wśród chorób uwarunkowanych genetycznie [53]. Obecnie w Polsce na SMA choruje ok. **1 200 osób** [46].

Od lutego 2021 roku Ministerstwo Zdrowia finansuje przesiewowe badania genetyczne w kierunku SMA w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce. Od kwietnia 2022 roku przesiewem są już objęte wszystkie województwa w kraju i wszystkie noworodki urodzone na terenie Polski, których rodzice wyrazili zgodę na wykonanie badań molekularnych w ramach badań przesiewowych, są badane pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni. Diagnozowanych jest ponad 99 proc. noworodków. Do tej pory przebadano 654 tys. noworodków, a u 91 potwierdzono chorobę [94, 104] Biorąc pod uwagę najnowsze wyniki Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce zapadalność na SMA wyznaczona na ich podstawie wynosi **13,91** na 100 000 żywych urodzeń. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane epidemiologiczne dla polskiej populacji.

Tabela 6. Zapadalność na SMA w Polsce – Narodowy Program Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce

Źródło	Liczba pacjentów z SMA	Liczba żywych urodzeń	Zapadalność (na 100 tys.)
Narodowy Program Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce [94, 104]	91	654 000	13,91

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) NFZ dotyczące liczby pacjentów objętych programem lekowym B.102.FM zostały przedstawione w rozdziale 2.7.1.1.

Typy SMA wśród nowych zachorowań

Informację na temat odsetka poszczególnych typów SMA wśród nowych zachorowań SMA w Polsce odnaleziono w publikacji *Jędrzejowska 2010* [119]. Dane o typie SMA były raportowane dla 304 spośród 318 zdiagnozowanych nowych zachorowań (oraz dla 12 spośród 14 w przypadku Warszawy). Rozkład na typy SMA przedstawia się następująco: SMA typu 1 stanowi 68,75%, SMA typu 2: 12,17%, a SMA typu 3: 19,08% nowych zachorowań w przypadku uwzględnienia danych z całego kraju lub alternatywnie SMA typu 1 stanowi 50,00%, SMA typu 2: 16,67%, a SMA typu 3: 33,33% w przypadku uwzględnienia danych wyłącznie z Warszawy.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów pod kątem typu SMA przedstawiono również w raporcie z 2022 roku dotyczącym leczenia SMA w Polsce [46]. Wg danych dotyczących SMA typu 1 rozpoznano u 127 pacjentów (43,5%), SMA typu 2 - u 68 (23,3%), a SMA typu 3 u 93 (31,8%). Powyższe dane podsumowują rezultaty rocznej terapii w grupie pacjentów poniżej 18. roku życia i obejmują dane 298 dzieci włączonych do programu między marcem i wrześniem 2019 roku.

Liczba kopii genu SMN2

Dane dotyczące liczby kopii genu SMN2 raportowano również w ramach wyników Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce [46]. Z przeprowadzonego badania wynika, że odsetek chorych z SMA z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 wynosi 73,68%.

Opinia ekspertów klinicznych

W zidentyfikowanych analizach weryfikacyjnych ocenianych przez AOTMiT dla produktów leczniczych Spinraza® oraz Evrysdi® opublikowano dane uzyskane od ekspertów klinicznych dotyczące m.in. przewidywanej liczby nowych zachorowań poszczególnych typów SMA w Polsce (Tabela 7).

Tabela 7. Nowe zachorowania oraz typy SMA – opinie ekspertów dostępne w analizach weryfikacyjnych AOTMiT

Ekspert	SMA ogółem ^{b)}	SMA 1	SMA 2	SMA 3
AWA Spinraza [117] (2017 rok)				
Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska	50	20	15	15
Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn	60	45 ^{a)}	8 ^{a)}	8 ^{a)}
Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska	55	35	10	10
Średnia wartość	55	33	11	11
AWA Evrysdi [96] (2021 rok)				
Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska	-	25-40	20-35	
Prof. dr hab. Agnieszka Słowik	-	25-40	20-35	

^{a)} średnia z zakresu wskazanego przez eksperta; ^{b)} obliczenia własne

Według powyższych danych przewidywana liczba nowych zachorowań SMA wynosi od 50-60 przypadków rocznie. Należy przy tym zaznaczyć, że analizy weryfikacyjne zostały opublikowane w roku 2017 dla leku Spinraza® oraz w 2021 roku dla leku Evrysdi®, kiedy to liczba nowych urodzeń była wysoka, a programem przesiewowym nie były objęte wszystkie województwa, co mogło mieć wpływ na liczby podane przez ekspertów. Od kwietnia 2022 r. wszystkie noworodki urodzone na terenie Polski, których rodzice wyrazili zgodę na wykonanie badań molekularnych w ramach badań przesiewowych, są badane pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni. Diagnozowanych jest ponad 99 proc. noworodków. Do tej pory (grudzień 2023) przebadano 654 tys. noworodków, u 91 wykryto rdzeniowy zanik mięśni. Oznacza to 1 przypadek choroby na ok. 7 400 urodzeń, co jest zgodne z prognozami ekspertów [54].

Zestawienie danych epidemiologicznych dla Polski

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane epidemiologiczne dla polskiej populacji.

Tabela 8. Zestawienie danych epidemiologicznych dla Polski

Parametr	Wartość	Źródła danych
Chorobowość na SMA	1 200 osób	Raport SMA [46]
Zapadalność na SMA	13,91/100 000	Najnowsze wyniki Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce [54]

Szczegółowe dane epidemiologiczne dla Polski zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [8].

2.6.2. Dane epidemiologiczne dla innych krajów

Zapadalność SMA (objawowe)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 badań, w których odnaleziono informacje na temat zapadalności na SMA w innych krajach europejskich oraz USA: *Ludvigsson 1999* [57], *Darin 2000* [58], *Vaidla 2006* [59], *Arkblad 2009* [60], *Prior 2010* [61], *Sugarman 2012* [62] oraz *Verhaart 2017* [55]:

- W publikacji *Ludvigsson 1999* [57] określono częstość zachorowania SMA w Islandii na podstawie 15-letniego okresu obserwacji (1982-1996). Zapadalność na wszystkie typy SMA wynosi 13,7 na 100 tys. urodzeń (1:7 287). Natomiast zapadalność (na 100 tys.) z podziałem na typy SMA wynosi odpowiednio 6,1 dla SMA typu 1; 3,0 dla SMA typu 2 oraz 4,6 dla SMA typu 3.
- W publikacji *Darin 2000* [58] przeanalizowano rejestry szpitali pediatrycznych w Szwecji w latach 1979-1994 pod kątem rozpoznania zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Na podstawie tych danych oszacowano między innymi zapadalność SMA typu 1 i 2, odpowiednio na poziomie 4,1 i 1,0 na 100 tys. żywych urodzeń.
- W badaniu *Vaidla 2006* [59] określono zapadalność SMA typu 1 w Estonii w okresie styczeń 1994 do grudzień 2003 roku. Informacje na temat pacjentów pochodzą z dwóch dziecięcych szpitali w Estonii (do których trafiają wszystkie dzieci poniżej 18 roku życia w Estonii z wszelkimi problemami rozwojowymi). Wśród 15 zidentyfikowanych przypadków SMA w badanym okresie, 9 było typu 1 (60%). W związku z tymi danymi, częstość występowania SMA typu 1 w Estonii wynosi 1 na 14,4 tys. żywych urodzeń.
- W publikacji *Arkblad 2009* [60] określono zapadalność SMA w Szwecji na podstawie danych z rejestrów szpitali dziecięcych i ośrodków rehabilitacyjnych dla dzieci poniżej 16 roku życia ze zdiagnozowanym SMA w latach 1980-2006. Oszacowana zapadalność na SMA wynosi 1 na 11,8 tys. żywych urodzeń. Spośród 45 przypadków SMA, włączonych do badania epidemiologicznego, SMA typu 1 zdiagnozowano u 19 pacjentów, SMA typu 2 u 11 pacjentów oraz SMA typu 3 u 15 pacjentów.

- W publikacji *Prior 2010* [61] zapadalność SMA w populacji ogólnej USA szacowana jest na 1 na 10 026 natomiast badanie *Sugarman 2012* [62], przeprowadzone w USA na wieloetnicznej grupie 68 478 osób wykazało zapadalność około 1 na 11 000 urodzeń.
- W publikacji *Verhaart 2017* [55] przedstawiono wyniki badania, którego celem była ocena m.in. zapadalności SMA w latach 2011-2015 na podstawie analizy danych z kilku źródeł: wyników ankiety rozprawdzonej do laboratoriów genetycznych w 18 krajach europejskich (w tym w Polsce) oraz na podstawie danych z dwóch rejestrów: *TREAT-NMD Global SMA Patient Registry* oraz *Care and Trial Sites Registry* (CTSR). W analizowanych krajach zidentyfikowano 784 nowe przypadki SMA w 2015 roku i 3 776 w całym analizowanym okresie, tj. 2011-2015. W publikacji podano wskaźnik zapadalności na SMA w 2015 roku i w latach 2011-2015 dla każdego państwa, które uczestniczyło w badaniu.

Odnalezione publikacje i raportowane dane na temat zapadalności na SMA objawowe zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Zapadalność na SMA objawowe w innych krajach europejskich i USA

Źródło	Populacja	Dane epidemiologiczne [zapadalność] w przeliczeniu na:	
		liczby urodzeń	na 100 tys. urodzeń
<i>Ludvigsson 1999</i> [57]	Islandia, 1982-1996	SMA ogółem: 1 na 7 299 SMA 1: 1: 16 393 SMA 2: 1: 33 333 SMA 3: 1: 21 739	SMA ogółem: 13,7 w tym: SMA 1: 6,1 SMA 2: 3,0 SMA 3: 4,6
<i>Darin 2000</i> [58]	Szwecja, 1979-1994	SMA 1: 1: 24 390 SMA 2: 1: 100 000	SMA 1: 4,1 SMA 2: 1,0
<i>Vaidla 2006</i> [59]	Estonia, 1994-2003	SMA 1: 1: 14 400	SMA 1: 6,9
<i>Arkblad 2009</i>	Szwecja, 1980-2006	SMA ogółem: 1:11 800 Podział na typy: SMA 1: 19/45 (42%) SMA 2: 11/45 (24%) SMA 3: 15/45 (33%)	SMA ogółem: 8,5
<i>Prior 2010</i> [61]	USA, 2007-2009	SMA ogółem; 1: 10 026	SMA ogółem: 10,0
<i>Sugarman 2012</i> [62]	USA (wieloetniczna grupa), 2008-2009	SMA ogółem: 1: 11 000	SMA ogółem: 9,1
<i>Verhaart 2017</i> [55]	18 krajów europejskich, 2011-2015	SMA ogółem mediana: 1: 8 403 zakres: 1: 15 873 – 3 745	SMA ogółem mediana: 11,9 zakres: 6,3 – 26,7
<i>Vill 2021</i> [69]	Niemcy, 2018-2020	SMA: 1: 6 910	SMA: 14,5

Zapadalność SMA (przedobjawowe, badania przesiewowe)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano sześć badań (opisanych w siedmiu publikacjach) przedstawiających dane dotyczące wykrywalności (zapadalności) SMA w przypadku diagnozowania choroby w ramach badań przesiewowych u noworodków.

- Od stycznia 2018 r. na terenie 2 niemieckich landów tj. Bawarii oraz Nadrenii Północnej-Westfalii prowadzony jest pilotażowy program badań przesiewowych w kierunku rozpoznania SMA. Do lutego 2019 r. (*Vill 2019* [63]) program objął 80% noworodków z Bawarii oraz 40% noworodków z Nadrenii Północnej-Westfalii. Spośród 165 525 przebadanych w ciągu 13 miesięcy noworodków u 22 zdiagnozowano SMA (wskaźnik zapadalności wyniósł na 1:7 524, 13,3 przypadków na 100 tys. osób). U każdego pacjenta określono liczbę kopii genu SMN2: u 10 pacjentów występowało 2 kopie SMN2, u 4 pacjentów 3 kopie SMN2 i u 8 pacjentów 4 kopie SMN2. Po uwzględnieniu danych z dłuższego o 1 miesiąc okresu obserwacji (*Mueller-Felber 2020* [64]), wśród 179 761 dzieci, diagnozę SMA potwierdzono u 25 z nich (wskaźnik zapadalności wyniósł na 1:7 190, 13,9 przypadków na 100 tys. osób). Wstępne dane do końca sierpnia 2019 r. (*Vill 2019* [63]) wskazują, że wskaźnik zapadalności wynosi 1:7 096 (34 przypadki SMA spośród 241 270

przebadanych noworodków, 14,1 przypadków na 100 tys. urodzeń). W publikacji *Vill 2021* [69] zaprezentowano wyniki kliniczne po 2 latach badań (od stycznia 2018 roku do stycznia 2020 roku). Spośród 297 163 próbek z badań przesiewowych noworodków wykryto 43 przypadki SMA (wskaźnik zapadalności wyniósł 1:6 910, 14,5 przypadków na 100 tys. osób).

- W październiku 2018 roku w Nowym Jorku został wprowadzony na stałe program badań przesiewowych wśród noworodków. W publikacji *Kay 2020* [65] podsumowano, że w ciągu pierwszego roku trwania programu badaniom poddano 225 093 dzieci, spośród których diagnozę SMA postawiono u 8 dzieci. Wynik ten przekłada się na dość niski współczynnik zapadalności (3,6 na 100 tys. urodzeń), jednakże należy zauważyć, że badanie objęło swoim zasięgiem niewielki obszar geograficzny, przez co wyniki mogą nie być reprezentatywne.
- W badaniu *Kariyawasam 2019* [66] spośród przebadanych 103 903 noworodków w Australii w okresie od sierpnia 2018 roku do czerwca 2019 roku u 9 noworodków zdiagnozowano SMA (wskaźnik zapadalności wyniósł 1:11 545 lub 8,66 przypadków na 100 tys. osób).
- Od marca 2018 r. do lutego 2021 r. w południowej Belgii przeprowadzono trzyletni program pilotażowy badań przesiewowych w kierunku rozpoznania SMA (*Boamer 2021* [67]). Przebadano 136 339 noworodków, wśród których u 9 dzieci postawiono diagnozę SMA. Dodatkowo SMA zdiagnozowano u jednego noworodka w wieku 4 miesięcy, po wystąpieniu objawów. Wskaźnik zapadalności wyniósł 1:13 634, 7,33 przypadków na 100 tys. osób.
- Od października 2019 r. do października 2020 r. w Wisconsin przebadano w kierunku rozpoznania SMA 60 984 noworodków w ramach programu badań przesiewowych (*Baker 2022* [68]). Diagnozę SMA postawiono u 6 dzieci (wskaźnik zapadalności wyniósł 1:10 164 lub 9,84 przypadków na 100 tys. osób).

Poniżej w tabeli podsumowano dane o zapadalności na SMA (przedobjawowe, badania przesiewowe) w krajach europejskich i USA (Tabela 10).

Tabela 10. Zapadalność na SMA przedobjawowe w innych krajach europejskich i USA

Źródło	Populacja	Dane epidemiologiczne [zapadalność] w przeliczeniu na:	
		liczby urodzeń	na 100 tys. urodzeń
<i>Vill 2019</i> [63] <i>Mueller-Felber</i> [64]	Niemcy, 2018-2019	SMA ogółem: 1: 7 524 – 7 096	SMA ogółem: 13,3 – 14,1
<i>Vill 2021</i> [69]	Niemcy, 2018-2020	SMA ogółem: 1: 6 910	SMA ogółem: 14,5
<i>Kay 2020</i> [65]	USA, 2018	SMA ogółem: 1: 28 137	SMA ogółem: 3,6
<i>Kariyawasam 2019</i> [66]	Australia, 2018-2019	SMA ogółem: 1: 11 545	SMA ogółem: 8,7
<i>Boamer 2021</i> [67]	Belgia, 2018-2021	SMA ogółem: 1: 13 634	SMA ogółem: 7,33
<i>Baker 2022</i> [68]	USA, 2019-2020	SMA ogółem: 1: 10 164	SMA ogółem: 9,84

Dodatkowo w raporcie SMA z 2022 roku [46] przedstawiono podsumowanie wyników badań przesiewowych noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni w wybranych 11 krajach.

Ze względu na dostępność polskich danych epidemiologicznych, dane z zagranicznych badań epidemiologicznych nie zostały wykorzystane w obliczeniach analizy i przedstawiono je wyłącznie w celach podglądowych. Należy zaznaczyć, że z wyjątkiem danych z dwóch publikacji (*Darin 2000* [58], *Kay 2020* [65]), uzyskane wyniki w zakresie współczynników zapadalności SMA nie różnią się znacznie od danych uzyskanych z polskich badań epidemiologicznych.

Typy SMA

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również inne źródła dotyczące odsetka poszczególnych typów SMA, które wskazują na inne odsetki niż wynika z polskich danych epidemiologicznych. Przedstawiono je w tabeli poniżej, wraz ze wskazaniem referencji do dwóch publikacji (Tabela 11).

Tabela 11. Odsetek poszczególnych typów SMA – inne zidentyfikowane źródła ([70, 71])

Parametr	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Inne źródła [70, 71]	58%	29%	13%

W dalszych rozważaniach dla występowania typów SMA nie uwzględniono danych z pojedynczych zagranicznych badań epidemiologicznych (Tabela 9).

Liczba kopii SMN2

Spośród odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, najlepsze dane pozwalające określić zależność między typem SMA a liczbą kopii genu SMN2 odnaleziono w publikacji *Calucho 2018* [72]. W badaniu tym autorzy przeanalizowali dane od 625 wcześniej nieleczonych chorych z SMA w Hiszpani oraz dokonali przeglądu mającego na celu odnalezienie opublikowanych dotychczas na ten temat doniesień naukowych od roku 1999. W ten sposób uzyskano dane od kolejnych 2 834 chorych i tym samym pełna populacja badania wyniosła 3 459 chorych. Szczegółowe dane z odnalezionego badania oraz obliczone na ich podstawie odsetki chorych z SMA z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12. Liczba kopii genu SMN2 u dotychczas nieleczonych chorych z SMA - *Calucho 2018* [72] (dane) – nowi chorzy

Parametr	Liczba kopii genu SMN2	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Liczba pacjentów w badaniu	-	1 256	1 160	1 043
Liczba pacjentów z liczbą kopii genu SMN2	1	88	4	0
	2	919	190	54
	3	245	902	515
	4	3	59	455
	5	1	3	16
	6	0	0	3
Liczba kopii SMN2 ≤3	≤3	99,68% ^a (1 252/1 256)	94,48% (1 096/1 160)	54,55% (569/1 043)

^a w dalszych obliczeniach przyjęto dla uproszczenia, że nie więcej niż 3 kopie genu SMN2 występują u wszystkich chorych z SMA typu 1

Ponieważ w odnalezionej publikacji *Calucho 2018* [72] uwzględniono dane z innych opublikowanych do roku 2018 wcześniej badań, nie dokonywano ich osobnej analizy.

W publikacji *Vill 2021* [69] znajdują się także informacje dotyczące liczby kopii genu SMN2 wśród zdiagnozowanych przypadków SMA. Dane z badania przedstawione są w poniższej tabeli (Tabela 13). Z przeprowadzonego badania wynika, że odsetek chorych z SMA z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 wynosi 63% (łącznie 27 przypadków).

Tabela 13. Liczba kopii genu SMN2 u chorych z SMA (Vill 2021 [69])

Parametr	Liczba kopii genu SMN2	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Zdiagnozowane SMA w badaniu	-	43	100%
Liczba kopii genu SMN2	1	-	-
	2	17	39,5%
	3	10	23,3%
	4	14	32,5%
	5	2	4,5%
≤3 kopie genu SMN2		27	62,8%

Pacjenci objawowi wśród pacjentów zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych

Zgodnie z danymi raportowanymi w publikacji Vill 2021 [69], u 8 spośród 27 pacjentów zdiagnozowanych w ramach badania przesiewowego z 2 lub 3 kopiami genu SMN2 wystąpiły wczesne objawy aktywnego procesu chorobowego SMA (29,6%, Tabela 14).

Tabela 14. Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami wśród pacjentów z 2-3 kopiami genu SMN2 (Vill 2021 [69])

Parametr	2-3 kopie SMN2
Liczba pacjentów, w tym:	27
Bezobjawowi	19
Z wczesnymi objawami aktywnego procesu chorobowego	8
Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami	29,6%

Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia

Na podstawie publikacji Vill 2021 [69] wyznaczono średnią liczbę dni od diagnozy do momentu otrzymania leczenia. W obliczeniach uwzględniono dane dla pacjentów z liczbą kopii SMN2 ≤3 z podanym wiekiem w momencie diagnozy (za moment ten uznano pierwszą wizytę konsultacyjną w centrum leczenia SMA / pobranie drugiej próbki materiału genetycznego do badań) oraz podanym wiekiem w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku. Z puli pacjentów do obliczeń wykluczono chorych z liczbą kopii SMN2 >3, ponieważ nie stanowią oni populacji docelowej analizy (odsetek pacjentów z liczbą kopii SMN2 ≤3 wśród pacjentów z SMA typu 1 wynosi 100%). Ponadto w ramach badania Vill 2021 [69] wśród takich pacjentów nie wdrażano od razu aktywnego leczenia, a jedynie stosowano metodę obserwacji. W konsekwencji z rozważań wykluczono 1 pacjenta z 3 kopiami SMN2, który ze względu na błędne rozpoznanie 4 kopii SMN2 w momencie diagnozy, otrzymał leczenie dopiero w 10 miesiącu życia, kiedy nastąpiło pogorszenie jego stanu zdrowia. Ostatecznie wśród 18 uwzględnionych pacjentów średnie przesunięcie czasowe od momentu diagnozy do podania 1 dawki leku wyniosło 12,61 dni (0,41 miesiąca) (Tabela 15).

Tabela 15. Średnia liczba dni od momentu diagnozy do podania pierwszej dawki leku (Vill 2021 [69])

Pacjent	Liczba kopii genu SMN2	Wiek (dni)*	Wiek w momencie podania pierwszej dawki (dni)	Przesunięcie czasowe (dni)
1	2	11	39	28
2	3	9	24	15
5	2	8	15	7
6	3	10	24	14
10	2	10	35	25
18	2	7	25	18
19	2	8	22	14

Pacjent	Liczba kopii genu SMN2	Wiek (dni)*	Wiek w momencie podania pierwszej dawki (dni)	Przesunięcie czasowe (dni)
20	2	9	17	8
21	2	8	15	7
31	2	8	15	7
32	2	7	14	7
33	2	8	16	8
34	2	11	15	4
35	3	8	16	8
38	2	8	28	20
41	3	6	20	14
42	2	9	19	10
43	3	6	20	14
Średnia liczba dni od momentu diagnozy do podania pierwszej dawki leku				12,61

* w momencie pierwszej wizyty konsultacyjnej w centrum leczenia SMA / pobranie drugiej próbki materiału genetycznego do badań

Szczegółowe dane epidemiologiczne zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy BIA [8] – arkusz „Epidemiologia”.

2.6.3. Wielkość populacji docelowej

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o ChPL produktu leczniczego Zolgensma® [2]);
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 16. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Roczna liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	31
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	31
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Objawowe SMA typu 1: 3* Przedobjawowe SMA: 24*
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	27

*liczebność populacji uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji dla założeń scenariusza „nowego” (szczegóły przedstawiono w BIA; rozdział 1.6.2) [8]

Szczegółowe dane dotyczące kalkulacji zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [8].

2.6.4. Jakość życia, obciążenie chorobą oraz niezaspokojone potrzeby medyczna

Jakość życia

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) to rzadka choroba genetyczna. Sekretariat Naukowy Komitetu Ekspertów Unii Europejskiej ds. Chorób Rzadkich (EUCERD) uznaje za choroby rzadkie takie schorzenia, które odnotowywane są z częstotliwością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 urodzeń oraz stanowią zagrożenie dla życia lub w znaczny sposób upośledzają jego jakość [82].

Mimo dużego zróżnicowania chorób rzadkich, z „mozaikowego” (choroba o rozmaitej symptomatologii) obrazu klinicznego można wyabstrahować cechy ponadjednostkowe, pozwalające uznać je za pewną grupę chorób. Schorzenia tego typu: mają charakter przewlekły, degeneracyjny i zagrażający życiu; są nieuleczalne; w większości przypadków wdraża się jedynie leczenie objawowe lub paliatywne; w połowie przypadków ujawniają się w wieku dziecięcym; prowadzi do znacznej niepełnosprawności obniżającej jakości życia; ponadto obciążają psychicznie oraz ekonomicznie chorych oraz ich rodziny [82]. Wskaźnik długości życia osób obciążonych chorobami rzadkimi uzależniony jest od rodzaju schorzenia: niekiedy jest ono bezpośrednią przyczyną śmierci zaraz po urodzeniu, inne są przyczyną postępujących zmian fizjologicznych i anatomicznych zagrażających życiu i prowadzących do jego przedwczesnej utraty lub niesprawności obniżającej jego jakość [82].

Pomimo sukcesów terapii, **rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni ma ogromny wpływ na życie i niezależność pacjentów**. Objawy, takie jak osłabienie siły mięśniowej czy większa męczliwość, utrudniają codzienne funkcjonowanie, tym bardziej, im cięższy typ choroby jest rozpoznany. Jeśli mamy do czynienia z postacią o najcięższym przebiegu, zwykle codzienne czynności – żucie, przełykanie, a także poruszanie się – są bardzo ograniczone. Może dochodzić do trudności z oddychaniem i w rezultacie pacjenci wymagają wsparcia oddechowego. Z uwagi na dolegliwości, nie tylko pacjenci, lecz także całe rodziny doświadczają ograniczeń ze strony fizycznej, psychologicznej oraz ekonomicznej, co niewątpliwie wpływa na jakość życia pacjenta i rodziny [46].

Mali pacjenci z bardziej zaawansowanymi postaciami choroby są często hospitalizowani z powodu zagrażających życiu problemów oddechowych, pojawiających się w wyniku powikłań infekcji dróg oddechowych, które są zwykle nieszkodliwe dla ich zdrowych rówieśników. Dziecko korzystające ze wsparcia oddechu wymaga opieki specjalistycznego ośrodka wentylacji domowej (anestezjologa i pielęgniarki). Także pacjent żywiony/dożywiany dojelitowo powinien znajdować się pod opieką poradni żywieniowej i lekarza dietetyka. Konieczna jest również pomoc ortotyka oraz zindywidualizowane zaopatrzenie ortopedyczne. W najcięższych przypadkach chory wymaga opieki paliatywnej, ukierunkowanej na poprawę jakości życia oraz przeciwdziałanie cierpieniu fizycznemu i psychicznemu w warunkach domowych, hospicyjnych lub w poradni czy na szpitalnym oddziale medycyny paliatywnej [82].

Chorzy na SMA borykają się z ograniczeniami wynikającymi zarówno z charakteru i przebiegu choroby, jak również z problemów związanych z potrzebą korzystania z wielodyscyplinarnej opieki zdrowotnej. Wszystkie te ograniczenia oddziałują negatywnie na ich jakość życia. Wyniki ostatnich badań są zbieżne i pozwalają stwierdzić, że **osoby cierpiące na SMA osiągają wyniki znacznie gorsze od wyników populacji ogólnej, ponieważ wpływa to jednocześnie na kilka wymiarów HRQOL** [83].

W analizie *Peña-Longobardo 2020*, której celem było oszacowanie wpływu ekonomicznego i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQOL) u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) w trzech europejskich krajach (Francja, Niemcy, Wielka Brytania). Do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia zarówno pacjentów, jak i opiekunów wykorzystano zastępczą wersję 5-wymiarowego i 3-poziomowego testu EuroQol (EQ-5D-3L) dla pacjentów oraz 5-wymiarowego i 5-poziomowego testu EuroQol (EQ-5D-5L) dla opiekunów. Głównym powodem stosowania różnych wersji kwestionariuszy był fakt, że EQ-5D-5L jest przeznaczony wyłącznie dla osób dorosłych. Kwestionariusze te są ogólnymi instrumentami używanymi do oceny jakości życia z uwzględnieniem pięciu

różnych wymiarów: mobilności, samoopieki, codziennych czynności, bólu/dyskomfortu oraz lęku/depresji. Standaryzowane wartości referencyjne to 0 (śmierć lub równowartość śmierci) i 1 (doskonałe zdrowie), chociaż możliwe są również wartości ujemne (stan zdrowia gorszy niż śmierć). Ponadto, instrumenty EQ-5D obejmują wizualno-analogową skalę (VAS), która przedstawia wartości od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (najlepszy), gdy uczestnicy proszeni są o ocenę ogólnego stanu zdrowia w dniu wywiadu. Do analizy stopnia zależności pacjentów i obciążenia opiekunów wykorzystano także dwa inne instrumenty: **wskaźnik Barthela**, który mierzy (nie)zdolność do wykonywania czynności życia codziennego, oceniając stopień zależności: począwszy od 0 punktów (całkowicie zależny) do 100 punktów (całkowicie niezależny). Drugim instrumentem do pomiaru obciążenia opiekunów w związku z powierzonymi zadaniami był **wywiad obciążeniowy Zarit** (wersja 22-punktowa; pytania dotyczą ich stosunku do opieki). Całkowity wynik wywiadu waha się od 0 do 88, przy czym wyniki poniżej 21 odpowiadają niewielkiemu lub żadnemu obciążeniu, a wyniki powyżej 61 – dużemu obciążeniu [83].

W sumie kwestionariusze wypełniło 34, 27 i 25 dzieci z SMA oraz ich opiekunów, odpowiednio w Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech. Większość dzieci chorych na SMA zaliczono do typu II (58% i 48% odpowiednio w Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech), a ich średni wiek w trzech rozpatrywanych krajach wynosił odpowiednio 5,5, 6,1 i 9,5 roku. W badaniu zaobserwowano, że dzieci francuskie charakteryzowały się gorszą jakością życia, przy wskaźniku użyteczności wynoszącym 0,12, co stanowi wynik dość podobny do wskaźnika dzieci w Wielkiej Brytanii, wynoszącego 0,17. Z kolei niemieckie dzieci miały znacznie lepszą jakość życia, a kompromis czasowy (TTO) wynosił 0,53. Wymiarem, który uzyskał najgorsze wyniki, był wymiar samoopieki, w którym 41,18% dzieci w Wielkiej Brytanii stwierdziło, że nie jest w stanie samodzielnie się umyć ani ubrać (44,44% we Francji i 32% w Niemczech). Wyniki te odpowiadają wynikom uzyskanym u opiekunów, ponieważ Francuzi mieli średni wynik HRQOL (TTO) wynoszący 0,39 (najniższy), w porównaniu z wynikami TTO wynoszącymi odpowiednio 0,85 i 0,80 w Wielkiej Brytanii i Niemczech. Z analizy wynika, że osoby cierpiące na SMA charakteryzują się bardzo niską jakością życia związaną ze stanem zdrowia, a pomiędzy poszczególnymi krajami Europy występują duże różnice pomiędzy HRQOL [83].

Kwestionariuszem EQ-5D został uwzględniony do oceny jakości życia również w badaniu *Xu 2023*. Dodatkowo zastosowano tu również narzędzie PROMIS-29: system informacji o wynikach zgłaszanych przez pacjenta (ocena preferencji – PROPr). W badaniu wzięło udział 137 osób chorych na SMA [84]. W przypadku oceny wg skali EQ-5D-5L, dla większości wymiarów zaobserwowano silne efekty „sufitowe” i „podłogowe” (ang. *ceiling and floor effect*). Efekty pułapu (sufitowe) występują, gdy znaczny odsetek uczestników uzyska najlepszy lub maksymalny możliwy wynik, natomiast efekty dna (podłogowe) występują, gdy dzieje się odwrotnie, tj. znaczny odsetek uczestników uzyskuje najgorszy lub minimalny dostępny wynik. W EQ5d-5L ból/dyskomfort był na poziomie dolnym i wyniósł 47,4%, podczas gdy efekt pułapu w samoopiece był na poziomie 49,6% a lęk i depresja osiągnęły 35,8%. Jedynie mobilność i zwykłe czynności nie wykazywały odpowiednio efektu pułapu i efektu dna. Żaden z uczestników nie zgłosił ani najlepszego, ani najgorszego stanu zdrowia mierzonego za pomocą EQ-5D-5L. Jeśli chodzi o skalę PROMIS-29, żadna z podskali nie wykazała efektu pułapu, jednak bólu i funkcjonowanie fizyczne wykazały silny efekt dolny (32,1% i 45,3%, odpowiednio), podczas gdy niektóre podskale zdrowia psychicznego wykazywały łagodne efekty dolne (niepokój/strach – 16,8%, depresja/smutek – 18,2%) [84].

Z badań wynika, że osoby z SMA nie deklarują, by jakość ich życia związana była ze stopniem niesprawności ruchowej, choć bez wątpliwości doświadczają one stresu i ekstremalnych obciążeń psychicznych, co wymaga – z uwagi na przewlekły i postępujący charakter schorzenia – wypracowania indywidualnego stylu adaptacji do zachodzących w organizmie zmian oraz sposobu radzenia sobie z chorobą. Inne z kolei badania pokazują, że najważniejszym oczekiwaniem chorych z SMA jest zatrzymanie postępu choroby [82].

Każda możliwość poprawy w funkcjonowaniu pacjentów z SMA jest niezwykle ważna i istotnie wpływa na polepszenie jakości życia pacjenta i jego rodziny. Nie ulega wątpliwości, że podczas dyskusji na temat leczenia pacjentów z SMA należy wziąć pod uwagę perspektywę i oczekiwania chorych oraz ich najbliższych. Istotna w wyborze procesu terapeutycznego jest współpraca zarówno lekarzy, jak i osób chorych na SMA oraz ich

opiekunów. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że pacjenci przede wszystkim oczekują bezpiecznych i skutecznych klinicznych terapii. Z ich perspektywy stabilizacja oraz nawet niewielkie zmiany w zdolnościach funkcjonalnych mogą mieć ogromny wpływ na codzienne życie [46].

Analiza wypowiedzi pacjentów z SMA pokazała, że większość z nich uznałaby za sukces zatrzymanie postępu choroby. Pokazało to realistyczne nastawienie tej grupy chorych względem dzisiejszych możliwości terapeutycznych – zmiany, które zaszły w organizmach dorosłych dziś chorych z SMA są nieodwracalne, dlatego nawet mimo świadomości istnienia leków na SMA, nie oczekują oni cofnięcia degeneracji w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Możliwe jest natomiast zahamowanie ich progresji [82].

Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w wywiadzie dla Fundacji SMA [85] przedstawiła najnowsze wyniki polskiej praktyki leczenia SMA, które wskazują na istotną poprawę kliniczną u większości pacjentów. Wyniki prowadzonych w Polsce badań obserwacyjnych (RWE) z leczenia starszych dzieci i osób dorosłych z rdzeniowym zanikiem mięśni (grupa 120 osób z SMA; okresu obserwacji: 30-miesięcy) pokazują, że zastosowana terapia to więcej niż stabilizacja. Podkreśla również, że: „widzi skuteczność i efekty leczenia na co dzień w aktywnościach społecznościowych podopiecznych i cieszy się, że dzisiaj chorzy na SMA mogą myśleć o przyszłości i realizować się społecznie i zawodowo” [85].

W Raporcie SMA z 2022 r. [46] polscy eksperci kliniczni uznają, że: rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą centralnego układu nerwowego, prowadzącą do zaniku neuronów ruchowych. To prowadzi do zaniku mięśni i wtórnie mamy do czynienia z dysfunkcją różnych układów, np. mięśniowo-szkieletowego, układu oddechowego, trawiennego, kostno-szkieletowego. Najczęściej jest to obserwowane u pacjentów z ciężkim SMA typu 1. Do zapewnienia choremu prawidłowej opieki niezbędne jest współdziałanie wielu specjalistów na różnych poziomach systemu opieki zdrowotnej.

Obciążenie chorobą (obciążenie społeczno-ekonomiczne)

Pomimo, że SMA zalicza się do chorób rzadkich i obejmuje relatywnie niewielką liczebnie grupę osób, jednak schorzenie to wywiera istotne obciążenie ekonomiczne i społeczne. Najczęstszymi jej postaciami są: SMA typu 1 oraz SMA typu 2, które ujawniają się bardzo wczesnie od momentu urodzenia i prowadzą do wczesnej i dużej niepełnosprawności dziecka.

Chorzy z SMA1 oraz ich opiekunowie charakteryzują się najniższą jakością życia w porównaniu do osób doświadczających bardziej przewlekłych postaci tj. SMA2 i SMA3 [86].

W miarę postępu choroby, pacjenci oraz ich opiekunowie doświadczają coraz większych obciążeń społecznych. Trudności w życiu rodziców lub opiekunów dziecka z SMA rozpoczynają się już w momencie diagnozowania dziecka. Pojawia się stres związany z niepewnością co do możliwej diagnozy. Po uzyskaniu wyniku potwierdzającego rodzice stoją wobec problemów związanych z wprowadzaniem leczenia i wyborami dotyczącymi zapewnienia właściwej opieki dziecku. Niejednokrotnie zmusza ona opiekunów do podjęcia zmian w obszarze aktywności życiowej i kariery zawodowej. Opiekunom towarzyszy również ciągły lęk związany z ryzykiem przedwczesnej śmierci dziecka i poczucie bezradności wobec postępujących objawów choroby.

Opierając się na wynikach badania fokusowego *Qian 2015* z grupami pacjentów, opiekunów chorych oraz klinicystami, specjalizującymi się w tematyce SMA, można stwierdzić, że najsilniejsze oddziaływanie społeczne na te grupy ma SMA1. Do najczęściej podnoszonych trudnych kwestii przez opiekunów dzieci z SMA związanych z wpływem choroby na życie były:

- przeciwdziałanie przedwczesnej śmierci,
- dokonywanie trudnych wyborów związanych z leczeniem (problem wprowadzania inwazyjnych metod mechanicznej wentylacji),
- uczucie smutku i lęki,

- problemy ze snem u opiekunów (konieczność wielokrotnego przebudzania w ciągu nocy, aby pomóc dziecku przewrócić się, albo zapobiec odleżynom),
- stres związany z opieką nad dzieckiem o dużej niepełnosprawności fizycznej, które wymaga wysokiego poziomu opieki fizycznej i stałego nadzoru,
- ograniczenie zdolności do spotkań towarzyskich i aktywności poza domem,
- presja na finanse rodzinne z tytułu utraconego dochodu związaną z czasem poświęconym na dodatkowe potrzeby dziecka [87].

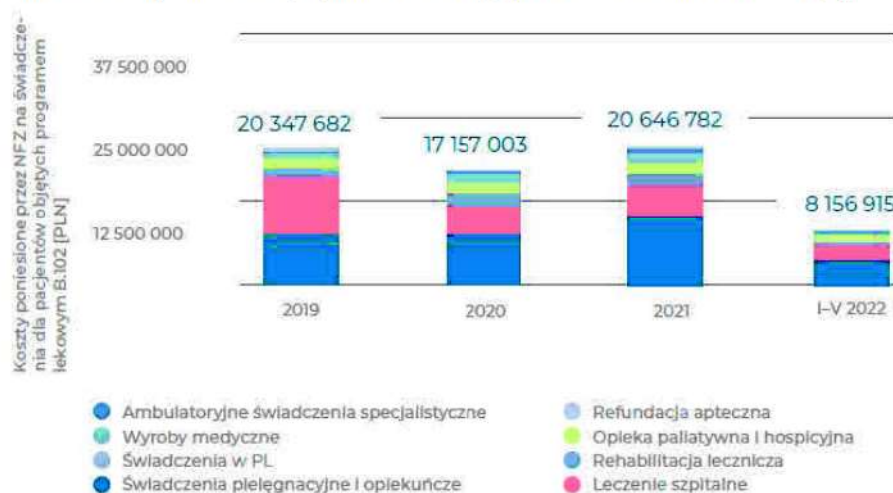
W badaniu *Armstrong 2016*, w ramach którego porównywano osoby z SMA z osobami bez SMA wykazano, że bardzo duży odsetek chorych na SMA wymaga hospitalizacji (69,5%). Konieczność odbywania wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz stosowanie leków generuje 26 krotnie wyższe koszty medyczne wśród osób z SMA w porównaniu z osobami niedotkniętymi tym schorzeniem. Istotną składową kosztów bezpośrednich o charakterze niemedyceznym są koszty związane z dostosowaniem warunków lokalowych do potrzeb pacjenta (18%) oraz z opieką nieformalną (29% kosztów). Opieka nad chorym dzieckiem z SMA wiąże się często z pobieraniem świadczeń pielęgnacyjnych (61% gospodarstw domowych z chorym na SMA dzieckiem), które bardzo często są jedynym źródłem utrzymania [88].

W przypadku jednostki chorobowej o tak ostrym przebiegu jak SMA sam lek nie jest jedynym nośnikiem kosztów opieki nad pacjentami. Pozostałe bezpośrednie koszty medyczne stanowią istotny składnik całkowitych kosztów. [46]. Do kosztów świadczeń udzielanych pacjentom z SMA należą świadczenia z kategorii:

- Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne,
- Rehabilitacja lecznicza,
- Leczenie szpitalne, poza programem lekowym,
- Opieka paliatywna i hospicyjna,
- Koszty świadczeń w ramach programu lekowego (m.in. diagnostyka oraz podanie leku),
- Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze,
- Refundacja apteczna,
- Refundacja kosztów zaopatrzenia w wyroby medyczne [46].

Poniżej przedstawiono całkowite koszty świadczeń medycznych udzielonych pacjentom leczonym w programie lekowym B.102 w latach 2019–2021 [46].

Rysunek 6. Całkowite koszty świadczeń u pacjentów z SMA objętych PL B.102 w latach 2019–2021 [46].



Poszczególne typy SMA charakteryzują się różnym przebiegiem oraz różną intensywnością objawów, co jest skorelowane z rodzajem i wysokością ponoszonych przez system kosztów. Typ 1 SMA daje objawy najwcześniej

oraz charakteryzuje się najcięższym przebiegiem, podczas gdy typy 3 i 4 mają lżejszy przebieg. Choć pacjenci z SMA1 stanowią pomiędzy 20-30% leczonej populacji w programie lekowym (w zależności od roku analizy), ich leczenie pochłania prawie 60% całkowitych kosztów [46].

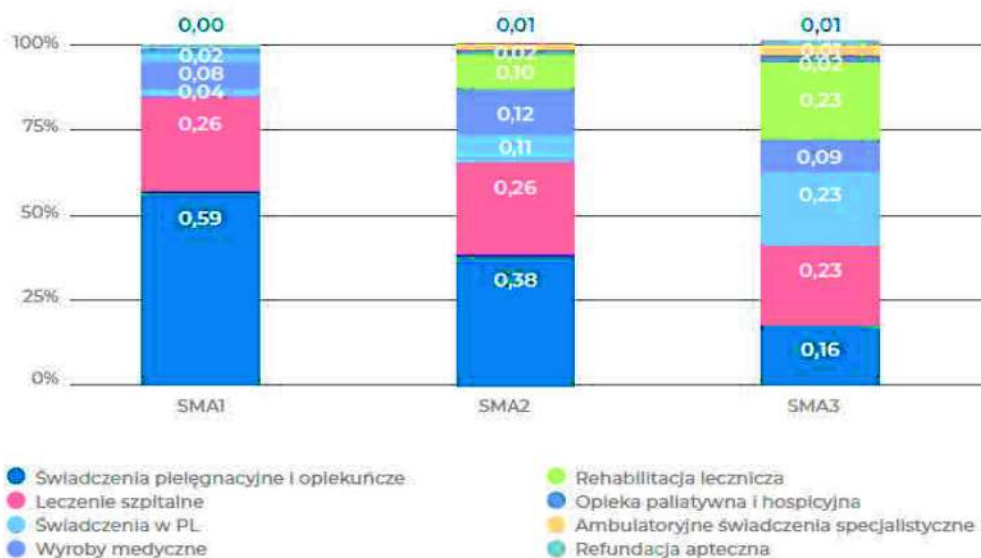
Szczegółowe rozbitcie typów choroby i udziału w całkowitych kosztach przedstawia rysunek poniżej [46].

Rysunek 7. Podział kosztów poniesionych przez NFZ na świadczenia dla pacjentów leczonych w PL B.102 wg typów SMA [46]



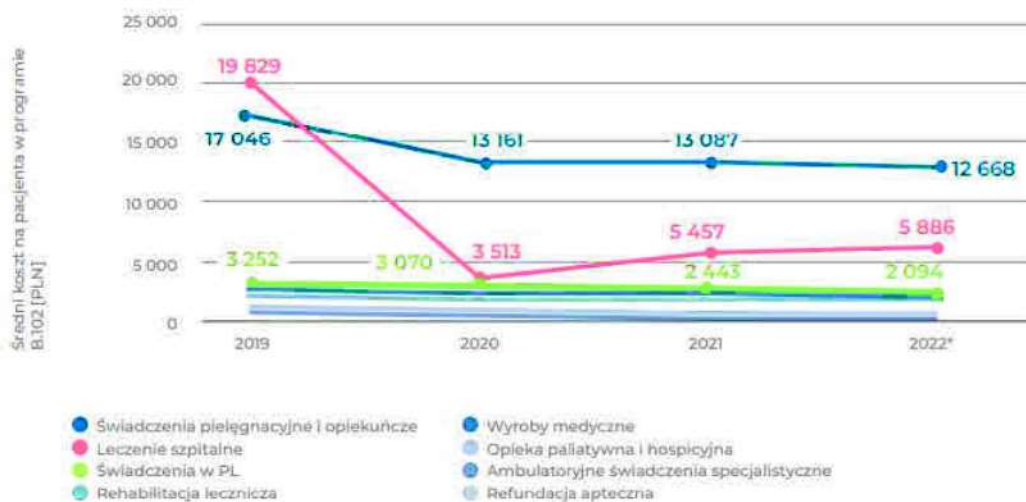
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze stanowią niemal 60% kosztów opieki nad pacjentami z SMA1. W przypadku SMA2 jest to 38%, a dla SMA3 – nieco ponad 16%. Jest to związane z cięższym przebiegiem choroby tych pacjentów, a więc dużo większymi potrzebami w zakresie tego rodzaju świadczeń. Niezależnie od typu choroby, leczenie szpitalne stanowi około jedną czwartą całkowitych kosztów. Dla grupy pacjentów z SMA3 istotną pozycją kosztową są świadczenia związane z uczestnictwem w programie lekowym, a więc koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku. W cięższych postaciach choroby – typ 1 i 2 – pozycja ta ma udział malejący w całości kosztów. Pacjenci z SMA3 relatywnie w większym stopniu korzystają z usług rehabilitacji leczniczej. Szczegółowe rozbitcie udziałów poszczególnych kategorii w całkowitych kosztach opieki nad pacjentami prezentuje rysunek poniżej [46].

Rysunek 8. Kategorie kosztów w całości wydatków NFZ, w podziale na typy SMA (okres 01.2019-04.2022) [46]



Opieka nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni jest wysoce kosztochłonna. Zasadnym jest więc monitorowanie i analizowanie kosztów w celu utrzymania nad nimi kontroli i wczesnego identyfikowania anomalii (np. nagłych wzrostów) [46].

Rysunek 9. Średnie koszty opieki nad pacjentem leczonym w programie B.102, w podziale na kategorie, w latach 2019–2022 (dane dotyczą okresu od 01.01.2022 do 31.05.2022.) [46]



Analiza kosztów opieki nad wszystkimi pacjentami włączonymi do programu do maja 2022 roku przedstawiona powyżej sugeruje, że wydatki płatnika na pacjenta są stabilne, ze spadkiem po wprowadzeniu programu lekowego, co wskazuje na wypracowanie pewnych standardów w postępowaniu z pacjentami w skali kraju. Liczebność grup pacjentów w kolejnych latach, a przede wszystkim liczba nowych inicjacji, która charakteryzuje się dynamiką ściśle malejącą, może sugerować skuteczność programu w identyfikacji pacjentów z SMA – nowe inicjacje to najprawdopodobniej nowo narodzone dzieci, badane w ramach ogólnopolskiego programu przesiewowego. Przyrost populacji leczonej w programie w kolejnych latach będzie wynikał z narodzin dzieci dotkniętych SMA [46].

W przeprowadzonej w 2022 roku ankiecie wśród chorych na SMA i ich opiekunów zapytano, jak choroba wpływa na ich aktywność zawodową oraz na ich status finansowy. Grupa ankietowana to ponad dwieście osób, opiekunów i chorych na SMA, stanowiących około 19% całej populacji. Na duże zróżnicowanie wskazują preferencje respondentów w zakresie wymiaru pracy zawodowej, na podstawie których wnioskować można o głębokiej potrzebie godzenia ról społecznych i zawodowych oraz uwzględnieniu także dysfunkcji potencjalnie mogących wynikać z choroby. Pracę na pełen etat wskazało nieco ponad 21% respondentów, pół etatu i mniej – prawie 35%, nienormowany czas pracy i własną działalność – 38%, a nienormowany czas pracy i umowę zlecenie lub umowę o dzieło – 35%. Wynika z tego, że brak możliwości podjęcia pracy bardzo ogranicza opiekunów chorych na SMA, a ogromna jest potrzeba możliwości realizacji zawodowych nawet w mniejszym wymiarze. Z drugiej strony, czynni zawodowo chorzy i opiekunowie wykorzystują urlop wypoczynkowy na zdarzenia związane z chorobą, często jest to połowa przysługujących dni wolnych. Jeżeli chodzi o wykorzystywanie opieki lub zwolnienia lekarskiego na chorego na SMA, wynosi ono średnio 33 dni w roku. Zakres czasowy pobytu w szpitalu z powodu choroby w przypadku opiekunów wynosi od 1 do nawet 200 dni, jednakże najczęściej jest to kilkanaście dni w roku [46].

Koszty społeczne i pośrednie leczenia SMA w Polsce jest trudno oszacować. Niecałe 30% opiekunów pracuje zawodowo, zaskakuje jednak, że aż ponad 60% chorych na SMA jest czynnych zawodowo, a ich wydajność wzrasta wraz z dostępem do leczenia farmakologicznego [46].

Wśród opiekunów widoczna jest mocna tendencja, aby pozostać z chorym w domu. Ponad 70% z nich rezygnuje z kariery zawodowej (jedynie 28,5% utrzymuje aktywność zawodową). Jest to również spowodowane ograniczeniami prawnymi. Opiekun pobierający świadczenie pielęgnacyjne (ok. 46,5%) nie może podjąć żadnej pracy. Z drugiej strony, patrząc na potrzebę, jaką deklarują chorzy co do zapewnienia im opieki w ciągu dnia, przy typie pierwszym SMA jest to w większości cała doba. Nie jest zaskakujące, że przy braku dostępności asystentów osób niepełnosprawnych, to właśnie rodzic decyduje się na pozostanie w domu [46].

Ciągła poprawa w modelu dostarczania świadczeń nie musi być nakierowana na bezpośrednią minimalizację kosztów, gdyż ta często prowadzi do ubytków po stronie skuteczności i jakości. Tym niemniej, niezwykle istotnym efektem działań nakierowanych na polepszanie opieki medycznej nad przewlekle chorymi pacjentami w średnio i długoterminowym horyzoncie jest **obniżenie kosztów pośrednich**, których wartość niejednokrotnie przewyższa bezpośrednie koszty medyczne [46].

Warto podkreślić, że oceniana interwencja – onasemnogen abeparwovek (Zolgensma®) jako jedyny lek **jest podawana jednorazowo** (w odróżnieniu od dwóch pozostałych leków, które należy przyjmować stale), co **przekłada się na obniżenie kosztów** bezpośrednich związanych z podaniem leku, monitorowaniem leczenia, a w konsekwencji długoterminowej, także z obniżeniem kosztów pośrednich związanych z opieką nad chorym dzieckiem.

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Rdzeniowy zanik mięśni to neurodegeneracyjna choroba, w której w dalszym ciągu obserwowana jest niezaspokojona potrzeba medyczna. Choroba ta charakteryzuje się dużą heterogenicznością, a przebieg choroby oraz rokowanie różnią się z zależności od typu SMA.

Osoby urodzone z ≤ 3 kopiami SMN2 w obecności biallelicznej delecji lub mutacji genu SMN1 mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego fenotypu, który nieleczony powoduje znaczne ograniczenia funkcji motorycznych, w tym niezdolność do chodzenia, wysokie ryzyko oddechowych powikłań wymagających pewnego stopnia wspomaganie wentylacji, wysokie ryzyko powikłań ortopedycznych, takich jak często bolesne przykurcze i skolioza oraz skróconą oczekiwaną długość życia [90].

Największa niezaspokojona potrzeba zdrowotna występuje w najniższych typach SMA, ponieważ ciężkość choroby jest w ich przypadku największa, ale również największe są szanse na najlepszą odpowiedź kliniczną. SMA typ 0 i 1 znacząco skraca długość życia chorych i ma znaczny wpływ na jego jakość [90].

W diagnostyce SMA istotne jest określenie liczby kopii genu SMN2, ponieważ wartość ta wykazuje odwrotną korelację z ciężkością przebiegu choroby, tj. wyższa liczba kopii SMN2 wiąże się z łagodniejszym przebiegiem SMA. Jeszcze niedawno jedyną opcją leczenia SMA było postępowanie objawowe, obejmujące m.in. konieczność prowadzenia wentylacji mechanicznej (metody nieinwazyjne i inwazyjne), interwencje żywieniowe i rehabilitację. W ostatnich latach nastąpił przełom w leczeniu SMA. Dostępne są 3 leki podwyższające poziom deficytowego w chorobie białka SMN: nusinersen, onasemnogen abeparwówek i rysdyplam.

Jak podkreślono w licznych publikacjach, SMA jest chorobą upośledzającą sprawność fizyczną, prowadzącą do niewydolności oddechowej i zagrażającą życiu chorego [42, 91, 92]. Postępujące osłabienie mięśni w sposób znaczący wpływa na życie zarówno chorych, jak i ich opiekunów, stanowiąc znaczne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem wykazały silne pogorszenie jakości życia chorych oraz opiekunów chorych na SMA typu 1, 2 i 3 w stosunku do populacji ogólnej [93].

Podczas tegorocznej debaty podsumowującej rok jubileuszowy – 10-lecia istnienia Fundacji SMA, polscy eksperci kliniczni specjalizujący się w leczeniu SMA wskazują, jakie marzenia oraz wyzwania zostały **postawione na 2024 r.** w leczeniu SMA [94]:

- Stworzenie systemu koordynowanej, kompleksowej opieki wielospecjalistycznej nad osobami z SMA;
- Zwiększenie liczby ośrodków leczących osoby dorosłe z SMA;
- Przedobjawowe, jak najwcześniejsze leczenie dzieci z SMA i czterema kopiami genu SMN2;
- Rozwijanie samodzielności osób żyjących z SMA w Polsce [94].

Niewątpliwym osiągnięciem jest uruchomiony w Polsce od marca 2019 r. program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (B.102.FM), który przyczynił się do zbudowania nowoczesnego systemu opieki w Polsce dedykowanego tej grupie chorych, a od września 2022 r. w jego ramach refundowane są wszystkie trzy zarejestrowane w leczeniu SMA terapie: nusinersen, rysdyplam i onasemnogen abeparwówek. W programie lekowym B.102.FM mogą być leczeni wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku, typu SMA czy stanu funkcjonalnego: **najmłodsze dzieci zdiagnozowane w badaniu przesiewowym otrzymują terapię genową ON-A**, jeśli nie mają do niej przeciwwskazań [46, 94].

Warto zauważyć, że jedynie terapia genowa onasemnogenem abeparwówek jest podawana jednorazowo (w odróżnieniu od dwóch pozostałych leków, które należy przyjmować stale), co znajduje swoje **przełożenie w kwestii mniejszego obciążenia psychicznego, które towarzyszy zarówno chorym, jak i ich opiekunom przy każdorazowym podaniu leku.**

Jak podają polscy eksperci kliniczni w raporcie SMA z 2022 r., leczenie przyczynowe uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia terapii. Najlepsze rezultaty uzyskuje się, lecząc pacjentów w stadium przedobjawowym. Na ten moment wszyscy oni osiągają zdolność samodzielnego siedzenia, a większość – samodzielnego chodzenia [46].

A zatem, kolejną zaletą leku Zolgensma® jest szybkie rozpoczęcie działania. Lek znacznie podnosi poziom białka SMN w ciągu kilkadziesiąt godzin od podania – tak bardzo, że **poziom tego białka jest porównywalny z poziomem u osoby zdrowej.** Sprawia to, że onasemnogen abeparwówek jest wyjątkowo przydatny do leczenia niemowląt i małych dzieci, u których objawy SMA jeszcze się nie pojawiły albo pojawiły się bardzo niedawno – czyli dzieci, które są na etapie, gdy utrata neuronów postępuje błyskawicznie, z dnia na dzień, a zapotrzebowanie na białko SMN jest najwyższe [89], co ma swoje odzwierciedlenie w aktualnych zapisach programu lekowego B.102.FM obejmującego leczenie ON-A u dzieci z SMA przedobjawowych oraz objawowych w wieku do 6 miesięcy, które zostały objęte programem badań przesiewowych noworodków w Polsce i które nie rozpoczęły leczenia innym lekiem na SMA [9].

Biorąc pod uwagę korzyści wynikające z jak najszybszego wdrożenia leczenia SMA oraz ryzyko postępu choroby w przypadku zwłoki w rozpoczęciu terapii [99], zasadnym zatem jest utrzymanie finansowania ze środków publicznych w Polsce ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji. W przypadku kontynuacji refundacji produktem leczniczym Zolgensma® najmłodszy chorzy w dalszym ciągu będą mieli dostęp do skutecznej opcji leczenia przyczynowego, której wygoda jednorazowego podania może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych i ich rodzin.

Zdaniem polskich ekspertów jednym z największych wyzwań (niezaspokojona potrzeba) jest aktualnie stworzenie systemu koordynowanej, wielospecjalistycznej opieki nad chorymi – rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą całego organizmu i pacjent wymaga konsultacji nie tylko neurologa, ale także lekarzy innych specjalności: ortopedy, pulmonologa czy gastrologa; nieodzowną częścią procesu leczenia pozostaje systematyczna i specjalistyczna fizjoterapia [94].

Aktualnie obowiązujący program lekowy B.102.FM jest koordynowany przez powołany przez prezesa NFZ zespół koordynacyjny oraz obejmuje szereg dodatkowych świadczeń zdrowotnych (w tym konsultacje), mogące stanowić załączek systemu opieki koordynowanej, z nałożeniem obowiązku jej koordynowania na ośrodek neurologii czy neurologii dziecięcej, jednak bez przeznaczenia odpowiednich środków na realizację tych zadań.

Obecny kształt programu nie uwzględnia jednak roli koordynatora. Mając na względzie stopień obciążenia pracą personelu medycznego, do rozważenia jest stopniowe przejście roli osoby harmonizującej działania przez profesjonalnego, odpowiednio przygotowanego koordynatora, którego docelowym zadaniem będzie „prowadzenie” chorego i jego rodziny przez system [12, 46]. Obecny kształt programu lekowego daje pewną kontrolę nad różnymi aspektami zdrowia pacjenta, jednak pełna koordynowana opieka wielospecjalistyczna to na aktualnie największa niezaspokojona potrzeba w obszarze SMA [46, 94].

Z systemowego punktu widzenia rdzeniowy zanik mięśni jest jednym ze schorzeń, w leczeniu którego można by wprowadzić kompleksową opiekę koordynowaną. Argumenty przemawiające za tym to m.in.:

- dokładnie zmapowana chorobowość i zapadalność,
- funkcjonujący program przesiewowy,
- dostępne leczenie farmakologiczne wraz z kryteriami włączania pacjentów,
- dostępność wyspecjalizowanych ośrodków zajmujących się diagnostyką, leczeniem i rehabilitacją chorych,
- stabilne finansowanie farmakoterapii,
- stosunkowo wysoka świadomość choroby wśród profesjonalistów medycznych i społeczeństwa [46].

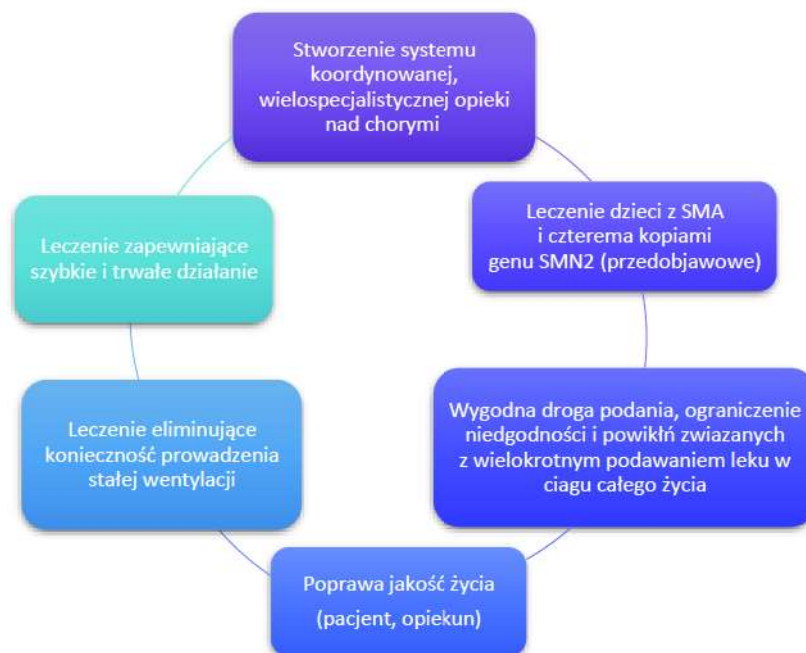
Prof. Marcin Czech (prezes Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego) podkreśla, że rdzeniowy zanik mięśni to choroba ogólnoustrojowa. W jej leczeniu należy zwracać uwagę nie tylko na funkcje motoryczne pacjenta, ale także na tzw. „ciche objawy”, jak osteoporoza, która jest elementem SMA, zaburzenia mowy czy zaburzenia połykania, które są szczególnie niebezpieczne, bo mogą doprowadzić do zachłystowego zapalenia płuc. **Koordynowana, kompleksowa opieka niesie nie tylko korzyści dla pacjentów, ale jest też bardziej opłacalna ekonomicznie** [94].

Aktualna polska sytuacja, w której niemal w każdym województwie funkcjonują już zarówno ośrodki pediatryczne, jak i dla dorosłych z SMA, jest dość dobra. Wymaga jednak optymalizacji i zwiększenia liczby placówek aktywnych w programie B.102, tak aby dostosować ją do liczebności populacji zamieszkującej województwo i umożliwić płynne przekazywanie pacjentów z opieki pediatrycznej do dorosłych. Konieczne jest wypracowanie jednolitego schematu „bilansu zamknięcia opieki pediatrycznej”, połączonego ze sformalizowanym (i kodowanym, a więc refundowanym) konsylium, na przykład w formie zdalnej, z neurologiem przejmującym opiekę nad chorym („bilans i plan otwarcia opieki nad młodym dorosłym z SMA”). Osiągnięcie pełnoletniości pacjenta z SMA i przejście spod opieki pediatrycznej powinno uwzględniać nie tylko aspekt czysto medyczny, lecz także możliwość wspierania aspiracji i planów zawodowych, osobistych pacjenta, opierać się na pełnej zaufania relacji w dalszym życiu [46].

Kolejna kwestia, wymagająca rozwiązania, to leczenie dzieci z czterema kopiami genu SMN2, czyli tzw. genu zapasowego. Teoretycznie u tych dzieci objawy choroby pojawiają się później i są mniej nasilone. Niemniej, zdaniem ekspertów, u tych dzieci także bardzo ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia, przed wystąpieniem objawów SMA [94].

Podsumowując, SMA to heterogenna grupa chorób, zaburzających rozwój motoryczny i funkcjonowanie pacjenta. Szczególnie ciężką jej odmianą jest SMA1, która dotyka niemowlęta niedługo po urodzeniu i ma bardzo niekorzystne rokowanie.

Rysunek 10. Podsumowanie niezaspokojonych potrzeb pacjentów z SMA



Każdorazowo, świadomość obciążenia związanego z SMA wymaga podejmowania multidyscyplinarnego wysiłku, mającego na celu opracowanie i wdrożenie mechanizmów wsparcia dla chorych i ich rodzin [93].

2.7. Aktualne postępowanie medyczne

Szacuje się, że zapadalność na SMA w Polsce wynosi około 1 na 7416 urodzeń. Do niedawna rdzeniowy zanik mięśni był chorobą nieuchronnie śmiertelną, często w pierwszych latach życia. Dzieci nigdy nie były w stanie zrobić pierwszego kroku, często nie rozwijały umiejętności siedzenia. Dziś, dzięki sprawnie działającym programom, wiele z nich w rozwoju nie będzie odbiegało od rówieśników, a choroba śmiertelna stała się chorobą przewlekłą. Schorzenie to stanowi jednak poważny problem zdrowotny, którego da się uniknąć, wykrywając ją w okresie przedobjawowym i niezwłocznie rozpoczynając leczenie [12].

Leczenie SMA składa się z trzech komponentów [101]:

- **Leczenie farmakologiczne:** niezbędne do zatrzymania dalszego postępu choroby i długofalowej poprawy stanu chorego. Każdy z trzech obecnie dostępnych leków (nusinersen, terapia genowa onasemnogenem abeparwówek, rysdyplam) zatrzymuje obumieranie motoneuronów i pozwala, dzięki rehabilitacji, na odwracanie jej skutków. Należy podkreślić, że wszystkie trzy leki na SMA są w stanie zapobiec pojawieniu się choroby, jeśli zostaną podane na etapie przed wystąpieniem pierwszych objawów. Poza wskazaniami rejestracyjnymi w SMA stosuje się pomocniczo salbutamol.

- **Leczenie objawowe** mające na celu zmniejszenie dolegliwości związanych z komplikacjami SMA. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, komplikacje mogą obejmować: uogólnione osłabienie mięśni, niewydolność oddechową, brak możliwości przełykania, przykurcze mięśniowe, skrzywienia kręgosłupa, zapadalność na choroby zakaźne. U chorego stosuje się m.in.: rehabilitację, ortezy, mechaniczne wsparcie oddechu, gastrostomię, chirurgiczną korektę skoliozy.
- **Leczenie zapobiegawcze**, którego celem jest zapobieganie komplikacjom związanych z SMA. Stosuje się intensywną rehabilitację, zapobiegawczo wprowadza nieinwazyjne wsparcie oddechu, u niektórych pacjentów stosuje się specjalną dietę, używa się gorsetów opóźniających powstawanie skrzywień kręgosłupa, stosuje się szczepienia ochronne.

Szczegóły dotyczące leczenia objawowego oraz zapobiegawczego przedstawiono w załączniku 9.4.

Obecnie dostępne są trzy różne terapie SMA modyfikujące przebieg choroby (nusinersen, onasemnogen abeparwówek, rysdyplam) zatwierdzone przez FDA i EMA, które wykorzystują różne strategie w celu zwiększenia funkcjonalnego poziomu białka SMN [41, 100].

Tabela 17. Leki dostępne w terapii SMA [2, 12, 46, 73, 74, 81, 102]

Parametr	Nusinersen	Onasemnogen abeparwówek	Rysdyplam
Nazwa leku	Spinraza®	Zolgensma®	Evrysdi®
Rodzaj leku	Oligonukleotyd antysensowny	Terapia genowa	Modyfikator składania pre-mRNA genu SMN2
Mechanizm działania	Podniesienie w motoneuronach poziomu białka SMN	Wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu SMN1 z wykorzystaniem kapsydu wirusa AAV9 jako nośnika	Zwiększenie wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN
Sposób podawania	Wlewy dooponowe poprzez nakłucie lędźwiowe	Jednorazowe podanie dożylnie	Syrop do codziennego stosowania (ewentualnie przez sondę albo tzw. PEG [104])
Wskazanie rejestracyjne w UE	Rdzeniowy zanik mięśni 5q	Rdzeniowy zanik mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.	Rdzeniowy zanik mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2
FDA	2016 r.	2019 r.	2020 r.
EMA	2017 r.	2020 r.	2021 r.
Refundacja w Polsce	2019 r.	2022 r.	2022 r.

W ostatnich latach nastąpił przełom w leczeniu SMA. Skuteczność zarejestrowanych leków jest wysoka, uzależniona jednak od stopnia zaawansowania choroby w momencie podania pierwszej dawki leku [12]. Po potwierdzeniu obecności mutacji w badaniu MLPA wynik badania wraz z danymi kontaktowymi do rodziców dziecka zostaje przekazany do ośrodka zajmującego się terapią SMA zgodnie z miejscem zamieszkania pacjenta. Dalsze działania terapeutyczne podejmowane są uwzględniając:

- decyzję rodziców,
- liczbę kopii SMN2,

- stan dziecka [12].

Leczenie farmakologiczne to bardzo ważny, ale nie jedyny aspekt, na który należy zwrócić uwagę w opiece nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni. Być może dzięki farmakologii w przyszłości osoby z SMA będą prowadzić życie nieodbiegające w niczym od ludzi zdrowych. Obecnie jednak stan funkcjonalny większości chorych wymaga **wielodyscyplinarnej opieki** [12].

Oprócz diagnostyki, finansowania leku oraz pobytu pacjenta w ośrodku prowadzącym program należy zwrócić uwagę na indywidualne potrzeby pacjenta w zakresie **wentylacji i żywienia**, zasięgnąć opinii dzięki konsultacjom **gastroenterologicznym, pulmonologicznym i anesteziologicznym**. Niezbędne są także konsultacje **ortopedyczne i okulistyczne**, które należy powtarzać co rok [12]. Zarówno w ramach profilaktyki, jak i w ramach zahamowania postępu zaniku mięśni, skuteczna jest opieka rehabilitacyjna oraz ortopedyczna. Pacjenci, których dotyczą problemy ze strony układu oddechowego, niejednokrotnie będą potrzebować pomocy z utrzymaniem drożności dróg oddechowych czy nawet zmuszeni będą wspomagać oddech metodami nieinwazyjnymi lub inwazyjnymi. U osób, u których występuje problem z karmieniem i połykaniem, konieczne będzie poddanie ich opiece gastroenterologicznej oraz dietetycznej [105].

Rysunek 6. Kluczowe obszary związane z opieką nad pacjentem z SMA [12]



Program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni nusinersenem (B.102) uruchomiony dla polskich pacjentów z SMA w marcu 2019 roku, przyczynił się do zbudowania nowoczesnego systemu opieki w Polsce dedykowanego tej grupie chorych [46]. Aktualne zapisy programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) obowiązują od 1 września 2022 r. [46, 12]. W programie refundowane są aktualnie wszystkie trzy leki dopuszczone do leczenia SMA: terapia genowa podawana jednorazowo dożylnie i przeznaczona dla dzieci do 6. miesiąca życia, u których SMA wykryto w badaniu przesiewowym (Zolgensma®; onasemnogen abeparwovek), przewlekła terapia dokanałowa (Spinraza®; nusinersen) oraz przewlekła terapia doustna (Evrysdi®; rysdyplam) [46, 12, 104]. Skuteczność wszystkich terapii jest porównywalna, choć uciążliwość leczenia – różna. Do programu lekowego kwalifikowane są zarówno dzieci, jak i dorośli pacjenci [104]. Aktualnie prowadzi go 35 szpitali w Polsce [104].

Szczegóły dotyczące istniejącego programu lekowego przedstawiono w rozdziale dot. praktyki klinicznej w Polsce (rozdział 2.7.1.1) oraz w załączniku 9.2.

2.7.1. Przegląd wytycznych klinicznych

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie.

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (PTND; <http://www.ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM; <http://www.ptchnm.org.pl/>);
- *World Federation of Neurology* (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- *European Academy of Neurology* (EAN; <https://www.ean.org/>);
- *European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations* (EAMDA; <http://www.eamda.eu/>);
- *American Academy of Neurology* (AAN; <https://www.aan.com/>);
- *National Organization for Rare Disorders* (NORD; <https://rarediseases.org/>);
- *Muscular Dystrophy Association* (MDA; <https://www.mda.org/>);
- SMAfoundation.org (<http://www.smafoundation.org/>);
- CureSMA.org (<http://www.curesma.org/>);
- SMAeurope.eu (<http://www.sma-europe.eu/>);
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Mając na uwadze datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (USA: 2019 r. oraz UE: 2020 r.), w niniejszym opracowaniu uwzględniono najbardziej aktualne polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne oraz raporty towarzystw naukowych w zakresie zalecanych metod leczenia analizowanej populacji docelowej, opublikowane w latach 2019-2023, z wyłączeniem nieaktualnych wersji (zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu).

2.7.1.1. Praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna leczenia SMA w Polsce została opisana w raporcie z 2022 r. „*Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów*”. Autorami ww. opracowania są eksperci: klinicyści specjalizujący się w leczeniu SMA (prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, prof. Anna Kostera-Pruszczyk, prof. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, dr hab. Monika Gos, dr hab. Maria Jędrzejowska, lek. Anna Lemska) oraz systemowi (prof. Marcin Czech), a także przedstawiciel Fundacji SMA (prezes Fundacji SMA: Dorota Raczek) [46].

Poniżej przedstawiono zalecenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni dotyczące przesiewu noworodkowego oraz dalszego postępowania pacjentów z SMA [46], a także dostępne w Polsce leczenie w ramach programu lekowego B.102.FM [9] oraz stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW 2021) w sprawie szczepień BCG w związku z wprowadzeniem terapii genowej (Zolgensma®) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni [106].

Opracowany system praktyki klinicznej w Polsce obejmuje wykonanie badania przesiewowego, jego weryfikację i dalsze badania monitorujące w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu, a także włącznie do leczenia, obserwacji czy opieki paliatywnej [46]. Podstawą leczenia farmakologicznego pacjentów z SMA w Polsce jest

program lekowy B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” (aktualne zapisy programu obowiązują od września 2022 r. i umożliwiają refundację wszystkich trzech zarejestrowanych leków w SMA: nusinersen, rysdyplamu, onasemnogen abeparwówek) [46, 9].

Przy pozytywnym wyniku badania weryfikacyjnego, potwierdza się delecję genu SMN1 i ocenia się jest liczba kopii genu SMN2. Wyniki te mają wpływ na postępowanie z pacjentem, zgodne z rekomendacjami Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni opisanymi w tabeli poniżej [46].

Tabela 18. Stanowisko zespołu koordynacyjnego do spraw leczenia chorych w ramach przesiewu noworodkowego (z homozygotyczną delecją genu SMN1) [46]

Lp.	Stanowisko zespołu koordynacyjnego do spraw leczenia chorych w ramach przesiewu noworodkowego
1.	Każdy wynik badania przesiewowego musi zostać potwierdzony celowanym badaniem genetycznym w kierunku SMA z drugiego, niezależnego pobrania krwi. Badanie powinno być wykonane w ośrodku referencyjnym metodą MLPA, umożliwiającą ocenę liczby kopii genu SMN2
2.	Każdy pacjent z dwiema lub trzema kopiami genu SMN2 powinien mieć w trybie bardzo pilnym włączone leczenie modyfikujące
3.	W przypadku pacjenta bezobjawowego rozpoczęcie terapii należy wdrożyć po uzyskaniu wyniku weryfikującego
4.	Jeśli u pacjenta obecne są objawy SMA, leczenie należy rozpocząć niezwłocznie, nie czekając na wynik weryfikacji badania przesiewowego
5.	Okres od wydania wyniku badania przesiewowego do włączenia leczenia nie może przekraczać dwóch tygodni
6.	U pacjenta z jedną kopią genu SMN2, u których z wysokim prawdopodobieństwem wystąpi postać wrodzona choroby (SMA0), decyzję o podjęciu terapii modyfikującej lub opieki paliatywnej należy podjąć indywidualnie, w zależności od stanu dziecka i decyzji rodziców
7.	Pacjenci z czterema lub więcej kopiami genu SMN2, ze względu na odroczone w czasie początek objawów choroby, winni być stale monitorowani, a w przypadku wystąpienia objawów choroby/ odchyień w badaniach monitorujących, zakwalifikowani do leczenia modyfikującego. Konieczne jest szczegółowe omówienie z rodzicami naturalnego przebiegu choroby pacjentów z czterema lub więcej kopiami genu SMN2 i odroczonego w czasie początku objawów
8.	Wszyscy pacjenci powinni mieć zaplanowaną opiekę wielospecjalistyczną, w tym pulmonologa, gastroenterologa, ortopedy i innych specjalistów według potrzeb. Rodzice powinni zostać poinformowani o konieczności konsultacji genetycznej

Powyższe rekomendacje powstały na podstawie rekomendacji amerykańskich¹, europejskich² oraz doświadczeń polskich³ [46]. W zależności od stanu pacjenta, liczby kopii SMN2 i decyzji rodziców podejmowane są dalsze działania terapeutyczne (szczegóły postępowania przedstawiono w tabeli poniżej) [46].

Tabela 19. Postępowanie u pacjentów z SMA, zidentyfikowanych w ramach przesiewu noworodkowego, w zależności od liczby kopii genu SMN2 [46].

Liczba kopii SMN2	Rokowanie	Zalecany sposób postępowania
1	Złe rokowanie, niezależnie od wdrażanego leczenia	Podjęcie leczenia lub opieka paliatywna do decyzji rodziców i lekarza prowadzącego
2 lub 3	Rokowanie zależy od szybkości włączenia leczenia	Konieczne jak najszybsze podjęcie leczenia.

¹ Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A i wsp. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-158.

² Kirschner J, Butoianu N, Goemans N i wsp. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;9;S1090-3798(20)

³ Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A i wsp. 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

Liczba kopii SMN2	Rokowanie	Zalecany sposób postępowania
4 lub >4	Z dużym prawdopodobieństwem odroczone w czasie początku choroby	<p>Monitorowanie w ramach krótkich hospitalizacji/opieki ambulatoryjnej w ośrodku prowadzącym leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> wizyty co 3–6 miesięcy do 2. roku życia, potem co 6–12 miesięcy; metody monitorowania: <ol style="list-style-type: none"> badanie kliniczne CMAP (jeśli możliwe w danym ośrodku) skale funkcjonalne (niemowlęta: CHOP-INTEND i HINE, dzieci powyżej 2. roku życia: HFMSE, dzieci powyżej 5. roku życia: HFMSE, 6MWT) do rozważenia miometria powyżej 4. roku życia. <p>W przypadku każdego odchylenia: pogorszenia w badaniu klinicznym/testach funkcjonalnych/badaniach elektrofizjologicznych – podjąć leczenie.</p>

Program lekowy B.102.FM

Podstawą leczenia farmakologicznego pacjentów z SMA w Polsce jest ww. program lekowy B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Aktualne zapisy programu obowiązują od września 2022 r. i obejmują terapie następującymi substancjami czynnymi: nusinersen, rysdyplam, onasemnogen abeparwówek [46, 9]. Powyższych terapii nie należy traktować jako linii leczenia.

Na etapie badań klinicznych, a zatem poza programem lekowym, pozostają leki eksperymentalne próbujące leczyć SMA przy wykorzystaniu innych mechanizmów, takich jak zwiększenie liczby lub poprawa reaktywności komórek mięśniowych [108].

Program lekowy B.102.FM obejmuje finansowanie podawania leku oraz diagnostyki i pobytu pacjenta w ośrodku prowadzącym program. Kwalifikacja do programu wymaga pełnego molekularnego badania genetycznego (czyli stwierdzenia mutacji w genie SMN1 oraz określenia liczby kopii genu SMN2). Konieczne jest rozpoznanie typu SMA (opierając się na badaniach przedmiotowych i podmiotowych), stanu funkcjonalnego pacjenta (na podstawie skali CHOP-INTEND, HINE lub HFMSE) oraz opracowania planu rehabilitacji [46]. Kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny powołany przez Prezesa NFZ i złożony ze specjalistów neurologów [108].

W programie lekowym mogą być leczeni wszyscy pacjenci, niezależnie od typu wieku, typu SMA, czy stanu funkcjonalnego [9, 94]. Możliwe jest również włączanie do programu pacjentów w przedobojawowej fazie choroby choroby oraz pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej nusinersen w innych mechanizmach finansowania (na przykład 30 pacjentów uczestniczących w programie wczesnego dostępu do leku) [46].

W poniższej tabeli przedstawiono ogólne dane dotyczące leków dostępnych w programie lekowym B.102.FM. Szczegółowe dane dotyczące zarówno kryteriów włączenia, wyłączenia oraz czasu leczenia w programie przedstawiono w załączniku 9.2.

Tabela 20. Informacje dotyczące leków dostępnych w programie B.102.FM onasemnogen abeparwówek, nusinersen, rysdyplamu [9, 108]

Produkt leczniczy (substancja)	
Spinraza® (nusinersen)	<p>Nusinersen jest lekiem stosowanym w Polsce najdłużej, bo od 2019 roku (także wcześniej w ramach programów humanitarnych). Ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa i jest lekiem z wyboru w przypadku większości pacjentów, w tym niemowląt niespełniających kryteriów leczenia lekiem Zolgensma®.</p> <p>Jego przyjmowanie może być uciążliwe, gdyż jest podawany dooponowo (poprzez wkłucie do kanału kręgowego), co zarazem ogranicza jego stosowanie u osób z wadami kręgosłupa. Przeciwwskazaniem jest również ciąża.</p> <p>Lek Spinraza® typowo przyjmuje się w szpitalu raz na cztery miesiące (częściej na początku leczenia); dopuszczalna jest dwutygodniowa różnica w każdej stronę. Poczynając od 6. dawki każdorazowo</p>

Produkt leczniczy (substancja)	
	wykonywane jest badanie fizjoterapeutyczne, aby określić dotychczasową skuteczność leczenia. W przeciwieństwie do niektórych państw, stosowanie leku Spinraza® w Polsce nie wiąże się z ograniczeniami pod względem typu SMA, wieku chorego ani jego stanu funkcjonalnego.
Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek)	Onasemnogen abeparwówek został włączony do programu lekowego B.102.FM od 1 września 2022 roku. W Polsce może być stosowany wyłącznie u niemowląt w wieku do 6. miesięcy, które nie otrzymały wcześniejszego leczenia z powodu SMA, zdiagnozowanych w badaniu przesiewowym, mających SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2. A zatem może być stosowany bez względu na to, czy dziecko ma już objawy SMA, czy nie (pacjenci objawowi oraz przedobjawowi), jednakże ze względów bezpieczeństwa unika się stosowania tego leku u dzieci mających wysokie miano przeciwciał AAV9 oraz dzieci mających zaburzenia kardiologiczne lub immunologiczne, a także dzieci bardzo słabych. Lek Zolgensma® podaje się w szpitalu w trakcie jedнокrotnego wlewu dożylnego. W trakcie leczenia niezbędne jest przyjmowanie kortykosteroidów, mających działanie osłonowe na wątrobę; przyjmowanie jest zazwyczaj konieczne przez kilkanaście tygodni. Zakłada się, że efekt terapeutyczny leku Zolgensma® utrzyma się całe życie.
Lek Evrysdi® (rysydylam)	Rysdyplam może być stosowany w ramach programu lekowego B.102.FM od 1 września 2022 roku u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2, którzy mają przeciwwskazania do leczenia nusinersenem. Lek ten nie jest aktualnie dopuszczony do stosowania u osób, u których SMA rozpoczęło się w wieku dorosłym ani u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy. Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa, jednak nie może być stosowany w czasie ciąży ze względu na ryzyko dla płodu. Lek ma postać syropu, który przyjmuje się doustnie raz dziennie. W przeciwieństwie do innych państw, gdzie produkt leczniczy Evrysdi® jest przysyłany pacjentowi do domu, w Polsce pacjent lub jego przedstawiciel samodzielnie odbiera dwumiesięczny zapas leku ze szpitala.

Program jest koordynowany przez powołany przez prezesa NFZ zespół koordynacyjny. Program lekowy obejmuje szereg dodatkowych świadczeń zdrowotnych, w tym konsultacje, mogące stanowić załączek systemu opieki koordynowanej [46].

Program lekowy definiuje niepowodzenie leczenia jako potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach, w trakcie leczenia dawkami podtrzymującymi, funkcjonalne pogorszenie stanu pacjenta ocenianego w skali CHOP-INTEND lub większe niż dwupunktowe pogorszenie stanu pacjenta w skali HFMSE w stosunku do oceny wyjściowej. W takich sytuacjach należy stwierdzić nieskuteczność leczenia i wyłączyć pacjenta z programu. W programie przewidziano także ocenę bezpieczeństwa leczenia – raportuje się objawy niepożądane i ewentualne przerwanie leczenia z powodów bezpieczeństwa [46].

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów objętych programem lekowym B.102.FM w latach 2019-2022. Informacje dotyczące 2022 oraz 2023 roku (01-10.2023) zostały przekazane przez Centralę NFZ na wniosek o udostępnienie informacji publicznej [118].

Tabela 21. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.102. [107, 118]

Parametr	2019	2020	2021	2022	01-10.2023
LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI	442	708	793	924	1 047
LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (TLI)	-	-	-	9	-
Łącznie	442	708	793	933	1 047

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów poniżej 1 roku życia, którzy otrzymali świadczenia główne i leki w programie B.102 [118].

Tabela 22. Liczba pacjentów <1 roku życia, którzy otrzymali świadczenia główne i leki w programie B.102 [118]

Parametr	2022	01-10.2023
LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI	47	47

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów objętych programem lekowym B.102. w latach 2019-06.2023 w podziale na substancje czynne dostępne w programie.

Tabela 23. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.102. w podziale na poszczególne terapie [98]

Leki w programie lekowym B.102	2019	2020	2021	2022	01-06.2023
Nusinersen (SPINRAZA)	442	708	793	859	751
Rysdyplam (Evrysdi)	-	-	-	72	212
Onasemnogen abeparwovek (Zolgensma)	-	-	-	9	7
łącznie	442	708	793	940	970

Liczbę pacjentów poniżej 1 roku życia, którzy otrzymali leki w programie B.102 w 2022 roku oraz w okresie 01-10.2023 w oparciu o dane przekazane przez Centralę NFZ na wniosek o udostępnienie informacji publicznej [118] przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Liczba pacjentów poniżej 1 roku życia, którzy otrzymali leki w programie B.102 [118]

Leki w programie lekowym B.102	2022	01-10.2023
Nusinersen (SPINRAZA)	37	18
Rysdyplam (Evrysdi)	1	1
Onasemnogen abeparwovek (Zolgensma)	9	18
łącznie	47	37

Wg danych NFZ w okresie 01-10.2023 roku **37 pacjentów** poniżej pierwszego roku życia było leczonych w ramach programu lekowego B.102.

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono również stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW 2021) w sprawie szczepień BCG w związku z wprowadzeniem terapii genowej (Zolgensma®) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. Niniejsze stanowisko PTW 2021 bazuje na dostępnej wiedzy oraz doświadczeniu klinicznym w zakresie szczepień ochronnych. Aktualnie nie są dostępne dane oceniające wpływ stosowanych przewlekle kortykosteroidów na bezpieczeństwo szczepień BCG u dzieci otrzymujących terapie genowe.

Tabela 25. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii w sprawie szczepień BCG w związku z wprowadzeniem terapii genowej SMA (PTW 2021) [106]

Rekomendacje (rok) [Referencja]	Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Wakcynologii
<p>Stanowisko ekspertów w zakresie szczepień BCG (PTW 2021) [106]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prowadzenie szczepień BCG u wszystkich niemowląt w pierwszych dniach życia przed wypisaniem ze szpitala, zgodnie z zaleceniami zawartymi w PSO na 2021 rok. ▪ Wczesne leczenie choroby podstawowej (SMA), ponieważ korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem związanym z ewentualnymi powikłaniami szczepienia BCG. ▪ Zachowanie minimum 2-tygodniowego odstępu między podaniem szczepionki BCG, a terapią genową łączoną z terapią kortykosteroidami. ▪ Przeprowadzenie rozszerzonej diagnostyki w przypadku niepokojących objawów, po podaniu szczepionki BCG dziecku po terapii genowej. ▪ Wykonywanie szczepień niemowląt poddanych terapii genowej, zgodnie z wiekiem kalendarzowym. ▪ Kontynuowanie szczepień za pomocą szczepionek inaktywowanych u dzieci poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, o ile stan dziecka na to pozwala. Niemowlęta z SMA, podobnie jak pozostałe dzieci z chorobami neurologicznymi, powinny otrzymać szczepionki z bezkomórkową komponentą krztuścową, najlepiej wysokoskojarzone „5 w 1” lub „6 w 1”. ▪ Odroczenie szczepień wykonywanych za pomocą szczepionek żywych (atenuowanych) w czasie terapii glikokortykoidami, w tym rozważenie zasadności zastosowania szczepienia przeciwko rotawirusom u dzieci, leczonych immunosupresyjnie, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań. ▪ Indywidualną kwalifikację do szczepień dzieci objętych terapią genową.

2.7.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne

Przeanalizowano treść zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia SMA we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych z SMA. Odnaleziono (do dn. 12.12.2023 r.) i włączono do przeglądu najbardziej aktualne wytyczne/zalecenia/stanowiska praktyki klinicznej z ostatnich pięciu lat (2019-2023):

- Konsensus europejskich specjalistów zajmujących się leczeniem SMA z 2020 r., w którym przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania terapii genowej w leczeniu SMA (ang. *European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy*); **Kirshner 2020** [110, 99];
- Kanadyjskie zalecenia z 2022 r. dotyczące stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA (ang. *Guidance on Gene Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy: A Canadian Perspective*); **Oskoui 2022** [111];
- Rekomendacje **UpToDate z 2023** (ostatnia aktualizacja: 28.07.2023 r.) wykorzystujące najnowsze dostępne dowody naukowe oraz doświadczenie klinicystów [41].

Wskazane powyżej wytyczne i zalecenia przedstawiono poniżej w Tabeli 26.

Odnaleziono również wytyczne w zakresie opieki nad pacjentami SMA z 2018 r., jednak ze względu na rok ich publikacji nie zostały uwzględnione w niniejszym dokumencie:

- Międzynarodowe standardy opieki nad pacjentami z SMA (ang. *International Standards of Care Committee for SMA*) dotyczące farmakoterapii stosowanej w leczeniu SMA: **Finkiel 2018** [113]⁴ oraz diagnozowania i leczenia SMA, rehabilitacji, opieki ortopedycznej i żywieniowej **Mercuri 2018** [114];
- Konsensus amerykańskich specjalistów oraz genetyków zajmujących się SMA, w którym przedstawiono stanowisko ekspertów dot. algorytmu leczenia noworodków z SMA zdiagnozowanych w ramach badań skriningowych: **Glascok 2018** [112]⁵.

W powyższych dokumentach z 2018 r. nie odniesiono się do zastosowania analizowanej interwencji (Zolgensma®). Niemniej należy zauważyć, że wskazane rekomendacje zostały wydane przed datą zarejestrowania ocenianej technologii przez EMA i FDA. Autorzy wytycznych **Finkiel 2018** [110] wskazują ponadto, że w momencie zakończenia prac nad konsensusem żaden z leków biorących udział w badaniu klinicznym nie przeszedł procesu regulacyjnego i nie był dopuszczony do obrotu (dlatego wytyczne te nie mogą być traktowane jako zgodne z aktualnym stanem wiedzy). W ww. wytycznych zwrócono uwagę na wysoką skuteczność nusinersenu, podkreślono konieczność stworzenia infrastruktury związanej z drogą podawania leku, a także zwrócono uwagę na niepewność długoterminowych kosztów związanych terapią. Z kolei w przypadku wyników dla małych cząsteczek (ang. *small molecules*) będących w fazie badań klinicznych wskazano również na wysoką skuteczność kliniczną mającą na celu zwiększenie poziomu białka SMN lub wykorzystujące wektor wirusowy zastępujący gen SMN1 [110].

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano również protokół amerykańskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczący leków modyfikujących przebieg choroby SMA w populacji pediatrycznej. Wskazany termin publikacji wytycznych planowany jest na rok 2027 [115].

Tabela 26. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)

⁴ Dokument ten stanowi aktualizację wytycznych z 2007 r. (Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A, Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. (2007) *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J. Child Neurol.* 22(8):1027–1049)

⁵ Zidentyfikowano również zmieniona zalecenia dot. niemowląt z 4 kopiami SMN2 opublikowane w dokumencie z 2020 r. (Glascok J, Sampson J, Connolly AM, et al. *Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. J Neuromuscul Dis.* 2020;7:97-100). Powyższa populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, a tym samym odstąpiono od jej przedstawienia.

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
<p><i>European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for SMA, 2020 [110, 99]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanowisko nr 1: Same tradycyjne typy SMA (typ 0, 1, 2, 3, 4) nie są wystarczające do zdefiniowania tych populacji pacjentów, które mogłyby odnieść największe korzyści z terapii genowej. Najważniejszymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć odpowiedź na leczenie u objawowych pacjentów są: wiek w momencie wystąpienia choroby, okres trwania choroby oraz stan funkcji motorycznych w chwili rozpoczęcia terapii [silny konsensus (95,2%)]; ▪ Stanowisko nr 2: U pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2. Ponieważ nie są dostępne lepsze biomarkery ani czynniki pozwalające przewidzieć przebieg choroby, decyzje dotyczące leczenia pacjentów w stadium przedobjawowym powinny opierać się głównie na liczbie kopii genu SMN2. Określenie liczby kopii genu SMN2 powinno zostać przeprowadzone w wyspecjalizowanym laboratorium z zastosowaniem odpowiednich metod kontroli jakości [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 3: Dopuszczenie leku terapii genowej Zolgensma® do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni opiera się na badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku poniżej 6. miesiąca życia. W prezentacjach konferencyjnych dodatkowo upubliczniono dane dotyczące pacjentów do 2. roku życia i ważących maksymalnie 13,5 kg. Dane te pochodzą głównie z niesystematycznego pozyskiwania danych na terenie USA, gdzie lek Zolgensma® jest dopuszczony do stosowania u dzieci do 2. roku życia. W sytuacji podawania po 6. miesiącu życia i/lub na zaawansowanych stadiach choroby, rodziców lub pacjentów należy jasno uświadamić, że na ten moment brak jest opublikowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania. W tej populacji pacjentów szczególnie istotne jest, aby lekarze omówili stosunek korzyści do ryzyka i studzili oczekiwania rodziców lub pacjentów [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 4: W przypadku pacjentów wykazujących objawy od urodzenia, leczonych po długim czasie rozwoju choroby lub będących w zaawansowanym stadium należy jednoznacznie uświadomić rodzicom, że pomimo zastosowania terapii genowej istnieje wysokie ryzyko, iż ich dziecko będzie żyło z bardzo ciężką niepełnosprawnością. W takiej sytuacji należy omówić leczenie paliatywne jako alternatywną opcję terapeutyczną [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 5: Jako że zagrożenia związane z terapią genową rosną wraz z dawką, a wielkość dawki jest wprost proporcjonalna do masy ciała, terapię genową u pacjentów o wadze ciała powyżej 13,5 kg powinno się stosować wyłącznie w szczególnych okolicznościach. Zamiast tego u takich pacjentów należy rozważyć leczenie z użyciem innych leków modyfikujących przebieg choroby albo, w przyszłości, dooponowe podanie leku Zolgensma® [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 6: Na chwilę obecną nie ma opublikowanych dowodów wskazujących na to, żeby łączenie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu) było bardziej skuteczne od stosowania któregośkolwiek z tych leków w monoterapii [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 7: Ośrodki prowadzące terapię genową w leczeniu SMA powinny posiadać doświadczenie w diagnozie i leczeniu SMA, a także doświadczenie i możliwości reagowania na potencjalne działania niepożądane. Personel powinien być przeszkolony i dysponować doświadczeniem w zakresie korzystania z wystandaryzowanych i zwalidowanych miar oceny rezultatów leczenia SMA w celu dokumentowania wyników terapii [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 8: Istnieją przekonujące dowody, że wczesne wdrożenie leczenia, najlepiej na przedobjawowym etapie choroby, łączy się z wyraźnie lepszymi rezultatami niż późne rozpoczęcie terapii. Z tego powodu SMA jest dobrym kandydatem do uwzględnienia w programach badań przesiewowych noworodków. W przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów należy unikać jakichkolwiek opóźnień we wdrożeniu leczenia. Optymalnie czas od postawienia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby nie powinien przekraczać 14 dni. Ma to szczególnie istotne znaczenie w przypadku niemowląt ze względu na postępujący charakter choroby [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 9: Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania powinny być pozyskiwane w sposób systematyczny od wszystkich leczonych pacjentów. Ośrodkom stosującym tę terapię należy zapewnić odpowiednie zasoby w celu prowadzenia długoterminowej obserwacji leczonych pacjentów z zastosowaniem wystandaryzowanych miar oceny efektu terapeutycznego. Tam, gdzie są dostępne, do gromadzenia danych powinny być wykorzystywane dedykowane rejestry pacjentów w celu umożliwienia porównania różnych

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>metod leczenia. Analizę danych powinny zasadniczo prowadzić instytucje i sieci akademickie [silny konsensus (100%)];</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanowisko nr 10: Na podstawie obecnie dostępnych danych oraz wobec istnienia innych skutecznych metod leczenia, dożylną terapię genową Zolgensma® powinno się stosować u pacjentów o masie ciała przekraczającej 13,5 kg wyłącznie przy zastosowaniu bardziej rygorystycznego protokołu, zakładającego ciągłą obserwację bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności. Gromadzenie takich danych może być najłatwiejsze do prowadzenia w ramach badań klinicznych [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 11: Ponieważ stosowanie leku Zolgensma® będzie w nadchodzących latach skutkowało uzyskaniem dodatkowych danych, branża farmaceutyczna, organy rejestracyjne, przedstawiciele pacjentów oraz sieci akademickie powinny współpracować ze sobą, tak aby bezzwłocznie i rzetelnie udostępniać publicznie wszelkie nowe dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa. Taki wciąż rosnący zestaw danych jest niezbędny, aby móc lepiej oceniać stosunek korzyści do ryzyka u przyszłych pacjentów, a na jego powstawanie nie powinny wpływać partykularne interesy podmiotów komercyjnych ani środowisk akademickich. [silny konsensus (100%)].
<p><i>Canadian Perspective: Guidance on Gene Replacement Therapy in SMA, 2022 [110]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanowisko nr 1.1: Same tradycyjne typy SMA nie są wystarczające do zdefiniowania tych populacji pacjentów, które mogłyby odnieść największe korzyści z terapii genowej [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 1.2: U pacjentów z objawami, wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia są najważniejszymi czynnikami prognozującymi odpowiedź na leczenie [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 2.1: U pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2 [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 2.2: Dopóki nie będą dostępne lepsze biomarkery lub czynniki prognostyczne, decyzje dotyczące leczenia pacjentów przedobjawowych powinny opierać się przede wszystkim na liczbie kopii SMN2 [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 2.3: Determination of SMN2 copy number needs to be performed in an expert laboratory with adequate measures of quality control. [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 3: Dopuszczenie terapii genowej Zolgensma® opiera się na badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SMA w wieku poniżej 6. miesiąca życia. W prezentacjach konferencyjnych dodatkowo upubliczniono dane dotyczące pacjentów do 2. roku życia i ważących do 13,5 kg. Dane te pochodzą głównie z niesystematycznego pozyskiwania danych na terenie USA, gdzie lek Zolgensma® jest dopuszczony do stosowania u dzieci do 2. roku życia. W sytuacji podawania po 6. miesiącu życia i/lub na zaawansowanych stadiach choroby, rodzice lub pacjenci powinni zostać wyraźnie poinformowani, że na ten moment brak jest opublikowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania. W tej populacji pacjentów szczególnie istotne jest, aby lekarze omówili stosunek korzyści do ryzyka i ostrożnie zarządzali oczekiwaniami rodziców lub pacjentów. [silny konsensus (95,2%)]; ▪ Stanowisko nr 4: W przypadku pacjentów wykazujących objawy od urodzenia, leczonych po długim czasie trwania choroby lub będących w zaawansowanym stadium, należy uświadomić rodzicom, że pomimo zastosowania terapii genowej istnieje wysokie ryzyko, iż ich dziecko będzie żyło z bardzo ciężką niepełnosprawnością. W takiej sytuacji należy omówić leczenie paliatywne jako alternatywną opcję terapeutyczną. [silny konsensus. W takich okolicznościach należy omówić opiekę paliatywną jako alternatywną opcję leczenia [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 5: Z uwagi, że zagrożenia związane z terapią genową wzrasta wraz z podawaną dawką, a wielkość dawki jest wprost proporcjonalna do masy ciała, terapię genową u pacjentów o wadze ciała powyżej 13,5 kg powinno się stosować wyłącznie w szczególnych okolicznościach. U takich pacjentów należy rozważyć leczenie z użyciem innych leków modyfikujących przebieg choroby albo w przyszłości, dooponowe podanie leku Zolgensma® [silny konsensus (95,2%)]; ▪ Stanowisko nr 6: Do tej pory nie opublikowano dowodów wskazujących na to, żeby łączenie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu) było bardziej skuteczne od stosowania któregośkolwiek z tych leków w monoterapii. [silny konsensus (95,2%)];

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stanowisko nr 7: Ośrodki stosujące terapię genową SMA powinny posiadać szerokie doświadczenie w zakresie oceny i leczenia SMA zgodnie ze standardami międzynarodowymi. Powinny one również posiadać zdolność i zasoby do radzenia sobie z z potencjalnymi działaniami niepożądanymi terapii genowej. Personel powinien być przeszkolony i dysponować doświadczeniem w zakresie korzystania z wystandaryzowanych i zwalidowanych miar oceny rezultatów leczenia SMA w celu dokumentowania wyników terapii. Dodatkowym kryterium wyboru może być status europejskiego ośrodka referencyjnego (www.ern-euro-nmd.eu) lub przyznanie krajowej akredytacji jako specjalistycznego ośrodka leczenia chorób nerwowo-mięśniowych. [silny konsensus (100%)]; ▪ Stanowisko nr 8: Istnieją przekonujące dowody na to, że wczesne rozpoczęcie leczenia, najlepiej w przedobjawowym stadium choroby wiąże się ze znacznie lepszymi wynikami w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem terapii. SMA jest zatem dobrym kandydatem do uwzględnienia w programach badań przesiewowych noworodków. U nowo zdiagnozowanych pacjentów należy unikać opóźnień we wdrożeniu leczenia. Optymalnie czas od postawienia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby nie powinien przekraczać 14 dni. Jest to szczególnie ważne u niemowląt ze względu na postępujący przebieg choroby. [silny konsensus (100%)]. ▪ Stanowisko nr 9: Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny być systematycznie gromadzone dla wszystkich leczonych pacjentów. Ośrodki terapeutyczne powinny dysponować odpowiednimi zasobami, aby prowadzić długoterminowe monitorowanie leczonych pacjentów za pomocą standardowych miar oceny efektu terapeutycznego. Tam, gdzie to możliwe, do gromadzenia danych należy wykorzystywać rejestry specyficzne dla danej choroby, aby umożliwić porównanie różnych metod leczenia. Analiza danych powinna być przeprowadzana przede wszystkim przez instytucje i sieci akademickie. [silny konsensus (95,2%)]. ▪ Stanowisko nr 10: Na podstawie obecnie dostępnych danych i w świetle istniejących skutecznych alternatywnych metod leczenia, dożylną terapię genową Zolgensma® u pacjentów o masie ciała >13,5 kg wyłącznie przy zastosowaniu bardziej rygorystycznego protokołu z ciągłym monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności. Gromadzenie takich danych może być najłatwiejsze do prowadzenia w ramach badań klinicznych. [konsensus (85,7%)]. ▪ Stanowisko nr 11: Ponieważ stosowanie leku Zolgensma® będzie generować dodatkowe dowody w nadchodzących latach, przemysł farmaceutyczny, organy regulacyjne, przedstawiciele pacjentów i sieci akademickie powinny współpracować ze sobą, tak aby terminowo i bezstronnie udostępniać publicznie wszelkie nowe dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa. Taki wciąż rosnący zestaw danych jest niezbędny, aby móc lepiej oceniać stosunek korzyści do ryzyka u przyszłych pacjentów, a na jego powstawanie nie powinny wpływać partykularne interesy podmiotów komercyjnych ani środowisk akademickich [silny konsensus (100%)].
<p>UpToDate 2023 [41]</p>	<p>Terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying therapy, DMT</i>)</p> <p>Trzy leki są aktualnie zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych jako terapie DMT w leczeniu SMA: nusinersen; onasemnogen abeparwówek oraz rysdyplam są zatwierdzone w Stanach Zjednoczonych. Brakuje jednak bezpośrednich porównań między nusinersenem, onasemnogenem abeparwówek oraz rysdyplamem. Nusinersen jest podawany we wstrzyknięciu dokanałowym z dawkowaniem podtrzymującym co cztery miesiące po początkowych czterech dawkach nasycających, które są podawane przez osiem tygodni. Onasemnogen abeparwówek podaje się w postaci jednorazowego wlewu dożylnego. Lek Rysdyplam podaje się codziennie doustnie za pomocą strzykawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku niemowląt i bardzo małych dzieci z SMA, które nie są zależne od respiratora, zalecamy leczenie DMT przy użyciu nusinersenu, onasemnogenu abeparwówek lub rysdyplamu, jeśli są dostępne (stopień 1B). ▪ W przypadku starszych dzieci (w wieku ≥ 2 lat) i dorosłych z umiarkowanymi objawami SMA sugerujemy leczenie nusinersenem lub rysdyplamem (stopień 2C). Skuteczność onasemnogenu abeparwówek u dzieci w wieku ≥ 2 lat jest nieznana. ▪ Wybór spośród tych metod leczenia powinien być zindywidualizowany w zależności od kosztu leku, dostępności, profilu działań niepożądanych, ciężaru podawania oraz wartości i preferencji pacjenta, z wykorzystaniem procesu wspólnego podejmowania decyzji. Krótkoterminowe badania wykazały umiarkowaną skuteczność tych terapii w chorobie, która

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	nieleczona prowadzi do głębokiej niepełnosprawności i śmierci. Terapie te są jednak niezwykle kosztowne.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że stanowisko europejskich (2020) [110, 111] oraz kanadyjskich (2022) [112] specjalistów w zakresie zaleceń dotyczących stosowania terapii genowej w leczeniu SMA są ze sobą zgodne. Należy ponadto podkreślić, iż wśród współautorów zaleceń europejskich (wspólne stanowisko reprezentuje 11 krajów Europy) jest również przedstawiciel polskich ekspertów – prof. Anna Kostera-Pruszczyk z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że europejscy eksperci osiągnęli 100% zgodności w odniesieniu do każdego z tych punktów, mimo że głosowanie zostało przeprowadzone z zachowaniem pełnej anonimowości. Pokazuje to, jak duża zgodność panuje w europejskim środowisku eksperckim w odniesieniu do stosowania tej zaawansowanej terapii.

3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Zolgensma® (substancja czynna: onasemnogen abeparwówek, ON-A) podawany drogą infuzji dożylną [2] w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) spełniających kryteria do programu lekowego (PL) B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Zawarta substancja czynna – onasemnogen abeparwówek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, SMN). Jest to niereplikujący rekombinowany wektor oparty na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 (ang. *adeno-associated virus serotype 9 [AAV9] based vector*) zawierający cDNA ludzkiego genu SMN kontrolowany hybrydowym promotorem wzmacniacza cytomegalowirusa/promotora beta-aktyny kurczaka [2].

W poniższej tabeli podsumowano warunki refundacji produktu Zolgensma®.

Tabela 27. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) [1] w ramach programu lekowego dla SMA

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa	Zolgensma®
Substancja czynna	Onasemnogen abeparwówek
Postać i dawka produktu leczniczego	▪ roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml 2 fiol. 8,3 ml; 3 fiol. 8,3 ml; 4 fiol. 8,3 ml; 5 fiol. 8,3 ml; 6 fiol. 8,3 ml; 7 fiol. 8,3 ml; 8 fiol. 8,3 ml; 9 fiol. 8,3 ml
Wnioskowane wskazanie	Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 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 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego B.102.FM [9]
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ¹
Grupa limitowa [#]	Istniejąca grupa limitowa 1255.0, Onasemnogen abeparwówek

¹ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [37] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie
[#]szczegółowe informacje/ uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Zolgensma® [8]

18 maja 2020 roku Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicine Agency*) dokonała rejestracji przełomowej terapii genowej – onasemnogenu abeparwówek (ON-A, produkt leczniczy Zolgensma®) we wskazaniu obejmującym objawowe SMA1 oraz SMA z maksymalnie 3 kopiami SMN2 [2]. W przeciwieństwie do NUS, terapia ON-A podawana jest jednorazowo w postaci wstrzyknięcia dożylnego, a jej mechanizm działania polega na zastąpieniu uszkodzonego genu SMN1, jego sprawnie działającą kopią. Lek jest wprowadzany do organizmu za pośrednictwem nośnika – nieszkodliwego dla ludzi wirusa AAV9 (wirusy związane z adenowirusami (ang. *adeno-associated virus*)). W ten sposób powstaje w pełni funkcjonalne białko SMN1, którego brak jest przyczyną występowania SMA.

Ze względu na to, że rdzeniowy zanik mięśni uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 19 czerwca 2015 r. lek Zolgensma uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [2].

Od września 2022 roku terapia onasemnogenem abeparwówek jest finansowana ze środków płatnika publicznego w leczeniu pacjentów z SMA w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [4]. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata.

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogenem abeparwówek) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zolgensma® [2]

Informacje	Dane		
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Zolgensma® 2 × 10 ¹³ genomy wektora/ml roztwór do infuzji Przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór		
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	M09AX09; Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego		
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy mililitr zawiera onasemnogen abeparwówek o nominalnym stężeniu 2 × 10 ¹³ genomów wektora (vg). Objętość produktu do pobrania z fiolek będzie nie mniejsza niż 5,5 ml lub 8,3 ml. Całkowita liczba fiolek i ich łączna objętość zawarte w każdym gotowym opakowaniu będą dostosowane do potrzeb dawkowania poszczególnych pacjentów w zależności od ich masy ciała. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol sodu w mililitrze		
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie onasemnogenem abeparwówek należy rozpoczynać i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia pacjentów z SMA. Ten produkt leczniczy 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.		
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1443/001 EU/1/20/1443/002 EU/1/20/1443/003 EU/1/20/1443/004 EU/1/20/1443/005	EU/1/20/1443/014 EU/1/20/1443/015 EU/1/20/1443/016 EU/1/20/1443/017 EU/1/20/1443/018	EU/1/20/1443/026 EU/1/20/1443/027 EU/1/20/1443/028 EU/1/20/1443/029 EU/1/20/1443/030

Informacje	Dane		
	EU/1/20/1443/006	EU/1/20/1443/019	EU/1/20/1443/031
	EU/1/20/1443/007	EU/1/20/1443/020	EU/1/20/1443/032
	EU/1/20/1443/008	EU/1/20/1443/021	EU/1/20/1443/033
	EU/1/20/1443/009	EU/1/20/1443/022	EU/1/20/1443/034
	EU/1/20/1443/010	EU/1/20/1443/023	EU/1/20/1443/035
	EU/1/20/1443/011	EU/1/20/1443/024	EU/1/20/1443/036
	EU/1/20/1443/012	EU/1/20/1443/025	EU/1/20/1443/037
	EU/1/20/1443/013		
Podmiot odpowiedzialny[^]	Novartis Europharm Limited Vista Building; Elm Park, Merrion Road; Dublin 4 Irlandia		
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2020		
Przedłużenie pozwolenia	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 maja 2022		
Ostatnia aktualizacja na stronie EMA	Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 18 października 2023 r.		
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK		
Status refundacyjny w Polsce	Lek refundowany w ramach w ramach programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.		
Status refundacyjny w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych		

[^] Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

3.2. Mechanizm działania [2]

Onasemnogen abeparwovek 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.

Onasemnogen abeparwovek 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 onasemnogenie abeparwovek 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 [2].

3.3. Wskazanie do stosowania na podstawie ChPL [2]

Produkt Zolgensma® jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania [2]

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

Przed podaniem onasemnogenu abeparwówek należy wykonać wyjściowe badania laboratoryjne obejmujące między innymi:

- badanie wartości przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania;
- badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), bilirubina całkowita, albumina, czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny (ang. *partial thromboplastin time*, PTT) i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*, INR);
- stężenie kreatyniny;
- morfologię krwi (w tym stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi) oraz
- stężenie troponiny I.

Potrzebę ścisłego monitorowania czynności wątroby, liczby płytek krwi i stężenia troponiny I po podaniu onasemnogenu abeparwówek oraz potrzebę zastosowania leczenia kortykosteroidami należy rozważyć podczas ustalania terminu podania onasemnogenu abeparwówek.

Ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed infuzją onasemnogenu abeparwówek pacjenci 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 pacjenta.

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek.

Poniżej przedstawiono wielkości zalecanych dawek dla pacjentów o masie ciała od 2,6 kg do 21,0 kg (Tabela 29).

Tabela 29. Zalecane dawkowanie według masy ciała pacjenta [2]

Zakres masy ciała pacjenta [kg]	Dawka [vg]	Całkowita objętość dawki [ml] ^a
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8

Zakres masy ciała pacjenta [kg]	Dawka [vg]	Całkowita objętość dawki [ml] ^a
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,59 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a Liczba fiolek w zestawie i wymagana liczba zestawów zależy od masy ciała. Objętość dawki obliczana jest na podstawie górnej granicy zakresu masy ciała pacjenta.

Po podaniu onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd wektora wirusowego związanego z adenowirusami serotypu 9 (AAV9). Może to powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi. Aby stłumić odpowiedź immunologiczną zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami. Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu [].

Schemat leczenia immunomodulującego

Po podaniu onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9. Może to powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi. Aby stłumić odpowiedź immunologiczną zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami. Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu.

Przed rozpoczęciem schematu leczenia immunomodulującego oraz przed podaniem onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy jakiegokolwiek aktywnego zakażenia.

Na 24 godziny przed wlewem onasemnogenu abeparwówek zaleca się rozpoczęcie leczenia immunomodulującego zgodnie z poniższym schematem (Tabela 30). Jeśli w dowolnym momencie u pacjenta nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na lek będący odpowiednikiem 1 mg/kg mc./dobę prednizolonu w postaci doustnej, wówczas, uwzględniając przebieg objawów klinicznych u pacjenta, należy rozważyć szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym oraz dostosowanie dawki zalecanego schematu leczenia immunomodulującego, w tym zwiększenie dawki, dłuższy czas trwania leczenia lub wydłużenie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Jeśli doustne leczenie kortykosteroidami nie będzie tolerowane, można rozważyć dożylne podanie kortykosteroidów, w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 30. Schemat leczenia immunomodulującego przed podaniem wlewu i po jego podaniu [2]

Przed podaniem wlewu	24 godziny przed podaniem onasemnogenu abeparwówek	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
Po podaniu wlewu	30 dni (wliczając dzień podania onasemnogenu abeparwówek)	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
	Następnie przez 28 dni: <i>u pacjentów, u których wyniki badań nie wykazują zmian (prawidłowy wynik badania klinicznego i bilirubiny całkowitej, oraz wartości ALT i AST mniejsze niż 2 × górna granica normy) po 30 dniach leczenia:</i> lub <i>u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby po 30 dniach leczenia: kontynuować podawanie, do czasu, gdy aktywność AST i ALT spadnie do poziomu mniejszego niż 2 × górna granica normy oraz do czasu, gdy wyniki wszelkich innych badań (np. bilirubiny całkowitej) powrócą do wartości w granicach normy, a następnie zmniejszać dawkę przez 28 dni lub dłużej, w razie potrzeby.</i>	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 Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dawka równoważna doustnie podawanemu prednizolonowi 1 mg/kg mc. na dobę) Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać.

Czynność wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita) należy monitorować w regularnych odstępach czasu przez co najmniej 3 miesiące po infuzji onasemnogenu abeparwówek (co tydzień w pierwszym miesiącu i w całym okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, a następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc), a w innym czasie w zależności od wskazań klinicznych. Pacjenci z pogorszeniem wyników badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani.

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.

Szczególne grupy pacjentów

- **Zaburzenie czynności nerek:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności onasemnogenu abeparwówek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i zastosowanie leczenia onasemnogenem abeparwówek u tych pacjentów należy rozważyć z zachowaniem ostrożności. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.
- **Zaburzenie czynności wątroby:** Pacjenci z AlAT, AspAT, stężeniem bilirubiny całkowitej (z wyjątkiem sytuacji, gdy odchylenia te są spowodowane żółtaczką noworodków) $>2 \times$ GGN lub dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C nie byli oceniani w badaniach klinicznych z onasemnogenem abeparwówek. Leczenie onasemnogenem abeparwówek należy ostrożnie rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.
- **Genotypy OSMN1/1SMN2:** Nie należy rozważać dostosowania dawkowania u pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i tylko jedną kopią genu SMN2.
- **Przeciwciała przeciw AAV9:** Nie należy rozważać dostosowania dawkowania u pacjentów z wyjściową wartością mian przeciwciał przeciw AAV9 większą niż 1:50.
- **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności onasemnogenu abeparwówek u wcześniaków przed osiągnięciem wieku zgodnego z planowanym terminem porodu. Dane nie są dostępne. Podanie onasemnogenu abeparwówek należy rozważyć z zachowaniem ostrożności, ponieważ jednoczesne leczenie kortykosteroidami może negatywnie wpłynąć na rozwój neurologiczny. Doświadczenie ze stosowania produktu u pacjentów w wieku 2 lat lub powyżej lub o masie ciała powyżej 13,5 kg jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności onasemnogenu abeparwówek u tych pacjentów. Obecnie dostępne dane opisane są w punkcie 5.1. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania (patrz Tabela 29).

Sposób podawania

Do podania dożylnego. Onasemnogen abeparwówek podaje się w postaci pojedynczej dawki we wlewie dożylnym. Produkt należy podawać przez pompę infuzyjną w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut. Nie podawać 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 o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podawaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy 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.

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, postępowania z produktem, przypadkowego narażenia i usuwania (w tym odpowiedniego postępowania z wydaliniami) onasemnogenu abeparwówek znajduje się w charakterystyce produktu leczniczego Zolgensma®.

3.5. Przeciwwskazania [2]

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL (punkt 6.1).

3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [2]

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. Pacjentów należy zbadać w kierunku występowania przeciwciał AAV9 przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek. Ponowne badanie można przeprowadzić, jeśli miano przeciwciał AAV9 wynosiło powyżej 1:50. Dotychczas nie wiadomo, czy onasemnogen abeparwówek można bezpiecznie i skutecznie podawać w przypadku obecności przeciwciał przeciw AAV9 powyżej 1:50 lub pod jakimi warunkami można podawać produkt w takich przypadkach.

Zaawansowana postać SMA

SMA prowadzi do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia neuronów ruchowych, dlatego korzyści wynikające z leczenia onasemnogenem abeparwówek pacjentów z pełnoobjawową postacią choroby zależą od stopnia obciążenia chorobą w czasie leczenia, przy czym wcześniejsze zastosowanie leczenia skutkuje potencjalnie lepszymi korzyściami. Mimo iż u pacjentów 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 pacjentów z ciężkim osłabieniem siły mięśniowej i niewydolnością oddechową, pacjentów podłączonych na stałe do respiratora oraz pacjentów, którzy nie mają zdolności połykania.

Nie określono profilu stosunku korzyści do ryzyka stosowania onasemnogenu abeparwówek u pacjentów z zaawansowaną postacią SMA, pacjentów utrzymywanych przy życiu poprzez stałą wentylację oraz pacjentów niemających zdolności do normalnego rozwoju

Immunogenność

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek 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 (patrz także podpunkt „Ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna” poniżej).

Toksyczne działania na wątrobę

Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym na ogół objawia się zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT. Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek, 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.

- Należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia onasemnogenem abeparwówek u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby lub ostrym wirusowym zakażeniem wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby.
- Podanie wektora AAV często powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby. Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem.
- Przed podaniem wlewu u wszystkich pacjentów należy wykonać kliniczną ocenę czynności wątroby oraz badania laboratoryjne.
- W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zwiększenia aktywności aminotransferaz, przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu należy zastosować u pacjenta leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym.
- Należy w regularnych odstępach czasu monitorować czynność wątroby przez co najmniej 3 miesiące po wlewie, a w pozostałym okresie w zależności od wskazań klinicznych.
- Pacjenci z pogarszającymi się wynikami badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani.
- W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby zaleca się szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym, dostosowanie zalecanego schematu leczenia immunomodulującego oraz przeprowadzenie dalszych badań laboratoryjnych (np. albuminy, czasu protrombinowego, PTT i INR)

Wartości AST/ALT/całkowitej bilirubiny należy sprawdzać co tydzień w pierwszym miesiącu po infuzji onasemnogenu abeparwówek i w całym okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Nie należy rozważać zmniejszania dawki prednizolonu do czasu, gdy aktywność AspAT/AlAT wyniesie mniej niż $2 \times$ GGN, a wszystkie inne oznaczenia (np. bilirubina całkowita) powrócą do normy. Jeśli pacjent będzie klinicznie stabilny bez odchyień w badaniach pod koniec okresu stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc.

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek 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 onasemnogenu abeparwówek. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki, w których liczba płytek krwi $<25 \times 10^9$ /L występowała w ciągu 2 tygodni po podaniu.

Przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić liczbę płytek krwi, następnie monitorować ją ściśle w ciągu pierwszych 2 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.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) po podaniu onasemnogenu abeparwówek. Przypadki te miały miejsce na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek. TMA to ostry, zagrażający życiu stan, charakteryzujący się występowaniem

małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Zgłaszano przypadki śmiertelne. Obserwowano także ostre uszkodzenie nerek. W niektórych przypadkach zgłaszano jednoczesną aktywację układu immunologicznego (np. zakażenia, szczepienia) (informacje o podawaniu szczepionek).

Najważniejszą cechą TMA jest małopłytkowość, dlatego należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi w ciągu pierwszych 2 tygodni po infuzji, a następnie w regularnych odstępach (patrz podpunkt „Małopłytkowość”). W przypadku wystąpienia małopłytkowości należy niezwłocznie wykonać dalsze badania, w tym diagnostykę w kierunku niedokrwistości hemolitycznej i zaburzeń czynności nerek. Jeśli u pacjentów 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 onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I. Zwiększenie stężenia troponiny I u niektórych pacjentów 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 onasemnogenu abeparwówek i monitorować przez co najmniej 3 miesiące po wlewie onasemnogenu abeparwówek lub do czasu powrotu tych wartości do normy u pacjentów 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 onasemnogenu abeparwówek pacjenci 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 pacjenta.

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

Jeśli leczenie kortykosteroidami jest długotrwałe lub następuje zwiększenie dawki, lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę możliwość niedoczynności kory nadnerczy.

Ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów

Istnieje teoretyczne ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji DNA wektora AAV z genomem.

Onasemnogen abeparwówek 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.

Jak dotąd nie zgłoszono żadnych przypadków nowotworów złośliwych związanych z leczeniem onasemnogenem abeparwówek. W przypadku nowotworu należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobierania próbek od pacjentów do badań.

Usuwanie z organizmu

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwówek, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta:

- należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk podczas bezpośredniego kontaktu z wydaliniami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwówek;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zolgensma nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek do transplantacji.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 4,6 mg sodu na mililitr, co odpowiada 0,23% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Każda fiolka o objętości 5,5 ml zawiera 25,3 mg sodu, a każda fiolka o objętości 8,3 ml zawiera 38,2 mg sodu.

3.7. Działania niepożądane [2]

Bezpieczeństwo stosowania onasemnogenu abeparwówek było oceniane u 99 pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek w zalecanej dawce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.) w 5 otwartych badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (24,2%), toksyczne działania na wątrobę (9,1%), wymioty (8,1%), małopłytkowość (6,1%), zwiększenie stężenia troponiny (5,1%) i gorączka (5,1%).

Działania niepożądane występujące po podaniu onasemnogenu abeparwówek u wszystkich pacjentów leczonych wlewami dożylnymi w zalecanej dawce, które posiadały związek przyczynowy z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 31. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących po podaniu onasemnogenu abeparwówek [2]

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	▪ Małopłytkowość ¹	▪ Mikroangiopatia zakrzepowa ^{2, 3}
Zaburzenia żołądka i jelit	-	▪ Wymioty	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	▪ Toksyczne działania na wątrobę ⁴	▪ Ostra niewydolność wątroby ^{2, 3} ▪ Ostre uszkodzenie wątroby ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	▪ Gorączka	-

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Nieznana
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie stężenia troponiny⁶ 	-

¹ Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

² Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane poza badaniami klinicznymi przed wprowadzeniem produktu do obrotu, w tym w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

³ W tym przypadki śmiertelne.

⁴ Toksyczne działania na wątrobę obejmują stłuszczenie wątroby i hipertransaminazemię.

⁵ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia amoniaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

⁶ Zwiększenie stężenia troponiny obejmuje zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie stężenia troponiny T i zwiększenie stężenia troponiny I (zgłaszane poza badaniami klinicznymi, w tym po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Opis wybranych działań niepożądanych

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** W badaniach klinicznych zwiększoną aktywność aminotransferaz $> 2 \times$ górna granica normy (a w niektórych przypadkach $> 20 \times$ GGN) obserwowano u 31% pacjentów leczonych zalecaną dawką. Pacjenci ci nie mieli objawów klinicznych i u żadnego z nich nie wystąpiło klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny. Zwiększenie aktywności aminotransferazy w surowicy zazwyczaj ustępowało w wyniku leczenia prednizolonem i pacjenci powracali do stanu sprzed wystąpienia zaburzeń bez następstw klinicznych.

Poza badaniami klinicznymi, w tym w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki dzieci, u których wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej niewydolności wątroby (np. żółtaczką, koagulopatia, encefalopatia) zazwyczaj w ciągu 2 miesięcy leczenia onasemnogenem abeparwówek, pomimo otrzymywania kortykosteroidów przed i po infuzji. Zgłaszano występowanie ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem.

- **Przemijająca małopłytkowość:** W badaniach klinicznych w różnych punktach czasowych po podaniu dawki obserwowano przemijające zmniejszenie średniej liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych, z których część spełniała kryteria małopłytkowości (6,1%), która wracała do normalnego poziomu w ciągu dwóch tygodni. Zmniejszenie liczby płytek krwi było bardziej nasilone w pierwszym tygodniu leczenia. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu $< 25 \times 10^9/L$ w ciągu 2 tygodniu po podaniu.
- **Zwiększone stężenie troponiny I:** Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I do 0,2 $\mu g/l$. W programie badań klinicznych nie obserwowano żadnego klinicznie widocznego wpływu na serce po podaniu onasemnogenu abeparwówek.
- **Immunogenność:** W badaniach klinicznych mierzono miana przeciwciał przeciw AAV9 przed terapią genową i po takiej terapii. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek wartości miana przeciwciał przeciw AAV9 przed leczeniem wynosiły 1:50 lub były mniejsze. Średnie zwiększenie miana przeciwciał AAV9 w porównaniu z wartościami początkowymi obserwowano u wszystkich pacjentów we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem jednego dla poziomu miana przeciwciał przeciw peptydom AAV9, co odzwierciedla prawidłową odpowiedź na obcy antygen wirusowy. U niektórych pacjentów występowały miana przeciwciał AAV9 przekraczające granicę oznaczalności, jednak u większości z tych pacjentów nie wystąpiły potencjalnie klinicznie istotne działania niepożądane. Z tego względu nie określono związku pomiędzy wysokimi mianami przeciwciał przeciw AAV9 i możliwością występowania działań niepożądanych lub wpływem na parametry skuteczności.

W badaniu klinicznym AVXS-101-CL-101 u 16 pacjentów wykonano badanie przesiewowe sprawdzające miano przeciwciał przeciw AAV9: u 13 pacjentów miana były niższe niż 1:50 i tych pacjentów włączono do badania, a u trzech pacjentów miana były wyższe niż 1:50. U dwóch z tych pacjentów wykonano ponowne badanie po zaprzestaniu karmienia piersią i uzyskano wyniki mian niższe niż 1:50; obydwu pacjentów włączono do badania. Brak informacji, czy karmienie piersią należy ograniczyć u matek, które mogą być

seropozytywne w kierunku przeciwciał przeciw AAV9. Wszyscy pacjenci mieli miano przeciwciał AAV9 niższe lub równe 1:50 przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek, a następnie stwierdzono u nich wzrost mian przeciwciał przeciw AAV9 do co najmniej 1:102 400 i do co najwyżej 1:819 200.

Wykrycie powstawania przeciwciał jest w dużym stopniu uzależnione od czułości i swoistości wykorzystywanej metody badawczej. Ponadto na obserwowaną częstość występowania dodatnich wyników przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) może wpływać kilka czynników, w tym metodologia badania, obchodzenie się z próbką, czas pobrania próbki, jednocześnie stosowane produkty lecznicze i choroba zasadnicza.

U żadnego pacjenta leczonego onasemnogenem abeparwówek nie wystąpiła odpowiedź immunologiczna na transgen.

3.8. Monitorowanie stosowanych technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V ChPL.

3.9. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek)

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) w terapii pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.12.2023 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [13],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [14],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [15],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [18] oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [16],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [17],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [19],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [20],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [21],
- ZIN (*Zorginstituut Nederland*) [23],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [22].

Zestawienie zebranych informacji na temat najbardziej aktualnych rekomendacji refundacyjnych dla onasemnogenu abeparwówek we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Najbardziej aktualne rekomendacje refundacyjne dla Zolgensma® w leczeniu SMA

Nazwa organizacji	Kraj	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMIT	Polska	-	Nie zidentyfikowano*
AWMSG	Walia	Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [^]	Produkt leczniczy Zolgensma® spełnił kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na oceny prowadzone przez NICE: HST15 oraz HST24 (AWMSG 2023 [24])
CADTH	Kanada	Leczenie dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami białelicznymi w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1)	Pozytywna (CADTH 2021 [25])
IQWIG /G-BA	Niemcy	Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [^]	Pozytywna (G-BA 2021 [33])
HAS	Francja	Rdzeniowy zanik mięśni 5q (bialeliczna mutacja genu SMN1) z: (1) rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1 lub 2 lub (2) przedobjawowym oraz posiadającym do 3 kopii genu SMN2	Pozytywna (HAS 2023 [26])
NICE	Wielka Brytania	Leczenie pacjentów z objawowym SMA1: rdzeniowy zanik mięśni 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1	Pozytywna (NICE 2021 z aktualizacją w 2023 r. [27])
		Leczenie pacjentów przedobjawowych w wieku poniżej 12 miesięcy z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q i białeliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2	Pozytywna (NICE 2023 [28])
PBAC	Australia	Leczenie pacjentów w wieku poniżej 9 miesięcy z rdzeniowym zanikiem mięśni z rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjenci przedobjawowi posiadający 1-2 kopii genu SMN2	Pozytywna (PBAC 2021 [29])
		Leczenie pacjentów przedobjawowych w wieku do 9 miesięcy z rdzeniowym zanikiem i 3 kopiami genu SMN2	Pozytywna (PBAC 2023 [29])
PTAC	Nowa Zelandia	-	Nie zidentyfikowano
ZIN	Holandia, Belgia, Irlandia	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [^]	Pozytywna – dostępna w refundacji od 1 listopada 2021 r. (ZIN 2021 [31])
SMC	Szkocja	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [^]	Pozytywna ograniczona do stosowania w ramach NHS Scotland (SMC 2021 [32])

*Produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparawovek) znalazł się na wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TLI): <https://www.gov.pl/web/zdrowie/fmltowi>; uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 35/2021); [^]Pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Wszystkie aktualnie obowiązujące zagraniczne agencje HTA (CADTH, NICE, SMC, ZIN, PBAC, HAS oraz G-BA) pozytywnie odniosły się do finansowania ze środków publicznych ON-A.

Zidentyfikowano 4 pozytywne rekomendacje refundacyjnych dla leku Zolgensma® w leczeniu SMA wydane przez: niemieckie G-BA 2023 [33], francuski HAS 2023 [26], szkocką SMC 2021 [32] (ograniczona do stosowania w ramach NHS Scotland) oraz wspólną ocenę wydaną przez kraje Beneluxu (Holandię, Belgię, Irlandię) ZIN 2021 [31]. Pozostałych 6 odnalezionych pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (CADTH 2021 [25], NICE 2021/2023 [27], NICE 2023 [28], PBAC 2021 [29], PBAC 2023 [30]) dla onasemnogenu abeparawovek zawiera dodatkowe warunki konieczne do spełnienia (szczegóły opisane poniżej).

Od 2021 r. produkt leczniczy Zolgensma® uzyskał zgodę na objęcie refundacją w Holandii, Irlandii, Belgii (ZIN 2021), Szkocji (w ramach NHS Scotland; SMC 2021) oraz Niemczech (G-BA 2021) w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem, czyli u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z białeliczną

mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 (populacja pacjentów objawowych oraz przedobjawowych).

Kanadyjska agencja CADTH [15] 26 marca 2021 r. wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla ocenianej interwencji w populacji dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z mutacjami biallelicznymi w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1) pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:

- **Kryteria włączenia:** (1) dokumentacja genetyczna potwierdzająca ww. postać SMA; (2) pacjenci, objawowi lub przedobjawowi z jedną do trzech kopii genu SMN2; (3) wiek <180 dni życia; (4) obecnie niewymagający stałego karmienia, ani wspomaganie wentylacji (inwazyjnego lub nieinwazyjnego).
- **Warunki przepisywania:** (1) pacjent musi być pod opieką specjalisty posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu SMA; (2) refundacja jest ograniczona do jednorazowego podania onasemnogenu abeparwówek.
- **Warunki cenowe:** obniżenie ceny.

25 maja 2023 r. francuski HAS [26] wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Zolgensma® w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (bialleliczna mutacja genu SMN1) u pacjentów:

- z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1 lub 2;
- przedobjawowych z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Jest to ponowna ocena leku dotycząca dopuszczenia do refundacji na podstawie wyników badania pozarejestacyjnego. Francuska agencja podkreśla, że ze względu na złożoność leczenia tej choroby, decyzja o zastosowaniu leku Zolgensma® powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego przypadku podczas wielodyscyplinarnych spotkań konsultacyjnych w ośrodkach referencyjnych i eksperckich FILNEMUS zajmujących się chorobami nerwowo-mięśniowymi. Lek ten może być stosowany wyłącznie przez lekarzy szpitalnych specjalizujących się w neurologii lub pediatrii w leczeniu SMA. Podkreślono również znaczenie monitorowania czynności nerek u wszystkich pacjentów, a biorąc pod uwagę zgłoszone przypadki ostrej niewydolności wątroby, z których niektóre zakończyły się zgonem, Komisja podkreśla znaczenie ścisłego monitorowania testów czynności wątroby w przypadku jakiegokolwiek wzrostu aktywności aminotransferaz, aż do ich powrotu do normy i później [26].

Brytyjska agencja NICE (NICE 2021/2023 [27]) **pozytywnie rekomenduje** zastosowanie produktu leczniczego Zolgensma® jako opcji leczenia pacjentów objawowych z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, u dzieci:

- poniżej 6 miesięcy życia lub
- w wieku od 7 do 12 miesięcy, gdy ich leczenie zostało zatwierdzone przez krajowy zespół multidyscyplinarny.

Terapia genowa jest zalecana dla wyżej wymienionych grup pacjentów pod warunkiem, że

- stała wentylacja przez ponad 16 godzin dziennie lub tracheostomia nie są potrzebne;
- zastosowania leku zgodnie z umową handlową (*simple discount patient access scheme*).

W przypadku niemowląt w wieku od 7 do 12 miesięcy krajowy zespół multidyscyplinarny powinien opracować możliwe do skontrolowania kryteria umożliwiające przydzielanie leku niemowlętom, u których leczenie zapewni im co najmniej 70% szans na samodzielne siedzenie.

Ponadto, 19 kwietnia 2023 r. NICE (NICE 2023 [28]) pozytywnie zarekomendowało objęcie refundacją onasemnogen abeparwówek również w terapii pacjentów przedobjawowych w wieku poniżej 12 miesięcy z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q i bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, pod warunkiem zastosowania ustalonej umowy handlowej.

Podsumowując, od 2023 r. oceniana interwencja może być stosowana w Wielkiej Brytanii tylko u dzieci w wieku do 12 miesięcy. Wynika to z wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u kilkorga dzieci z SMA, które otrzymały tę terapię w starszym wieku [34].

We wrześniu 2021 australijski PBAC wydał **pozytywną rekomendację (PBAC 2021 [29]) dotyczącą objęcia refundacją leku Zolgensma® w leczeniu SMA u pacjentów w wieku poniżej 9 miesięcy z SMA typu 1 lub u pacjentów przedobjawowych z 1-2 kopiami genu SMN2**. Rekomendacja PBAC dotycząca umieszczenia ocenianej interwencji w wykazie została określona pod warunkiem zminimalizowania kosztów do najmniej kosztownej terapii modyfikującej przebieg choroby tj. rysdyplam, tak aby efektywność kosztowa ON-A byłaby akceptowalna. PBAC uznał również, że umowa podziału ryzyka oparta na wynikach celem złagodzenia ryzyka finansowego dla Wspólnoty Narodów, w przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia skutującego zgonem, śmiercią, trwałą wentylacją lub brakiem skuteczności.

Ponadto, w lipcu 2023 r. australijski wydał również **pozytywną (PBAC 2023 [30]) dla leku Zolgensma dla pacjentów przedobjawowych w wieku do 9 miesięcy z rdzeniowym zanikiem i 3 kopiami genu SMN2**. Agencja stwierdza, że przedobjawowe leczenie ON-A u pacjentów z 3 kopiami SMN2 zapewniłoby dodatkową korzyść dla niektórych pacjentów w porównaniu z rozpoczęciem leczenia po wystąpieniu objawów. PBAC zauważył, że istnieje niepewność co do opłacalności przedobjawowego leczenia za pomocą ON-A dla ww. populacji ze względu na niepewną wielkość korzyści w porównaniu z leczeniem objawowym. PBAC był jednak usatysfakcjonowany, że rozszerzenie obecnego wykazu byłoby odpowiednio opłacalne przy zastosowaniu obniżki ceny.

Agencja AWMSG [24] odstąpiła od oceny ze względu na prowadzone oceny NICE (NICE 2021/2023 oraz NICE 2023). Jedynie na stronie PTAC nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnej dla produktu leczniczego Zolgensma® w SMA.

Należy podkreślić, iż AOTMiT umieścił produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TLI). Ostatecznie lek znalazł się na wykazie TLI MZ w 2021 r. [35].

Aktualnie brzmiące zapisy programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” dostępne są od września 2022 roku. Obecnie, oprócz onasemnogenu abeparwovek finansowane ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.102.FM. są również dostępne dwie inne substancje: nusinersen (Spinraza®) oraz rysdyplam (Evrysdi®) [9].

4. KOMPARATOR

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [36] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [3].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3], analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjęwając decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [36, 37].

Zolgensma® (oceniana interwencja) to terapia genowa dostępna w Unii Europejskiej od maja 2020 roku, która ma na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (SMN1) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny SMA. Onasemnogen abeparwówek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN [2].

Tak więc, o ile nusinersen lub rysdyplam podnoszą poziom białka SMN modyfikując gen SMN2 w taki sposób, aby działał tak jak gen SMN1, to oceniana interwencja (onasemnogen abeparwówek) dokonuje tego samego dostarczając do komórek gotowy transgen (równoważnik genu) SMN1 [2, 73, 74, 116]. Lek stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków stosowanych w SMA (nusinersen, rysdyplam), które należy przyjmować stale. Niewątpliwą zaletą ocenianej terapii jest szybkie rozpoczęcie działania. Zolgensma® znacznie podnosi poziom białka SMN w ciągu kilkudziesięciu godzin od podania – tak bardzo, że poziom tego białka jest porównywalny z poziomem u osoby zdrowej [89].

Ze względu na to, że rdzeniowy zanik mięśni uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 19 czerwca 2015 r. produkt Zolgensma uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [2].

Zgodnie z niniejszym wnioskiem refundacyjnym dla produktu leczniczego Zolgensma® wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badanych w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce (lub prenatalnie w Polsce) w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku. Definicja wskazania została przyjęta zgodnie z istniejącym programem lekowym B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [9], w ramach którego finansowaniem jest również oceniana interwencja.

Praktyka kliniczna w Polsce

Postępowaniem stanowiącym aktualną praktyką kliniczną leczenia SMA w Polsce jest zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby: przewlekłej dokanałowej terapii nusinersenem (NUS), przewlekłej doustnej terapii rysdyplamem (RYS) oraz terapii genowej onasemnogenem abeparwówek podawanej jednorazowo dożylnie (ON-A) [46]. Wszystkie trzy leki to jedyne terapie, które aktualnie mają zarejestrowane wskazanie do stosowania w SMA [2, 73, 74], zarówno w UE, jak i USA.

Leczenie farmakologiczne jest niezbędne do zatrzymania dalszego postępu choroby i długofalowej poprawy stanu chorego. Każdy z trzech obecnie dostępnych leków (nusinersen, terapia genowa onasemnogenem abeparwówek, rysdyplam) zatrzymuje obumieranie motoneuronów i pozwala, dzięki rehabilitacji, na odwracanie jej skutków. Należy podkreślić, że wszystkie trzy leki na SMA są w stanie zapobiec pojawieniu się choroby, jeśli zostaną podane na etapie przed wystąpieniem pierwszych objawów. Poza wskazaniami rejestracyjnymi w SMA stosuje się pomocniczo salbutamol [101].

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu SMA (Rozdział 2.7) stwierdzono, że adekwatnymi komparatorami dla onasemnogenu abeparwówek w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną polską praktykę kliniczną jest nusinersen oraz rysdyplam.

Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [36, 37].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. [4], obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu SMA są:

- Onasemnogen abeparwówek (Zolgensma®; roztwór do infuzji, 2×10^{13} vg/ml) – oceniana interwencja,
- Nusinersen (Spinraza®, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg),
- Rysdyplam (Evrysdi®, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml).

Wskazane terapie są finansowane w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [9].

Należy zauważyć, iż zakres wskazań refundacyjnych dla nusinersenu oraz rysdyplamu (potencjalnych technologii alternatywnych dla ON-A) jest szerszy niż dla ocenianej interwencji i obejmuje m.in. populację pacjentów dorosłych (NUS, RYS). Szczegóły dotyczące zakresu refundacji wskazanymi terapiami (tj. kryteria kwalifikacji / wyłączenia oraz zapisy dotyczące czasu leczenia oraz jego zakończenia) przedstawiono w rozdziale 9.2.

Mając na uwadze refundowaną (rzeczywistą) praktykę kliniczną w Polsce zasadnym jest porównywanie ocenianej interwencji (ON-A) ze wskazanymi komparatorami (NUS, RYS) jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją określoną przez kryteria włączenia do programu lekowego B.102.FM.

Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego w Polsce, opinii ekspertów klinicznych (raport SMA z 2022 r. [46]) wynika, że komparatorem dla terapii genowej Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) w zdefiniowanej populacji docelowej spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM (tj. przedobjawowych i objawowych pacjentów w wieku do 6 miesiąca życia w momencie podania leku, z rozpoznaniem SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 wykrytego w ramach badań przesiewowych) jest zastosowanie: przewlekłej terapii dokanałowej **nusinersenem** (NUS) oraz przewlekłej terapii doustnej **rysdyplamem** (RYS). Oba leki są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [9].

Powyższy wybór nusinersenu (Spinraza®) oraz rysdyplamu (Evrysdi®) jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [36, 37], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce).

4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu miastonii przedstawiono w rozdziale 9.1 na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. [4].

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę leków stosowanych w Polsce, w terapii SMA:

- Nusinersen (Spinraza®, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg),
- Rysdyplam (Evryssi®, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml).

Wskazane technologie alternatywne są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [9].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ww. technologii alternatywnych (do ich opisu wykorzystywano: ChPL [73, 74], serwis medycyna praktyczna [76, 77] oraz rejestr produktów leczniczych [75]).

Tabela 33. Charakterystyka technologii alternatywnej: nusinersen (Spinraza®) [73, 76]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	Spinraza® 12 mg roztwór do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Każda fiołka 5 ml zawiera sól sodową nusinersenu w ilości odpowiadającej 12 mg nusinersenu. Każdy mililitr zawiera 2,4 mg nusinersenu.
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty i bezbarwny roztwór o pH wynoszącym około 7,2.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: M09AX07; Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
Substancja czynna	Nusinersen
Mechanizm działania	Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ang. <i>antisense oligonucleotide</i> , ASO), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 (ang. <i>survival motor neuron 2</i>) 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. SMA to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której ciężkość jest związana z mniejszą liczbą kopii genu kodującego SMN2 i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.
Wskazanie do stosowania	Produkt leczniczy Spinraza® jest wskazany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q
Dawkowanie i sposób podawania	Leczenie produktem Spinraza® może zlecać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie przez eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do ryzyka zastosowania produktu Spinraza®. Pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu Spinraza®, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka przeżycia neuronów ruchowych (ang. <i>survival motor neuron</i> , SMN). Dawkowanie Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie. Leczenie produktem Spinraza® należy

Informacje	Dane
	<p>rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki nasycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności tego produktu. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie, stosownie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Opóźnienie lub pominięcie podania dawki</u></p> <p>W razie opóźnienia lub pominięcia dawki nasycającej lub podtrzymującej, produkt Spinraza® należy podać zgodnie z harmonogramem przedstawionym w charakterystyce produktu leczniczego Spinraza® [73].</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaburzenia czynności nerek: Nie przeprowadzono badań nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należących do tej grupy należy uważnie obserwować. ▪ Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzono badań nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nusinersen nie jest metabolizowany przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, dlatego jest mało prawdopodobne, aby konieczne było dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Spinraza® przeznaczony jest do podawania dooponowego poprzez nakłucie lędźwiowe.</p> <p>Lek powinien podawać fachowy personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłucia lędźwiowego.</p> <p>Produkt Spinraza® podaje się w ciągu 1 do 3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wkuwać się przez skórę w miejscu, gdzie na skórze występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Zaleca się, aby przed podaniem produktu Spinraza® usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu Spinraza®, która ma być wstrzyknięta.</p> <p>Podanie produktu Spinraza®, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, może wymagać sedacji. Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) podczas przeprowadzania dooponowego podania produktu Spinraza®, szczególnie u młodszych pacjentów oraz u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem produktu leczniczego Spinraza® były: ból głowy, wymioty i ból pleców.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania produktu Spinraza® było oceniano na podstawie dwóch badań klinicznych III fazy z udziałem niemowląt (CS3B) i dzieci (CS4) chorujących na SMA, jednego badania klinicznego II fazy z udziałem niemowląt i dzieci chorujących na SMA (CS7) oraz badań prowadzonych metodą próby otwartej z udziałem niemowląt (CS5), u których rozpoznano SMA na podstawie badań genetycznych, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy, oraz niemowląt i dzieci chorujących na SMA. Do badania CS11 włączono pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły w wieku niemowlęcym i późniejszym, w tym pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach CS3B, CS4 i CS12. Spośród 352 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Spinraza® przez maksymalnie 5 lat, 271 pacjentów leczono nim przez okres co najmniej 1 roku.</p> <p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki wodogłowia komunikującego (nieobstrukcyjnego)</p> <p><u>Tabelaryczna lista działań niepożądanych</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Spinraza® jest oparta na danych</p>

Informacje	Dane																		
	<p>pochodzących z badań klinicznych oraz na danych zebranych w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem 6 farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane związane z podaniem produktu Spinraza® podsumowano w poniższej tabeli. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z następującymi kategoriami częstości: bardzo częste ($\geq 1/10$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Tabela 34. Działania niepożądane związane z podaniem produktu Spinraza®</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</th> <th>Działanie niepożądane</th> <th>Kategoria częstości</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Zapalenie opon mózgowych</td> <td>Nieznana</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Nadwrażliwość**</td> <td>Nieznana</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Ból głowy* Aseptyczne zapalenie opon mózgowych</td> <td>Bardzo częste Nieznana</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Wymioty*</td> <td>Bardzo częste</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</td> <td>Ból pleców*</td> <td>Bardzo częste</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Działania niepożądane uznane za związane z naktuciem lędźwiowym. Wymienione działania można uznać za objawy zespołu popunkcyjnego. Te działania niepożądane zgłoszono w badaniu CS4 (SMA o późniejszym początku), przy czym częstość występowania była o co najmniej 5% większa u pacjentów leczonych produktem Spinraza® (n=84) niż u pacjentów otrzymujących kontrolną terapię pozorowaną. **Np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i wysypka.</p>	Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie opon mózgowych	Nieznana	Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Nieznana	Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Bardzo częste Nieznana	Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty*	Bardzo częste	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców*	Bardzo częste
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości																	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie opon mózgowych	Nieznana																	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Nieznana																	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Bardzo częste Nieznana																	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty*	Bardzo częste																	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców*	Bardzo częste																	
Podmiot odpowiedzialny	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia																		
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1188/001																		
Typ procedury	Centralna [7575]																		
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2022 r.																		
Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA	12 października 2023 r.																		
Status leku sierociego	Ze względu na małą liczbę pacjentów z SMA choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 2 kwietnia 2012 r. produkt Spinraza® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).																		
Status refundacyjny w Polsce	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.102.FM Grupa limitowa: 1185.0, Nusinersen																		

Tabela 35. Charakterystyka technologii alternatywnej: rysdyplam (Evrysdi®) [74, 77]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	Evrysdi® 0,75 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego
Skład jakościowy i ilościowy	Każda butelka zawiera 60 mg rysdyplamu w 2 g proszku do sporządzania roztworu doustnego. Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 0,75 mg rysdyplamu
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu doustnego. Proszek w kolorze jasnożółtym, żółtym, szarawożółtym, zielonkawożółtym lub jasnozielonym.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: M09AX10; Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
Substancja czynna	Rysdyplam

Informacje	Dane										
Mechanizm działania	<p>Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu SMN1 w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączenia eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.</p>										
Wskazanie do stosowania	<p>Produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.</p>										
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie produktem Evrysdi® powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® ustala się według wieku i masy ciała pacjentów (tabela poniżej). Produkt Evrysdi® jest przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.</p> <p>Tabela 36. Schemat dawkowania według wieku i masy ciała</p> <table border="1" data-bbox="570 919 1365 1121"> <thead> <tr> <th>Wiek* i masa ciała</th> <th>Zalecana dawka dobową</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>*Działania niepożądane uznane za związane z naktuciem lędzwiowym. Wymienione działania można uznać</p> <p>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki</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 połyknięta 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>Szczególne grupy pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci w podeszłym wieku: Na podstawie ograniczonych danych pochodzących od pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. ▪ Zaburzenia czynności nerek: Nie badano stosowania rysdyplamu w tej grupie pacjentów. Można oczekiwać, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. ▪ Zaburzenia czynności wątroby: Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i może u nich wystąpić zwiększona ekspozycja rysdyplamu. ▪ Dzieci i młodzież: Stosowanie produktu leczniczego Evrysdi® w SMA u pacjentów w wieku 2 miesięcy i młodszych jest poparte danymi farmakokinetycznymi i danymi dotyczącymi bezpieczeństwa ze stosowania u pacjentów pediatrycznych w wieku 16 dni i starszych. Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki rysdyplamu u pacjentów w wieku poniżej 16 dni. <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie doustne. Produkt Evrysdi® musi być przygotowany przez fachowy personel</p>	Wiek* i masa ciała	Zalecana dawka dobową	< 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 dawka dobową										
< 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										

Informacje	Dane												
	<p>medyczny (np. farmaceutę) przed wydaniem pacjentowi. Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z pacjentem lub opiekunem sposób przygotowania zalecanej dobowej dawki leku, przed jej pierwszym podaniem. Produkt Evrysdi® przyjmuje się doustnie, raz na dobę po posiłku, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku. U niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Evrysdi® należy podawać po nakarmieniu dziecka. Nie należy mieszać produktu Evrysdi® z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym. 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>Pacjent powinien napić się wody po przyjęciu produktu Evrysdi®, aby upewnić się, że produkt leczniczy został połknięty w całości. Jeżeli pacjent nie jest w stanie przełykać i ma sondę nosowożołądkową lub gastrostomijną in situ, produkt Evrysdi® może być podawany przez sondę. Sondę należy przepłukać wodą po podaniu produktu Evrysdi®. Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p>Tabela 37. Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:</p> <table border="1" data-bbox="565 806 1377 968"> <thead> <tr> <th>Rozmiar strzykawki</th> <th>Objętość dawki</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 dawki	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 dawki	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											
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.												
Działania niepożądane	<p>U pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku.</p> <p>Na podstawie pośrednich danych dotyczących bezpieczeństwa u ograniczonej liczby pacjentów w badaniu RAINBOWFISH profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi® u pacjentów przedobjawowych wydaje się spójny z profilem bezpieczeństwa u objawowych pacjentów z niemowlęcą postacią SMA i z SMA o późniejszym początku.</p> <p>W momencie analizy pośredniej do badania RAINBOWFISH włączono 18 pacjentów z przedobjawowym SMA w wieku od 16 do 40 dni w momencie podania pierwszej dawki (zakres masy ciała od 3,1 do 5,7 kg). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 8,7 miesiąca (zakres: 0,5 do 22,8 miesiąca).</p> <p>Dostępne są ograniczone dane u noworodków w wieku <20 dni po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> <p>Wpływ produktu leczniczego Evrysdi® obserwowany w nieklinicznych badaniach.</p> <p><u>Tabelaryczna lista działań niepożądanych</u></p> <p>Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania sklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).</p> <p>Działania niepożądane z badań klinicznych wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.</p>												

Informacje	Dane																																													
	<p>Tabela 38. Działania niepożądane występujące u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku na podstawie badań klinicznych z produktem Evrysdi®</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów i narządów</th> <th>Postać niemowlęca SMA (Typ 1)</th> <th>SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zaburzenia żołądka i jelit</td> </tr> <tr> <td>▪ Biegunka</td> <td>Bardzo często</td> <td>Bardzo często</td> </tr> <tr> <td>▪ Nudności</td> <td>Nie dotyczy</td> <td>Często</td> </tr> <tr> <td>▪ Owrzodzenia jamy ustnej i afty</td> <td>Często</td> <td>Często</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> </tr> <tr> <td>▪ Wysypka*</td> <td>Bardzo często</td> <td>Bardzo często</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zaburzenia układu nerwowego</td> </tr> <tr> <td>▪ Ból głowy</td> <td>Nie dotyczy</td> <td>Bardzo często</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td> </tr> <tr> <td>▪ Gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka)</td> <td>Bardzo często</td> <td>Bardzo często</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> </tr> <tr> <td>▪ Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza)</td> <td>Często</td> <td>Często</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</td> </tr> <tr> <td>▪ Ból stawów</td> <td>Nie dotyczy</td> <td>Często</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową</p> <p>Profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami modyfikującymi przebieg SMA: Analiza pierwszorzędowych wyników badania JEWELFISH wskazuje, że profil bezpieczeństwa stosowania leku w leczeniu SMA u wcześniej leczonych pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Evrysdi® przez okres do 59 miesięcy (w tym u pacjentów wcześniej leczonych nusinersenem [n=76] lub onasemnogenem abeparwówek [n=14]) jest spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u wcześniej nieleczonych pacjentów z SMA, którzy otrzymywali produkt leczniczy Evrysdi® w badaniach FIREFISH, SUNFISH i RAINBOWFISH.</p> <p>Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu: Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń skóry. Objawy ustąpiły po trwałym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Evrysdi®. Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.</p>	Klasyfikacja układów i narządów	Postać niemowlęca SMA (Typ 1)	SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3)	Zaburzenia żołądka i jelit			▪ Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	▪ Nudności	Nie dotyczy	Często	▪ Owrzodzenia jamy ustnej i afty	Często	Często	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			▪ Wysypka*	Bardzo często	Bardzo często	Zaburzenia układu nerwowego			▪ Ból głowy	Nie dotyczy	Bardzo często	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			▪ Gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka)	Bardzo często	Bardzo często	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			▪ Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza)	Często	Często	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			▪ Ból stawów	Nie dotyczy	Często
Klasyfikacja układów i narządów	Postać niemowlęca SMA (Typ 1)	SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3)																																												
Zaburzenia żołądka i jelit																																														
▪ Biegunka	Bardzo często	Bardzo często																																												
▪ Nudności	Nie dotyczy	Często																																												
▪ Owrzodzenia jamy ustnej i afty	Często	Często																																												
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej																																														
▪ Wysypka*	Bardzo często	Bardzo często																																												
Zaburzenia układu nerwowego																																														
▪ Ból głowy	Nie dotyczy	Bardzo często																																												
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania																																														
▪ Gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka)	Bardzo często	Bardzo często																																												
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze																																														
▪ Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza)	Często	Często																																												
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej																																														
▪ Ból stawów	Nie dotyczy	Często																																												
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH; Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy																																													
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1531/001																																													
Typ procedury	Centralna [7575]																																													
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021 r.																																													
Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA	22 września 2023 r.																																													
Status leku sierocego	Ze względu na to, że SMA uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 26 lutego 2019 r. lek Evrysdi® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach). Więcej informacji na temat przyznania statusu leku sierocego można znaleźć na stronie: ema.europa.eu/medicines/human/orphandesignations/eu3192145 .																																													

Informacje	Dane
Status refundacyjny w Polsce	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.102.FM Grupa limitowa: 1254.0, Rysdyplam

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek we wnioskowanej populacji, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w terapii SMA przedstawione w rozdziale 2.5.1. Rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób rzadkich (tj. występujących u mniej niż 5 na 10 000 osób w danej populacji; w przypadku SMA z częstością występowania około 1 na 7,4 tys. urodzeń [46]), dlatego też analizując punkty końcowe dla tej jednostki chorobowej powołano się również na wytyczne EMA: „*Guideline on clinical trials in small populations*” Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005 [38].

Przeanalizowano również raport z 2022 r. „*Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów*”, zapisy dotyczące monitorowania ocenianą interwencją w ramach programu lekowego B.102.FM: „*Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)* [9] oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [96].

Wytyczne metodologiczne EMA zwracają uwagę na problemy związane z badaniami klinicznymi, gdy liczba pacjentów dostępnych (możliwych do włączenia) do badania jest ograniczona. Ze względu na to ograniczoną liczbę pacjentów z chorobami rzadkimi, prowadzenie badań klinicznych w tej populacji chorych związane jest z trudnością znalezienia odpowiedniej grupy badawczej. W przypadku chorób rzadkich nie ma możliwości zwiększenia liczby uczestników. W takich okolicznościach próba obejmująca kilkuset pacjentów może nie być możliwa do przeprowadzenia. W związku z tym prowadzenie, analiza i interpretacja badań w rzadkich stanach może czasami być w różnym stopniu ograniczona przez częstość występowania choroby [38].

Złagodzenie objawów i wynikająca z tego preferencja pacjenta może być cennym punktem końcowym badania, nawet w przypadku braku wykazania korzyści w zakresie progresji choroby lub przeżycia. Jednakże, ponieważ nie odzwierciedla to w pełni wpływu leczenia na postęp choroby lub śmierć, zawsze musi towarzyszyć temu odpowiednie uzasadnienie choroby oraz leczenia. Jeśli jakość życia jest mierzona, zawsze należy ją oceniać za pomocą skali zwalidowanych dla konkretnego leczonego wskazania. Dane dotyczące jakości życia należy w idealnym przypadku traktować jako dowody potwierdzające. Ważna jest również ocena wpływu obserwowanego efektu badania na czynności życia codziennego i funkcjonowanie społeczne [38].

W ocenie skuteczności terapii stosowanych u pacjentów z SMA kluczowa jest ocena przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od zdarzenia, definiowanego jako zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej, przy czym definicja stałej wentylacji mechanicznej może różnić się pomiędzy poszczególnymi lekami dostępnymi w programie (ON-A, RYS, NUS).

Ocena skuteczności leczenia ON-A we wnioskowanej populacji powinna obejmować także skale określające stan funkcji ruchowych i motorycznych pacjenta:

- skala CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*),
- skala HINE (*Hammersmith Infant Neurological Examination*),
- skala Bayley (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, wersja 3; BSID-III),
- osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg skali WHO (ang. *World Health Organization*).

Dodatkowo, w ocenie skuteczności terapii SMA należy uwzględnić status oddechowy, tj. konieczność wsparcia oddechowego w postaci wspomaganie inwazyjnego lub nieinwazyjnego oraz czas jego trwania. Ze względu na osłabienie mięśni u dzieci z SMA często występują problemy z połykaniem, w związku z czym należy oceniać także status odżywiania, a w szczególności konieczność wspomaganie żywieniowego, zdolność do połykania oraz możliwość karmienia wyłącznie doustnego.

W kontekście oceny wyboru punktów końcowych istotne są zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”. Badania przy kwalifikacji do leczenia onasemnogen abeparwówek obejmują m.in.:

- ocena **zdolności połykania**;
- badanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali **CHOP-INTEND**;
- ocena kamieni milowych rozwoju motorycznego w skali **WHO**;
- określenie masy ciała pacjenta w stosunku do wieku z wykorzystaniem siatek centylowych.

Monitorowanie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek obejmuje ocenę skuteczności leczenia definiowaną jako:

- 1) badanie neurologiczne i w skali funkcjonalnej odpowiedniej do wieku i stanu pacjenta po podaniu leku przeprowadza się w 3, 6, 9, 12, 15, 21, 24, 27, 36, 48 miesiącu po podaniu leku;
- 2) monitorowanie leczenia przez okres 48 miesięcy od podania leku z substancją czynną onasemnogen abeparwówek polega na ocenie kryteriów, które umożliwią ewentualne stwierdzenie braku skuteczności leczenia lub braku osiągnięcia kamieni milowych;
- 3) jako brak skuteczności uznaje się:
 - a) konieczność włączenia stałej wentylacji mechanicznej w okresie 48 miesięcy od dnia podania leku, rozumianej jako:
 - inwazyjna wentylacja poprzedzona wykonaniem zabiegu tracheostomii trwająca przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyjątkiem wentylacji okołoperacyjnej),
 - stała wentylacja mechaniczna – należy udokumentować za pomocą 1 zdjęcia wykonanego w dniu stwierdzenia tego faktu oraz potwierdzić kodem ICD-9: 31.29 w dokumentacji medycznej pacjenta oraz w systemie rozliczeniowym NFZ.
 - b) utratę uzyskanych kamieni milowych rozwoju motorycznego w okresie 48 miesięcy od podania leku. Uzyskane kamienie milowe rozwoju motorycznego należy rozumieć jako umiejętności zgodne z definicją WHO: samodzielne siedzenie, stanie bez podparcia, chodzenie bez podparcia, zdobyte w okresie przed podaniem leku oraz w dowolnym czasie po podaniu leku, a następnie utracone przez pacjenta w wyniku progresji choroby podstawowej (SMA).
- 4) jako brak osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (dotyczy pacjentów przedobjawowych) uznaje się:

- a) nieuzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg. WHO po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15 miesiącu życia pacjenta.
- b) nieuzyskanie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg. WHO po osiągnięciu 20 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 23 miesiącu życia pacjenta.

Z kolei, wśród kryteriów wyłączenia z programu lekowego, ocena pogorszenie ma być odpowiednio dobrana do wieku i typu SMA, skali:

- c) CHOP INTEND, HINE poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące
- lub
- d) HFMSE o więcej niż 2 punkty poniżej poziomu sprzed włączenia do terapii potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące;

Ponadto, ocena skuteczność terapii w warunkach polskich była oceniana przez prof. dr hab. Katarzynę Kotulską-Jóźwiak, gdzie na podstawie danych pacjentów włączonych do programu lekowego, porównywano uzyskaną odpowiedź na leczenie. U żadnego pacjenta poddanego leczeniu nie stwierdzono nieskuteczności terapii, a w większości przypadków zaobserwowano istotną poprawę stanu klinicznego, mierzoną za pomocą kwestionariusza **CHOP-INTEND**. Sugeruje to, że terapia jest dobrze tolerowana i skuteczna, co podkreśla zasadność wprowadzenia programu [46, 97].

Polscy klinicyści (prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, prof. Anna Kostera-Pruszczyk, prof. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska) w raporcie SMA z 2022 r. dotyczącym oceny efektów leczenia SMA w Polsce wskazują na następujące kwestie dotyczące efektów zdrowotnych w ramach programu B.102.FM [46]:

- Program lekowy definiuje niepowodzenie leczenia jako potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach, w trakcie leczenia dawkami podtrzymującymi, funkcjonalne pogorszenie stanu pacjenta ocenianego w skali **CHOP-INTEND** lub większe niż 2-punktowe pogorszenie stanu pacjenta w skali **HFMSE** w stosunku do oceny wyjściowej. W takich sytuacjach należy stwierdzić nieskuteczność leczenia i wyłączyć pacjenta z programu.
- W programie przewidziano także ocenę bezpieczeństwa leczenia – raportuje się objawy niepożądane i ewentualne przerwanie leczenia z powodów bezpieczeństwa
- Skalę **CHOP-INTEND** stosowano w ocenie 170 pacjentów, skalę HINE - 1, a skalę HFMSE - u 121 chorych.

Ponadto, celem identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwovek przeanalizowano również opinie ekspertów klinicznych wypowiadających w ramach najbardziej aktualnych analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków stosowanych w SMA takich jak np: Evrysdi® (rysdyplam) [96] ubiegających się o finansowanie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu SMA. Opinie ekspertów klinicznych wskazują, że za istotne klinicznie punkty końcowe uznawane są:

- Przeżycie całkowite chorych oraz przeżycie chorych bez konieczności stosowania trwałej wentylacji,
- Ocena funkcji motorycznych w skalach właściwych ze względu na typ SMA i wiek chorych. W przypadku SMA typu 1 w oparciu o skale: Bayley (BSID-III), HINE-2, CHOP INTEND.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klinicznie istotnych punktów końcowych w leczeniu pacjentów z SMA [96]

Istotne klinicznie punkty końcowe	
<p>Prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p> <p>Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p>Istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite chorych oraz przeżycie chorych bez konieczności stosowania trwałej wentylacji, ▪ Ocena funkcji motorycznych w skalach właściwych ze względu na typ SMA i wiek chorych: <ul style="list-style-type: none"> ○ SMA typu 1: BSID-III, HINE-2, CHOP INTEND; ○ SMA typu 2: RULM, HFMSE, MFM32. <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku nieleczenia chorych na SMA typu 1 śmiertelność wynosi ok. 30% do 2 r.ż., a u ok. 50% pozostałych chorych konieczne jest zastosowanie trwałej wentylacji. ▪ Skala BSID-III (Bayley): bez zastosowania leczenia dzieci nigdy nie są w stanie samodzielnie siedzieć. ▪ Skala HINE-2: minimalną różnicę istotną klinicznie w grupie chorych na SMA1 określa się na poziomie 0,4-0,7 pkt. ▪ CHOP-INTEND: jedynie u 7-9% chorych odnotowuje się wynik >40 pkt., dlatego można go przypisać skutecznej terapii, ponieważ jest on niezwykle rzadko obserwowany u chorych nieleczonych. Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 3,4-4,0 pkt. ▪ Skala MFM-32: Minimalna różnica istotna kliniczna w grupie chorych z wrodzoną dystrofią mięśniową określa się na poziomie 2,5 pkt. ▪ Skala HFMSE: Poprawa wyniku w skali HFMSE o >2 pkt. Jest mało prawdopodobna u nieleczonych chorych na SMA2 lub 3. Chorzy na SMA oraz ich opiekunowie za klinicznie istotną uznają zmianę już o 1 pkt. ▪ Skala RULM: za klinicznie istotną uznaje się poprawę wyniku co najmniej 2 punkty.

Bazując na danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, opinii ekspertów medycznych z dziedziny neurologii oraz chorób rzadkich oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej), ▪ Przeżycie całkowite, ▪ Osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego, ▪ Ocena postępu choroby: <ul style="list-style-type: none"> • w skalach: CHOP-INTEND, BSID-III (Bayley), HINE, • status: oddechowy, odżywiania i rozwoju, ▪ Jakość życia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony, ▪ Utraty pacjentów z badania / leczenia, ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, specjalnego zainteresowania, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia), ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

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.

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.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (jeśli dostępne) oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zolgensma®,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA oraz URPLW MiPB,
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa,
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Zolgensma®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinie ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Zolgensma® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa onasemnogenu abeparwówek w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w terapii pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym (dotyczącym zasadności kontynuowania finansowania ON-A tj. odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [9].

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*) [3], Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 24 października 2023 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [36] oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*) [39].

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej kontynuowania refundacji onasemnogenu abeparwówek: produkt leczniczy Zolgensma® (2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji) w terapii pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego: B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Zolgensma® względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów – nusinersenu oraz rysdyplamu, wybranych zgodnie z Ustawą z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 24 października 2023 r. [36].

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z Rozporządzenia 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [36].

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuowaniu finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zolgensma® w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Zolgensma® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jęgo refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 10-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [3], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący zakładającego brak refundacji terapii produktem Zolgensma® (onasemnogenu abeparwówek, roztwór do infuzji, 2×10^{13} vg/ml) w populacji docelowej w ramach grupy limitowej 1255.0 Onasemnogen abeparwówek od 1 października 2024 roku.

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której od 1 października 2024 roku będzie kontynuowana refundacja terapii produktem Zolgensma® (onasemnogenu abeparwówek, roztwór do infuzji, 2×10^{13} vg/ml) w populacji docelowej spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.102.FM w ramach grupy limitowej 1255.0 Onasemnogen abeparwówek.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych onasemnogenu abeparwówek w analizowanym wskazaniu.

8. PICOS – PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja	<p>Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z białeliczną 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 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.</p> <p>Szczegółową definicję populacji docelowej przyjęto zgodnie z programem lekowym B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego B.102.FM dołączono do referencji w formie pliku PDF [9].</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Zolgensma® (roztwór do infuzji, 2 x 10¹³ vg/ml): onasemnogen abeparwówek (ON-A); stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem wg ChPL [2] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [9]</p> <p>Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą 1,1 × 10¹⁴ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nusinersen (NUS) w dawce 12 mg (5 ml) na podanie, przeznaczony do podawania dooponowego poprzez nakłucie lędźwiowe; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Spinraza® (roztwór do wstrzykiwań) [73] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [9]; ▪ Rysydylam (RYS) przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku (zalecaną dobową dawkę ustala się według wieku i masy ciała pacjentów); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Evrysdi® (proszek do sporządzania roztworu doustnego) [74] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [9]
Punkty końcowe	<p><u>Punkty końcowe analizy klinicznej:</u></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej), ▪ Przeżycie całkowite, ▪ Osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego, ▪ Ocena postępu choroby: <ul style="list-style-type: none"> • W skalach: CHOP-INTEND, BSID-III (Bayley), HINE, • Status: oddechowy, odżywiania i rozwoju, ▪ Jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony, ▪ Utraty pacjentów z badania / leczenia, ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, specjalnego zainteresowania, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia), ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. <p><u>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR), ▪ Różnica w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (lata), ▪ Różnica kosztów (PLN). <p><u>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”, ▪ Koszt inkrementalny.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności*; ▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; ▪ W ramach analiz dodatkowych uwzględniane będą:

Kryteria włączenia	
	<ul style="list-style-type: none">○ Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa): dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy z grupą kontrolną (jeśli są dostępne),○ Poszerzona ocena bezpieczeństwa: dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UMC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek w SMA.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none">▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^]

* Ze względu na rzadki charakter choroby do analizy głównej włączano dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramiennie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTM: „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramiennie, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne”;

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego, pod warunkiem udostępnienia przez Zleceniodawcę materiałów dodatkowych

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. [4]. Obecnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są wszystkie 3 zarejestrowane terapie modyfikujące przebieg SMA: oceniana interwencja, czyli onasemnogen abeparvovek, a także nusinersen i rysdyplam w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [9].

Tabela 42. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnych w Polsce [4]: onasemnogen abeparvovek, nusinersen, rysdyplam w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Nusinersen	Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg	1 fioł. 5 ml	05713219500975	1185.0. Nusinersen	301000,00	325080,00	327240,00	327240,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 2 fioł. 8,3 ml	05397227701106		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 3 fioł. 8,3 ml	05397227701137		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 4 fioł. 8,3 ml	05397227701168		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 5 fioł. 8,3 ml	05397227701199		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 6 fioł. 8,3 ml	05397227702844	1255.0. Onasemnogen abeparvovek	8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 7 fioł. 8,3 ml	05397227702875		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	1 fioł. 5,5 ml + 8 fioł. 8,3 ml	05397227702905		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fioł. 5,5 ml + 1 fioł. 8,3 ml	05397227701090		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fioł. 5,5 ml + 2 fioł. 8,3 ml	05397227701120		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny
Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fioł. 5,5 ml + 3 fioł. 8,3 ml	05397227701151		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102.FM.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fiole. 5,5 ml + 4 fiole. 8,3 ml	05397227701182		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fiole. 5,5 ml + 5 fiole. 8,3 ml	05397227702837		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fiole. 5,5 ml + 6 fiole. 8,3 ml	05397227702868		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fiole. 5,5 ml + 7 fiole. 8,3 ml	05397227702899		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	2 fiole. 8,3 ml	05397227701083		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	3 fiole. 8,3 ml	05397227701113		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	4 fiole. 8,3 ml	05397227701144		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	5 fiole. 8,3 ml	05397227701175		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	6 fiole. 8,3 ml	05397227702820		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	7 fiole. 8,3 ml	05397227702851		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	8 fiole. 8,3 ml	05397227702882		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Onasemnogenum abeparwovec	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	9 fiole. 8,3 ml	05397227702912		8850000,00	9018000,00	9020160,00	9020160,00	B.102. FM.	bezpłatny
Risdiplamum	Evrysdi, proszek do sporządzenia roztworu doustnego, 0,75 mg/ml	1 but. po 80 ml	07613326029896	1254.0, Rysdyplam	35625,21	38475,23	40635,23	40635,23	B.102. FM.	bezpłatny

9.2. Leki dostępne w programie lekowym B.102.FM.

Obecnie ze środków publicznych w Polsce (na dzień 1 stycznia 2024 r. [4]) w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [9] finansowane są wszystkie 3 zarejestrowane terapie modyfikujące przebieg SMA: oceniana interwencja, czyli onasemnogen abeparawovek, a także nusinersen i rysdyplam. Powyższych terapii nie należy traktować jako linii leczenia.

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji, kryteria wyłączenia oraz zapisy dotyczące określenia czasu leczenia oraz jego zakończenia. Schemat dawkowania leków w programie oraz sposób modyfikacji dawkowania zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (aktualnych na dzień wydania decyzji refundacyjnej): Spinzra[®] [73], Zolgensma[®] [2], Evrysdi[®] [74].

Tabela 43. Informacje dotyczące leków dostępnych w programie B.102.FM. [9]: onasemnogen abeparawovek, nusinersen, rysdyplam

Kryteria	Onasemnogen abeparawovek	Nusinersen	Rysdyplam
	<ol style="list-style-type: none"> pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z białoleiczną 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; wiek do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku; zachowana zdolność połykania w ocenie lekarza kwalifikującego; ocena w skali CHOP – INTEND powyżej 12 punktów w momencie podania leku; posiadanie aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych; brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym: <ol style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach niniejszego programu lekowego; brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach programów wcześniejszego dostępu; brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach innego sposobu finansowania terapii; świadoma zgoda rodziców lub opiekunów prawnych pacjenta na warunki programu lekowego oraz harmonogram wizyt. <p>Wszystkie ww. kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto, zgodnie z programem lekowym pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia SMA z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparawovek i otrzymali leczenie z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparawovek, przez wzgląd na brak dowodów naukowych przedstawianych w ramach procesów refundacyjnych w Polsce, nie mogą</p>	<ol style="list-style-type: none"> do leczenia nusinersenem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym lub pacjenci zdiagnozowani również w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce. do leczenia nusinersenem kwalifikowani są pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparawovek w ramach niniejszego programu lekowego; w celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu określonych w pkt 2.3. w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparawovekiem, rysdyplamem lub branaaplamem w ramach badań klinicznych, programów wcześniego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaprotowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu. <p>Kryteria 1) i 2) muszą być spełnione łącznie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są pacjenci w wieku 2 miesięcy i starsi: <ol style="list-style-type: none"> z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2; do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są wyłącznie pacjenci mający udokumentowane przeciwwskazania do leczenia nusinersenem lub pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem; do leczenia rysdyplamem kwalifikują się pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparawovek w ramach niniejszego programu lekowego; do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni rysdyplamem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu określonych w pkt. 3.3; onasemnogenem abeparawovekiem, nusinersenem lub branaaplamem w ramach badań klinicznych, programów wcześniego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaprotowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu.

Kryteria	Onasemnogen abeparwowe	Nusinersen	Rysdyplam
	<p>być włączeni do leczenia SMA z wykorzystaniem nusinersenu lub rysdyplamu finansowanego w ramach niniejszego programu lekowego.</p>	<p>Do leczenia nusinersenem mogą zostać również zakwalifikowani pacjenci leczeni uprzednio rysdyplamem w ramach niniejszego programu lekowego, u których wystąpiła wyłącznie nietolerancja leczenia rysdyplamem.</p>	<p>Kryteria 1), 2) i 3) muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu* / Kryteria wyłączenia z programu**</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. tracheostomia i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej inwazyjnej lub konieczność nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji średnio ≥ 16 godzin dziennie przez 7 dni przed kwalifikacją do programu; 2. niewydolność oddechowa od urodzenia; 3. masa ciała mniejsza niż 2,6 kg lub większa niż 13,5 kg; 4. zaburzenia połykania wymagające karmienia z zastosowaniem sondy dożyłkowej lub gastrostomii odżywczej; 5. znana aktywna infekcja uniemożliwiająca zastosowanie terapii; 6. choroby współistniejące uniemożliwiające podanie leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego; 7. nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze leku, znana alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze; 8. miano przeciwciał przeciwko adenowirusowi o serotypie 9 (AAV9) $> 1:50$ określone w teście ELISA - wynik uzyskany nie więcej niż 30 dni przed podaniem leku; 9. klinicznie istotne nieprawidłowe wartości laboratoryjne (gamma-glutamylotranspeptydaza [GGTP], AIAT i ASPAT $> 2 \times$ GGN, bilirubina $\geq 2,0$ mg/dl, kreatynina $\geq 1,0$ mg/dl, hemoglobina [Hgb] < 8 lub > 18 g/dl; białe krwinki [WBC] $> 20\,000$ na mm^3, PLT poniżej 50 tys. w mm^3 przed genową terapią zastępczą; 10. inne wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego 	<ol style="list-style-type: none"> 1. zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokałanowe leku; 2. przeciwwskazania bezwzględne do nakłucia lędźwiowego; 3. drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego; 4. pogorszenie w odpowiednio dobranej do wieku i typu SMA, skali: <ol style="list-style-type: none"> a) CHOP INTEND, HINE poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące lub b) HFMSE o więcej niż 2 punkty poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące; 5. wystąpienie którejkolwiek z przeciwwskazań w trakcie trwania terapii; 6. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 7. przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego; 8. ciąża. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. pogorszenie w, odpowiednio dobranej do wieku i typu SMA, skali: <ol style="list-style-type: none"> a) CHOP INTEND, HINE poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 6 miesięcy lub b) HFMSE o więcej niż 2 punkty poniżej poziomu sprzed włączenia do terapii potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 6 miesięcy; 2. wystąpienie w trakcie trwania terapii którejkolwiek z przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 3. ciąża.
<p>Zakończenie leczenia w programie* / Określenie czasu leczenia w programie**</p>	<p>Zakończenie leczenia w programie lekowym następuje w przypadku stwierdzenia przez Zespół Koordynujący braku skuteczności lub braku osiągnięcia kamieni milowych u pacjenta leczonego z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwowe.</p> <p>Stwierdzenie braku skuteczności lub braku osiągnięcia kamieni milowych lekarz prowadzący musi udokumentować w SMPT. Zakończenie leczenia w programie lekowym musi zostać potwierdzone przez Zespół Koordynujący.</p>	<p>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta nusinersenem zależy od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Po podaniu 6 dawki, niezależnie od mechanizmu finansowania terapii w jakim to nastąpiło, a następnie przed podaniem każdej kolejnej dawki przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Leczenie powinno być kontynuowane w ośrodku dla dorosłych, Leczenie powinno być kontynuowane w ośrodku dla dorosłych tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>	<p>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta rysdyplamem zależy od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Po 6 miesiącach przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Leczenie powinno być kontynuowane w ośrodku dla dorosłych tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>

*Dotyczy onasemnogen abeparwowe; **Dotyczy nusinersenu oraz rysdyplamu

9.3. Skale określające stan funkcji ruchowych i motorycznych pacjenta

Tabela 44. Kamienie milowe rozwoju wg WHO [45]

Kamienie milowe	Definicja
1. Samodzielny siad (ang. <i>Unsupported sit</i>)	Utrzymanie głowy w pozycji wyprostowanej, bez podpierania się rękami, siad utrzymywany przez co najmniej przez 10 sekund.
2. Czworakowanie (ang. <i>Crawling on all fours</i>)	Naprzemienność ruchu dłoni i kolan do przodu bądź do tyłu, brzuch nie może dotykać podłoża, ruchy kończynami muszą być płynne i ma być ich co najmniej 3 na każdą kończynę
3. Stanie z podparciem (ang. <i>Standing with support</i>)	Pozycja wyprostowana utrzymywana na obu nogach, tam ma spoczywać większość ciężaru ciała, podczas podporu nie może występować zawieszanie się ciałem na obiekcie podparcia, pozycja musi być utrzymana przez minimum 10 sekund
4. Chód z podparciem (ang. <i>Walk with support</i>)	Utrzymanie prostych pleców w trakcie chodu, kroki mogą być do boku lub naprzód z przytrzymywaniem się obiektu jedną ręką lub oburącz, podczas ruchu jednej z nóg druga utrzymuje część ciężaru ciała, dziecko przechodzi tak co najmniej 5 kroków
5. Samodzielne stanie (ang. <i>Standing without support</i>)	Utrzymanie wyprostowanej pozycji na całych stopach z prostymi plecami, podczas gdy nogi utrzymują 100% ciężaru ciała; dziecko nie ma kontaktu z żadnym obiektem i utrzymuje pozycję co najmniej 10 sekund
6. Samodzielny chód (ang. <i>Walk without support</i>)	Utrzymanie prostej postawy, stabilny podpór na jednej nodze, gdy druga wykonuje krok, brak podparcia na żadnym obiekcie i wykonanie samodzielnie co najmniej 5 kroków

Tabela 45. Skala CHOP-INTEND [45]

Poszczególne elementy	Ocena
1. Spontaniczny ruch (kończyny górne)	0 – brak jakiegokolwiek ruchu 1 – ruch w palcach 2 – ruch nadgarstka przy wyeliminowanej sile grawitacji 3 – ruch łokcia przeciwko sile grawitacji – dłoń i przedramię ponad podłożem 4 – ruch antygravitacyjny ramienia
2. Spontaniczny ruch (kończyny dolne)	0 - brak jakiegokolwiek ruchu 1 – ruch w stawie skokowym 2 – ruch kolana przy wyeliminowanej sile grawitacji 3 – ruch w biodrach (przywodziciele i rotatory wewnętrzne) przeciwko grawitacji 4 – ruch antygravitacyjny bioder – stopy i kolana ponad podłożem
3. Chwyty dłonią	0 – brak 1 – utrzymywany (tylko bez trakcji) 2 – utrzymywany z trakcją, gdy przedramię jest powyżej podłoża 3 – z trakcją, gdy łokieć jest powyżej podłoża 4 – z trakcją, gdy bark jest powyżej podłoża
4. Głowa w linii środka przy zastosowaniu stymulacji wzrokowej	0 – głowa opada w bok i dziecko nie potrafi nią powrócić na środek 1 – utrzymuje głowę w linii środkowej, ale przez mniej niż 5 sekund 2 – utrzymuje głowę w linii środkowej przez więcej niż 5 sekund 3 – z częściowej rotacji głowy powraca do linii środka 4 – z maksymalnej rotacji powraca do linii środka
5. Odwodziciele bioder	0 – nie potrafi utrzymać nóg zgiętych w kolanach, ze stopami na szerokość bioder 2 – utrzymuje pozycję od 1-5 sekund 4 – utrzymuje powyżej 5 sekund i potrafi unieść stopy ponad podłożem

Poszczególne elementy	Ocena
6. Obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną	0 – wykonane pasywnie 1 – miednica i tułów unoszą się z podłoża, a głowa skręca się do boku, ale ramiona zostają z tyłu 2 – dołącza się ruch obracania głowy i ruch ramion do przodu 3 – obrót przez leżenie na boku do leżenia na brzuchu, ale bez przełożenia głowy na drugą stronę, obrót zakończony wyjęciem ręki spod boku, który był obciążony 4 – obrót jw. wraz z przełożeniem głowy w drugą stronę
7. Obracanie – inicjowane przez obręcz barkową	0 – ciało nie podąża za ruchem, a kończyna górna jest przesuwana pasywnie, głowa może przekreślić się do boku 1 – obrót głowy razem z uniesieniem barku i tułowia z podłoża 2 – obrót na bok, z ruchem nóg, miednica ustawia się pionowo 3 – obrót przez leżenie na boku do leżenia na brzuchu, ale bez przełożenia głowy na drugą stronę, obrót zakończony wyjęciem ręki spod boku, który był obciążony 4 – obrót jw. wraz z przełożeniem głowy w drugą stronę
8. Zgięcie ramienia ze zgięciem łokcia i odwiedzeniem horyzontalnym	Ocena w pozycji leżenia na boku z ręką umieszczoną na tułowiu: 0 – nie ma żadnej próby ruchu 1 – zdjęcie ramienia z tułowia 2 – po zdjęciu ramienia z tułowia dołącza się zgięcie w łokciu 3 – ramię zgina się do 45 stopni, ale niemożliwe jest utrzymanie go przeciwko sile grawitacji 4 – dłoń potrafi utrzymać się nad podłożem
9. Zgięcie ramienia i łokcia	Ocena w pozycji siedzącej (tułów odchylony 20 stopni w tył): 0 - brak próby uniesienia ramienia 1 - zgięcie łokcia 2 - jakiegokolwiek zgięcie bądź odwiedzenie ramienia 3 - zgięcie lub odwiedzenie do 30 stopni 4 - zgięcie lub odwiedzenie do 60 stopni
10. Wyprost kolana	Ocena w pozycji siedzącej (tułów odchylony 20 stopni w tył): 0 – nie widać żadnego ruchu wyprostnego kolana 1 – jakiegokolwiek widoczny ruch w kierunku wyprostowania kolana 2 – kolano prostuje się między 15 a 45 stopni 4 – kolano prostuje się powyżej 45 stopni
11. Zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy	0 – brak aktywnego ruchu w biodrze, kolanie lub kostce 2 – ruch pojawia się w obrębie kostki 3 – jakiegokolwiek ruch w biodrze lub kolanie 4 – zgięcie w biodrze/kolanie jest większe niż 30 stopni
12. Kontrola głowy	0 - głowa bezwładnie opuszczona 1 - aktywnie unosi/rotuje głowę dwa razy w ciągu 15 sekund – z początkowej pozycji w zgięciu 2 - głowa utrzymuje się w linii środkowej powyżej 5 sekund w zgięciu głowy do 30 stopni lub w protrakcji/wyproście 3 - głowa utrzymuje się powyżej 15 sekund (gdy kontrola głowy jest chwiejna, należy ocenić na 2) 4 - pozycja pionowa głowy i rotowanie jej na boki
13. Próba trakcyjna – zgięcie łokcia	Po pociągnięciu za ramiona i wyprostowaniu ich w łokciach do 45 stopni, bez odrywania głowy od podłoża: 0 – nie ma reakcji 2 - widoczny skurcz mięśnia dwugłowego ramienia, ale bez ruchu 4 - zgięcia łokcia

Poszczególne elementy	Ocena
14. Próba trakcyjna – zgięcie szyi	W momencie prawie oderwania głowy od podłoża: 0 – brak reakcji 2 – widoczny skurcz mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego 4 – uniesienie głowy
15. Wyprost głowy/szyi (Landau)	Wykonywany w zawieszeniu brzuszny - chwyt jednoręcz w górnej części brzucha. 0 – brak ruchu prostowania głowy 2 – częściowe uniesienie głowy (wyprost) 4 – uniesienie głowy do płaszczyzny horyzontalnej lub powyżej niej
16. Zgięcie boczne (Galant)	Wykonywana w zawieszeniu brzuszny 0 – brak reakcji 2 – zauważalny skurcz mięśni przykręgosłupowych 4 – rotacja miednicy po stymulacji w obrębie kręgosłupa

Tabela 46. Skala HINE 2 [45]

Kamienie milowe rozwoju motorycznego	Punktacja/Definicja
1. Kontrola głowy	0 - niemożność utrzymania głowy prosto (do 3 miesiąca) 1 - „dziobanie” (do 4 miesiąca) 2 - utrzymywanie głowy (powyżej 5 miesiąca)
2. Siad	0 – nieosiągalny 1 – siedzi ze wsparciem się na biodrach (4 miesiące) 2 – podpira się ramionami (6 miesięcy) 3 – siedzi stabilnie (7-8 miesiąc) 4 – obraca się w siadzie (9 miesiąc)
3. Świadomy chwyt	0 – brak chwytu 1 – używa całej dłoni 2 - używa palca wskazującego i kciuka, ale jest to chwyt niedojrzały 3 - potrafi zrobić chwyt pęsetowy
4. Możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach	0 – brak 1 - kopie poziomo, ale nogi się nie unoszą nad podłoże 2 - kopie pionowo w górę (mając 3 miesiące) 3 - dotyka dłońmi nóg (4-5 miesiąc) 4 - dotyka dłońmi stóp (5-6 miesięcy)
5. Obroty	0 – brak 1 - kopie poziomo, ale nogi się nie unoszą nad podłoże 2 - kopie pionowo w górę (mając 3 miesiące) 3 - dotyka dłońmi nóg (4-5 miesiąc) 4 - dotyka dłońmi stóp (5-6 miesięcy)
6. Czworakowanie lub przesuwanie się na pośladkach	0 – nie unosi głowy 1 - podpira się na łokciach (w 3 miesiącu) 2 - podpór na wyprostowanych ramionach (4 miesiąc) 3 - czworakowanie z podporem na brzuchu/pęczanie (8 miesiąc) 4 - czworakowanie na dłoniach i kolanach (10 miesiąc)
7. Stanie	0 - nie utrzymuje ciężaru ciała 1 - utrzymuje ciężar ciała (4 miesiące) 2 - stoi z podparciem (7 miesięcy) 3 - stoi samodzielnie (12 miesięcy)
8. Chód	1 - buja się/podbija na nogach (w 6 miesiącu) 2 - chodzi z podporem (12 miesięcy) 3 - chodzi samodzielnie (15 miesięcy)

Tabela 47. Oryginalna i zmodyfikowana skala Hammersmith (HFMSE) [47]

Oryginalna skala Hammersmith	Zmodyfikowana skala Hammersmith
1. Siedzi na krześle bez podparcia rąk	1. Siedzi na podeście/krześle bez podparcia rąk
2. Długie siedzenie. Bez podparcia rąk	2. Długie siedzenie. Bez podparcia rąk
3. Przewracanie na bok z leżenia na wznak	3. Uniesienie jednej ręki na wysokość uszu podczas siedzenia
4. Dotykanie jedną ręką głowy podczas siedzenia	4. Unoszenie dwóch rąk na wysokość uszu podczas siedzenia
5. Dotykanie obiema rękami głowy podczas siedzenia	5. Zmiana pozycji z siedzącej na leżącą
6. Przewracanie się z brzucha na wznak przez prawe ramię	6. Podnoszenie głowy znad podłoża z pozycji na wznak
7. Przewracanie się z brzucha na wznak przez lewe ramię	7. Przewracanie na bok z leżenia na wznak
8. Przewracanie się na brzuch z leżenia na wznak przez prawe ramię	8. Przewracanie się z brzucha na wznak przez prawe ramię
9. Przewracanie się na brzuch z leżenia na wznak przez lewe ramię	9. Przewracanie się z brzucha na wznak przez lewe ramię
10. Zmiana pozycji z siedzącej na leżącą	10. Przewracanie się na brzuch z leżenia na wznak przez prawe ramię
11. Podpieranie się na przedramionach	11. Przewracanie się na brzuch z leżenia na wznak przez lewe ramię
12. Podnoszenie głowy leżąc na brzuchu	12. Podnoszenie głowy leżąc na brzuchu
13. Klękanie z podparciem rękami (pozycja czworacza) – głowa uniesiona	13. Podpieranie się na przedramionach
14. Podpieranie się na wyprostowanych ramionach	14. Podpieranie się na wyprostowanych ramionach
15. Zmiana pozycji z leżącej na siedzącą	15. Klękanie z podparciem rękami (pozycja czworacza)
16. Czworakowanie	16. Czworakowanie na rękach i kolanach
17. Podnoszenie głowy z pozycji na wznak	17. Zmiana pozycji z leżącej na siedzącą
18. Stanie z podparciem jednej dłoni	18. Stanie z podparciem jednej dłoni
19. Stanie bez podparcia przez 3s.	19. Stanie bez podparcia przez 3s.
20. Przejście czterech kroków bez podparcia	20. Przejście czterech kroków bez podparcia

9.4. Efekty zdrowotne wg RET-AME 2022 [109]

Table 4 Characteristics of tools for evaluating outcomes.

- A) New tools should be developed and validated to evaluate the efficacy of new treatments, as the existing tools present limitations, particularly in patients with poorer functional status and in adult patients.
- B) Tools should measure both qualitative and quantitative improvements:
- Quantitative improvements: improvements in motor function (strength, mobility, independence, fatigability, increased CMAP), respiratory function, and bulbar function
 - Qualitative improvements: quality of life, impact on daily life.
- C) Raters should be adequately trained to apply each scale or test.
- D) The scales and tests administered to evaluate treatment response should be adapted to the objectives set for each patient, taking into account their individual characteristics (functional status, type of SMA, age, comorbidities, and progression time/phase).
- E) Consultations for the assessment of treatment response should not last longer than 90 minutes (including application of scales).
- F) The interval between consultations to assess treatment response should be established on an individual basis in accordance with patient characteristics and treatment response, with intervals of 4-12 months as a reference.
- G) Ideally, the conditions of assessment consultations should be standardised (same time, same rater, etc).

CMAP: compound motor action potential; SMA: spinal muscular atrophy.

Table 5 Tools for evaluating outcomes in paediatric patients.

Motor function/functional status:

- A) Presymptomatic patients diagnosed by screening tests should be assessed with at least one motor function scale for SMA (CHOP INTEND) and according to the WHO⁴¹ or HINE2 motor developmental milestones.⁴² The objective of follow-up in untreated presymptomatic patients is to detect the onset of impairment as early as possible (before clear clinical manifestation). In this regard, we established a consensus on testing CMAP, with the addition of other biomarkers (eg, neurofilament) when sufficient evidence is available, as well as some motor scale.
- B) Motor function should be measured in consultations with paediatric patients, with application of several motor scales, according to the patient's age and functional status:
- < 24 months: CHOP INTEND^{43,44}
 - > 24 months (walkers): HFMSE⁴⁵⁻⁴⁸ + 6MWT⁴⁹⁻⁵¹
 - > 30 months (non-walkers): HFMSE⁴⁵⁻⁴⁸ + RULM⁴⁸
 - Functional status should be assessed with the EK2 scale^{29,30} in non-walkers older than 4 years.

Patient-reported outcomes:

- C) Pediatric Quality of Life Inventory⁵² (neuromuscular module), administered by caregivers of patients aged 2-18 years and by patients aged 5-18 years. Reduced consensus (78%)

Respiratory function:

- D) We recommend performing spirometry studies including FVC, FEV₁, and the FVC/FEV₁ ratio (%) from the age of 6 years, although this may be attempted from 4-5 years in collaborative patients.
- E) Where required, pulmonary function should be assessed by capnography⁵³ in infants.

Bulbar function:

- F) Bulbar symptoms (dysarthria, dysphagia, sialorrhea, etc) should be assessed routinely in children,^{26,27} although there was no consensus on the specific tools to be used.²⁸

6MWT: Six-Minute Walk Test; CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP: compound motor action potential; EK2: Egen Klassifikation Scale Version 2; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; HINE2: Hammersmith Infant Neurological Examination 2; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM: Revised Upper Limb Module; SMA: spinal muscular atrophy; WHO: World Health Organization.

9.5. Leczenie objawowe oraz zapobiegawcze SMA

Tabela 48. Leczenie objawowe oraz zapobiegawcze SMA [101]

Rodzaj leczenia	Cel leczenia	Opis
Leczenie objawowe	zmniejszanie dolegliwości wywołanych przez objawy SMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dobra rehabilitacja zwiększa elastyczność mięśni i poprawia ich sprawność, potrafi zmniejszyć przykurcze i skoliozę i wywołany przez nie ból. ▪ W ostrym przebiegu SMA utrata umiejętności samodzielnego oddychania zmusza do stosowania wentylacji nieinwazyjnej, a czasem inwazyjnej (tracheostomii). ▪ W czasie infekcji oddechowej często niezbędne jest wspomaganie odruchu kaszlu za pomocą koflatora. ▪ Osoby, które utraciły zdolność przełykania, wymagają karmienia dojelitowego, często poprzez gastrostomię. ▪ W razie wystąpienia osteoporozy – która jest częsta u osób niechodzących – stosuje się odpowiednie leki (np. kwas zolendronowy). ▪ Utrata funkcji mięśniowej sprawia, że chorzy muszą stosować różnego rodzaju sprzęt umożliwiający poruszanie się, utrzymywanie głowy itd.
Leczenie zapobiegawcze	zapobiegać wystąpieniu wielu objawów SMA za pomocą dobrze opracowanych programów	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fizjoterapia jest w stanie spowolnić proces słabnięcia, powstawania przykurczy mięśniowych, powstawania skoliozy ▪ W tym samym celu stosuje się gorsety, ortezy i odpowiednie sprzęty (odpowiednio ukształtowane foteliki lub siedziska) ▪ W ostrej postaci SMA zapobiegawczo stosuje się wentylację nieinwazyjną, zwykle tylko w czasie snu, tak aby nie dopuścić do desaturacji i zapewnić prawidłową wymianę gazową. ▪ Codzienna fizjoterapia oddechowa (m.in. przy pomocy koflatora) zapobiega zapadaniu się górnej części płuc, charakterystycznemu dla ostrej postaci SMA. ▪ Złamaniom kości zapobiega się monitorując ich gęstość i w razie potrzeby stosując leki przeciw osteoporozie. ▪ Infekcjom oddechowym, które w SMA zwykle mają ciężki przebieg ze względu na osłabienie płuc, zapobiega się stosując szczepienia ochronne (obowiązkowe i zalecane).

10. PIŚMIENNICTWO

2. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Zolgensma; ostatnia aktualizacja EPAR na stronie: 18.10.2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_pl.pdf [dostęp open access: 22.11.2023 r.]
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016, <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologiei-medycznych/> [dostęp open access: 22.11.2023 r.]
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp open access: 12.12.2023 r.]
5. Materiały do obwieszczenia, Programy lekowe 2024-01, <https://www.gov.pl/attachment/101d4266-3a37-4965-a593-df1871617014> [dostęp open access: 12.12.2023 r.]
6. BIP Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp open access: 12.12.2023 r.]
7. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp open access: 12.12.2023 r.]
9. Program lekowy B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.
10. Orpha.net. Portal dla rzadkich chorób i leków sierocych, <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
11. Garcia BEC, et al., SPINAL MUSCULAR ATROPHY CLINICAL FEATURES, CLASSIFICATION, NATURAL HISTORY, GENETICS, DIAGNOSIS, COMPLICATIONS AND TREATMENT OF THE DISEASE, EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR), 2023-04-24, <https://doi.org/10.36713/epra12994>, <https://eprajournals.com/IJMR/article/10455> [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
12. Kozon K, Krzyżanowska M, Olszewski J, Patyra A, SPINAL MUSCULAR ATROPHY – THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES FOR SELECTED GROUPS OF PATIENTS IN POLAND, Prospects in Pharmaceutical Sciences, Published: 14.06.2023, <https://prospects.wum.edu.pl/index.php/pps/article/view/134> [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
13. AOTMiT, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp open access: 04.12.2023]
14. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
15. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca/> [dostęp open access: 04.12.2023]
16. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/#english> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
17. HAS (Haute Autorité de Santé), <https://www.has-sante.fr/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
18. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
19. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <https://www.nice.org.uk/> [dostęp open access: 04.12.2023]
20. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au>; <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
21. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
22. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
23. ZN (Zorginstituut Nederland), <http://www.zorginstituutnederland.nl/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
24. AWMSG 2023 Zolgensma: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
25. CADTH 2021 Zolgensma: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]

26. HAS 2023 (Reassessment) Zolgensma: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3442932/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-amyotrophie-spinale [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
27. NICE 2021/2023: Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy; <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/chapter/1-Recommendations> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
28. NICE 2023: Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy; <https://www.nice.org.uk/guidance/hst24/chapter/1-Recommendations> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
29. PBAC 2021: Zolgensma treatment of paediatric patients with Type 1 SMA; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-09/September-2021-pbac-web-outcomes.pdf>; <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-september-2021-intracycle> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
30. PBAC 2023: Zolgensma Pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA); <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-july-2023>; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-07/pbac-web-outcomes-07-2023-v2.pdf> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
31. ZIN 2021: Pakketadvies sluisgeneesmiddel onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) bij de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA); <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/06/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma>; <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/10/08/akkoord-over-medicijn-voor-spierziekte-sma> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
32. SMC 2021: onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) is accepted for restricted use within NHSScotland; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/>; <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
33. G-BA 2021: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie); <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
34. Dostępność leku Zolgensma w Europie: <https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/dostepnosc-leku-zolgensma-w-europie/> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
35. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/fmltowi> [dostęp open access: 04.12.2023 r.]
36. 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp open access: 22.11.2023 r.]
37. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
38. EMA, „Guideline on clinical trials in small populations” 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf [dostęp open access: 11.12.2023 r.]
39. Higgins JPT, et. al, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current> [dostęp open access: 05.09.2023 r.]
40. Jędrzejewska M, Obraz kliniczny rdzeniowego zaniku mięśni, Medycyna praktyczna 2021, <https://www.mp.pl/genetyka/wytyczne/282108,obraz-kliniczny-rdzeniowego-zaniku-miesni> [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
41. Bodamer OA, Spinal muscular atrophy, 2023 UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy>; <https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy#H23> [dostęp open access: 12.12.2023 r.]
42. Keinath MC, i in., Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. Appl Clin Genet. 2021 Jan 25;14:11-25, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846873/> [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
43. Jędrzejewska M, Kostera-Pruszczyk A, Rdzeniowy zanik mięśni – nowe terapie, nowe wyzwania. Neurol. Dziec. 26(52):11–17, https://neurologia-dziecieca.pl/neurologia_52-11-17.pdf [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
44. Wiercińska M, Rdzeniowy zanik mięśni (SMA): przyczyny, objawy i leczenie, Medycyna praktyczna dla pacjentów 2022, <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151571,rdzeniowy-zanik-miesni> [dostęp open access: 1.12.2023 r.]
45. Gierlak-Wójcicka Z, i in., Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Neurol. Dziec. 2018, 27(54):11–17, https://neurologia-dziecieca.pl/pdf-displ.php?pdf=neurologia_54-11-17.pdf&id=415#frame [dostęp open access: 1.12.2023 r.]

46. Raport SMA 2022: „Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów” - Raport <https://www.fsma.pl/2022/11/raport-rdzeniowy-zanik-miesni-sma-efekty-leczenia-sma-w-polsce-w-latach-2019-2022/> [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
47. Włodarczyk A, Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, *Neurologia Dziecięca*, vol. 28/2019, nr 56, https://neurologia-dziecieca.pl/neurologia_56-23-26.pdf [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
48. Czerwone flagi w SMA: Zestaw narzędzi wspomagających diagnostykę SMA, Opracowanie: Mary Curry, ND, Rosangel Cruz, MA i Jill Jarecki, PhD, Wyd.: Biogen Poland, 2021, <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/publikacje/czerwone-flagi-w-sma/> [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
49. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C., Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med* 2011, 13(7):686–694, [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)04606-2/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)04606-2/fulltext) [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
50. Wexler M, Spinal muscular atrophy causes and genetics, 2023, <https://smanewstoday.com/spinal-muscular-atrophy-causes-genetics/> [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
51. Fundacja SMA, Genetyka i dziedziczenie, <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/genetyka-i-dziedziczenie/> [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
52. Materiał edukacyjny dla rodziców i opiekunów, dotyczący podania leku ZOLGENSMA®; https://www.novartis.com/pl-pl/sites/novartis_pl/files/ZOL_Material_Edukacyjny_Rodzice_Opiekunowie.pdf; Novartis 02/06/2023 [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
53. MZ. Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019–2026. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026> [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
54. Fundacja SMA: <https://www.fsma.pl/2022/12/sma-badania-przesiewowe-i-dostep-do-trzech-terapii-to-potezna-zmiana/> [dostęp open access: 4.12.2023 r.]
55. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. (2017) A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J. Neurol.* 264(7):1465–1473.
56. Gos M. Pierwszy rok Programu Przesiewu Noworodków w kierunku SMA w Polsce. Instytut Matki i Dziecka.
57. Ludvigsson P, Olafsson E, Hauser WA. (1999) Spinal muscular atrophy. Incidence in Iceland. *Neuroepidemiology* 18(5):265–269.
58. Darin N, Tulinius M. (2000) Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul. Disord.* 10(1):1–9.
59. Vaidla E, Talvik I, Kulla A, Kahre T, Hamarik M, Napa A, Metsvaht T, Piirsoo A, Talvik T. (2006) Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. *Neuroepidemiology* 27(3):164–168.
60. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark A-K, Henricsson M, Darin N. (2009) A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* 98(5):865–872.
61. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, Conlan T, Schmalz B, Montgomery L, Ziegler K, Noonan C, Hashimoto S, Garner S. (2010) Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genet. A* 152A(7):1608–1616.
62. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfms EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA. (2012) Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur. J. Hum. Genet.* 20(1):27–32.
63. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Burggraf S, Röschinger W, Durner J, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Jensen B, Becker M, i in. (2019) One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis* 6(4):503–515.
64. Mueller-Felber W, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Röschinger W, Durner J, Gläser D, Burggraf S, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Becker M, Vill K. (2019) P.211Pilot study of genetic newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after more than a year. *Neuromuscular Disorders* 29:S128.
65. Kay DM, Stevens CF, Parker A, Saavedra-Matiz CA, Sack V, Chung WK, Chiriboga CA, Engelstad K, Laureta E, Farooq O, Cialfoni E, Lee BH, Malek S, Treidler S, Anziska Y, i in. (2020) Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine* 22(8):1296–1302.
66. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. (2020) The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genetics in Medicine* 22(3):557–565.
67. Boemer F, Caberg J-H, Beckers P, Dideberg V, Fiore S di, Bours V, Marie S, Dewulf J, Marcellis L, Deconinck N, Daron A, Blasco-Perez L, Tizzano E, Hiligsmann M, Lombet J, i in. (2021) Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci Rep* 11:19922.

68. Baker MW, Mochal ST, Dawe SJ, Wiberley-Bradford AE, Cogley MF, Zeitler BR, Piro ZD, Harmelink MM, Kwon JM. (2022) Newborn screening for spinal muscular atrophy: The Wisconsin first year experience. *Neuromuscul Disord* 32(2):135–141.
69. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Burggraf S, Röschinger W, Becker M, Czibere L, Durner J, Eggemann K, Olgemöller B, Harms E, Schara U, i in. (2021) Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16(1):153.
70. SMA Foundation. SMA Overview. Dostęp: <https://smafoundation.org/wp-content/uploads/2012/03/SMA-Overview.pdf>
71. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. (2017) Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 12: 175.
72. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. (2018) Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul. Disord.* 28(3):208–215.
73. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza; ostatnia aktualizacja EPAR na stronie: 12.10.2023 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp open access 09.12.2023 r.].
74. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi; ostatnia aktualizacja EPAR na stronie: 22.09.2023 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf [dostęp open access 09.12.2023 r.].
75. Rejestry produktów leczniczych: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp open access 09.12.2023 r.].
76. Medycyna praktyczna: Spinranza; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=16007> [dostęp open access 09.12.2023 r.].
77. Medycyna praktyczna: Evrysdi; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=20362> [dostęp open access 09.12.2023 r.].
78. Dwivedi M, et al., A review on spinal muscular atrophy: An inherited neuromuscular disease. *IP Int J Compr Adv Pharmacol* 2023;8(1):22-26, <https://www.ijcap.in/article-details/18482> [dostęp open access: 8.12.2023].
79. APTA Academy od Pediatrics Physical Therapy, Fact Sheets Spinal Muscular Atrophy, 2021, https://pediatricapta.org/includes/fact-sheets/pdfs/FactSheet_SpinalMuscularAtrophy_2021.pdf?v=1 [dostęp open access: 8.12.2023]
80. Bryam Esteban Coello Garcia, i in., Spinal muscular atrophy clinical features, classification, natural history, genetics, diagnosis, complications and treatment of the disease, *EPR International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR)*, 2023, vol.9 (4): 191-196, <https://eprajournals.com/IJMR/article/10455> [dostęp open access: 8.12.2023].
81. APTA Academy od Pediatrics Physical Therapy, Fact Sheets Spinal Muscular Atrophy, 2021, https://pediatricapta.org/includes/fact-sheets/pdfs/FactSheet_SpinalMuscularAtrophy_2021.pdf?v=1 [dostęp open access: 8.12.2023].
82. Saniewska E, Saniewska NE, Wiedza pacjentów obciążonych rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) oraz ich opiekunów na temat choroby, Wydawnictwo Prymat, Białystok 2019; <https://repozytorium.uwb.edu.pl/jspui/handle/11320/8604> [dostęp open access: 11.12.2023]
83. Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano E, López-Bastida J. The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 5;17(16):5640, <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/16/5640>. [dostęp open access: 11.12.2023]
84. Xu RH, Ma B, Xin H, Zhang H, Zeng Y, Luo N, Dong D. Measurement properties of the EQ-5D-5L and PROPr in patients with spinal muscular atrophy. *Health Qual Life Outcomes.* 2023 Nov 15;21(1):123, <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-023-02204-z> [dostęp open access: 11.12.2023]
85. Raczek D., Wyniki polskiej praktyki leczenia SMA wskazują na istotną poprawę kliniczną u większości pacjentów” – podsumowanie spotkania online z ekspertkami z 13 listopada 2023 r., <https://www.fsma.pl/2023/12/wyniki-polskiej-praktyki-leczenia-sma-wskazuja-na-istotna-poprawe-kliniczna-u-wiekszosci-pacjentow-podsumowanie-spotkania-online-z-ekspertkami-z-13-listopada-2023-r/>. [dostęp open access: 11.12.2023]
86. Klug C. et al, Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 May 4;11(1):58, <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0424-0> [dostęp open access: 11.12.2023]
87. Qian Y, i in., Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol.* 2015 Oct 24;15:217, <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-015-0473-3>
88. Armstrong EP, Malone DC, Yeh WS, Dahl GJ, Lee RL, Sicignano N. The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ.* 2016 Aug;19(8):822-6, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2016.1198355>. [dostęp open access: 11.12.2023]

89. Fundacja SMA: Czym jest lek genowy Zolgensma? <https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/> [dostęp open access: 11.12.2023]
90. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 022/2020, Data ukończenia: 19.02.2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_022.pdf [dostęp open access: 11.12.2023]
91. Majchrzak-Celińska A., i in., Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparwovec i inne opcje terapeutyczne, *Farmacja Polska* 2020, 79 (1):1017, https://www.ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/farmacja-polska/103/-/28497_ [dostęp open access: 11.12.2023]
92. Messina S., i in., New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges, *Journal of clinical medicine* 2020, 9(7):2222.
93. Callan A., i in., PSY27 - Spinal muscular atrophy: a review of epidemiology, burden and unmet needs, *Value in Health* 2018, 21(suppl 3): S440, [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)35906-0/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)35906-0/fulltext) [dostęp open access: 11.12.2023]
94. *Medycyna praktyczna*. Czy kolejne 10-lecie przyniesie tak istotne zmiany w leczeniu SMA jak minione lata? <https://www.mp.pl/genetyka/aktualnosci/336959,czy-kolejne-10-lecie-przyniesie-tak-istotne-zmiany-w-leczeniu-sma-jak-minione-lata> [dostęp open access: 11.12.2023]
95. Pearson. (2005) Bayley-III Scales of Infant Development Tables and Graphs Report. Dostęp: <https://www.pearsonassessments.com/content/dam/school/global/clinical/us/assets/bayley-iii/bayley-iii-sa-parent-sample-report-part-2.pdf>. [dostęp open access: 11.12.2023]
96. AWA nr OT.4231.52.2021 dla Evrysdi. Wniosek o objęcie refundacją leku Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”; 17 grudnia 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/152/AWA/152_aw_4231_52_2021_%20evrysdi.pdf [dostęp open access: 11.12.2023]
97. Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Tomaszek K, Pierzchlewicz K, Rabczenko D, Przysło Ł, Biedroń A, Czyżyk E, Steinborn B, Pietruszewski J, Boćkowski L, Cichosz D, Dudzińska M, Gadowska E, Młynarczyk E, Jasiński M, Masztalerz A, Kempisty A, Kostera-Pruszczyk A. Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022 Jul;39:103-109. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.001.
98. Uchwały Rady NFZ: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>
99. Wspólne stanowisko europejskich ekspertów. Dostęp: <https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/wspolne-stanowisko-europejskich-ekspertow/> (04.12.2023).
100. Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders. *Neurol Res Pract.* 2022 Jan 4;4(1):2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8725368/> [dostęp open access: 8.12.2023]
101. Fundacja SMA. Leczenie; <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/leczenie/> [dostęp open access: 11.12.2023]
102. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 26;24(15):11939, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10418635/> [dostęp open access: 8.12.2023]
103. Gomułka A. Badania przesiewowe noworodków na SMA - ile przypadków w Polsce? Sierpień 2023; https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowe-noworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce_ [dostęp open access: 11.12.2023]
104. Co w zdrowiu: Kopystyńska M. Leczenie SMA w Polsce jest jednym z najlepszych w Europie. Grudzień 2023; https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/leczenie-sma-w-polsce-jest-jednym-z-najlepszych-w-europie_ [dostęp open access: 11.12.2023]
105. Wojciechowski P., Łukomska E., Barchańska M., SMA rdzeniowy zanik mięśni obecna wiedza i sposób postępowania, CEESTAHC, Kraków, 2017, https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/raporty/SMA_raport_2017.pdf [dostęp open access: 8.12.2023]
106. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii ws. szczepień BCG w związku z wprowadzeniem terapii genowej SMA – 31 sierpnia 2021 r. <https://ptwakc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/stanowisko-zarzadu-polskiego-towarzystwa-wakcynologii-ws-szczepien-bcg-w-zwiazku-z-wprowadzeniem-terapii-genowej-sma/> [dostęp open access: 13.12.2023 r.]
107. Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (12.2023).
108. Program leczenia SMA w Polsce: <https://www.fsma.pl/leki/program-lekowy/> [dostęp open access: 11.12.2023]
109. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos JA, García Campos O, Gómez-Andrés D, Grimalt Calatayud MA, Gutiérrez Martínez AJ, Ibáñez Albert E, Kapetanovic García S,

- Madruza-Garrido M, Martínez-Moreno M, Medina Cantillo J, Melián Suárez AI, Moreno Escribano A, Munell F, Nascimento Osorio A, Pascual-Pascual SI, Povedano M, Santana Casiano IM, Vázquez-Costa JF. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Apr;37(3):216-228. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.07.002.
110. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Sep; 28:38-43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001.
111. Oskoui M, Gonorazky H, McMillan HJ, Dowling JJ, Amin R, Gagnon C, Selby K. Guidance on Gene Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy: A Canadian Perspective. *Can J Neurol Sci*. 2022 May;49(3):398-401. doi: 10.1017/cjn.2021.125.
112. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, Finkel R, Howell RR, Klinger K, Kuntz N, Prior T, Shieh PB, Crawford TO, Kerr D, Jarecki J. (2018) Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis* 5(2):145–158.
113. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, i in. (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 28(3):197–207.
114. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, i in. (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 28(2):103–115.
115. Matthew Bevers, Marnie Harris, Richard Finkel, Janbernd Kirschner, David Michelson, Maryam Oskoui, Julie A. Parsons, Tamara Pringsheim, Debopam Samanta, Laurent Servais, Mary Schroth, Benjamin Tolchin, Michele L. Yang, Protocol for Proposed Practice Guideline Project: Efficacy and Tolerability of Disease Modifying Therapies for Children with Spinal Muscular Atrophy. Proposal of the Guidelines Subcommittee of the American Academy of Neurology; <https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/guidelines-and-measures-open-for-public-comment/23-sma-dmt-protocol-for-public-comment.pdf>. [dostęp open access: 14.12.2023 r.]
116. Sprawozdanie z przebiegu negocjacji refundacyjnych produktu leczniczego ZOLGENSMA (Onasemnogen abeparwovek), we wskazaniu: Rdzeniowy zanik mięśni (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 (ICD-10: G12); <https://www.gov.pl/attachment/408b52dc-b423-4d0f-b275-ae0ae75f0f5f> [dostęp open access: 13.12.2023 r.].
117. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 191/2017. : https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018.02.08.pdf [dostęp open access: 13.12.2023 r.].
118. Centrala NFZ. Odpowiedź na pismo dotyczące przekazania informacji o liczbie pacjentów w programie lekowym B.102.FM.
119. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagodzón P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. (2010) Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology* 34(3):152–157.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [7, 10, 11]	13
Tabela 2. Stanowisko ekspertów w sprawie badań genetycznych w kierunku SMA [46]	19
Tabela 3. Klasyfikacja SMA [12, 40, 41, 42, 46, 52]	22
Tabela 4. Typy SMA – podział na postacie, liczbę kopii SMN2, % zachorowań i rokowanie [12, 40, 41, 42]	24
Tabela 5. Skale pomiarowe w SMA określające stan funkcji ruchowych i motorycznych pacjenta [45, 47, 95]	28
Tabela 6. Zapadalność na SMA w Polsce – Narodowy Program Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce	31
Tabela 7. Nowe zachorowania oraz typy SMA – opinie ekspertów dostępne w analizach weryfikacyjnych AOTMiT	31
Tabela 8. Zestawienie danych epidemiologicznych dla Polski	32
Tabela 9. Zapadalność na SMA objawowe w innych krajach europejskich i USA	33
Tabela 10. Zapadalność na SMA przedobjawowe w innych krajach europejskich i USA	34
Tabela 11. Odsetek poszczególnych typów SMA – inne zidentyfikowane źródła ([70, 71])	35
Tabela 12. Liczba kopii genu SMN2 u dotychczas nieleczonych chorych z SMA - <i>Calucho 2018</i> [72] (dane) – nowi chorzy	35
Tabela 13. Liczba kopii genu SMN2 u chorych z SMA (<i>Vill 2021</i> [69])	36
Tabela 14. Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami wśród pacjentów z 2-3 kopiami genu SMN2 (<i>Vill 2021</i> [69])	36
Tabela 15. Średnia liczba dni od momentu diagnozy do podania pierwszej dawki leku (<i>Vill 2021</i> [69])	36
Tabela 16. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	37
Tabela 17. Leki dostępne w terapii SMA [2, 12, 46, 73, 74, 81, 102]	48
Tabela 18. Stanowisko zespołu koordynacyjnego do spraw leczenia chorych w ramach przesiewu noworodkowego (z homozygotyczną delecją genu SMN1) [46]	51
Tabela 19. Postępowanie u pacjentów z SMA, zidentyfikowanych w ramach przesiewu noworodkowego, w zależności od liczby kopii genu SMN2 [46]	51
Tabela 20. Informacje dotyczące leków dostępnych w programie B.102.FM onasemnogen abeparwówek, nusinersen, rysdyplamu [9, 108]	52
Tabela 21. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.102. [107, 118]	53
Tabela 22. Liczba pacjentów <1 roku życia, którzy otrzymali świadczenia główne i leki w programie B.102 [118]	53
Tabela 23. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.102. w podziale na poszczególne terapie [98]	54
Tabela 24. Liczba pacjentów poniżej 1 roku życia, którzy otrzymali leki w programie B.102 [118]	54
Tabela 25. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii w sprawie szczepień BCG w związku z wprowadzeniem terapii genowej SMA (PTW 2021) [106]	54
Tabela 26. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)	55
Tabela 27. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) [1] w ramach programu lekowego dla SMA	60
Tabela 28. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zolgensma® [2]	61
Tabela 29. Zalecane dawkowanie według masy ciała pacjenta [2]	63
Tabela 30. Schemat leczenia immunomodulującego przed podaniem wlewu i po jego podaniu [2]	65
Tabela 31. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących po podaniu onasemnogenu abeparwówek [2]	70
Tabela 32. Najbardziej aktualne rekomendacje refundacyjne dla Zolgensma® w leczeniu SMA	73
Tabela 33. Charakterystyka technologii alternatywnej: nusinersen (Spinraza®) [73, 76]	78
Tabela 34. Działania niepożądane związane z podaniem produktu Spinraza®	80
Tabela 35. Charakterystyka technologii alternatywnej: rysdyplam (Evrysdi®) [74, 77]	80
Tabela 36. Schemat dawkowania według wieku i masy ciała	81
Tabela 37. Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:	82
Tabela 38. Działania niepożądane występujące u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku na podstawie badań klinicznych z produktem Evrysdi®	83
Tabela 39. Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klinicznie istotnych punktów końcowych w leczeniu pacjentów z SMA [96]	88
Tabela 40. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	88
Tabela 41. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)	93
Tabela 42. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnych w Polsce [4]: onasemnogen abeparwówek, nusinersen, rysdyplam w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego	95
Tabela 43. Informacje dotyczące leków dostępnych w programie B.102.FM. [9]: onasemnogen abeparwówek, nusinersen, rysdyplam	97
Tabela 44. Kamienie milowe rozwoju wg WHO [45]	99
Tabela 45. Skala CHOP-INTEND [45]	99
Tabela 46. Skala HINE 2 [45]	101

Tabela 47. Oryginalna i zmodyfikowana skala Hammersmit (HFMSE) [47].....	102
Tabela 48. Leczenie objawowe oraz zapobiegawcze SMA [101].....	104

12. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Dziedziczenie rdzeniowego zaniku mięśni (opracowane na podstawie: <i>Wexler 2023</i> [50] oraz [51])	15
Rysunek 2. Schematyczny algorytm diagnostyczno-terapeutyczny [46]	16
Rysunek 3. Szczegółowy algorytm diagnostyczno-terapeutyczny [46].....	17
Rysunek 4. Opóźniona diagnoza wg typu SMA [48]	20
Rysunek 5. Najczęściej stosowane skale/testy do oceny wyników leczenia SMA według poziomu funkcjonalności/fenotypu SMA [81].....	26
Rysunek 6. Całkowite koszty świadczeń u pacjentów z SMA objętych PL B.102 w latach 2019-2021 [46].	41
Rysunek 7. Podział kosztów poniesionych przez NFZ na świadczenia dla pacjentów leczonych w PL B.102 wg typów SMA [46]	42
Rysunek 8. Kategorie kosztów w całości wydatków NFZ, w podziale na typy SMA (okres 01.2019-04.2022) [46]	43
Rysunek 9. Średnie koszty opieki nad pacjentem leczonym w programie B.102, w podziale na kategorie, w latach 2019–2022 (dane dotyczą okresu od 01.01.2022 do 31.05.2022.) [46].....	43
Rysunek 10. Podsumowanie niezaspokojonych potrzeb pacjentów z SMA	47