



IGNORANTIA NOCET

Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 18.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie rekomendacji finansowych - Opis problemu zdrowotnego - Opis interwencji - Opis komparatorów - Opis wyboru komparatorów
[Redacted]	- Opis wyboru komparatorów - Opis komparatorów - Opis aktualnej praktyki leczniczej - Opis wytycznych
[Redacted]	- Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis komparatorów - Opis aktualnej praktyki leczniczej
[Redacted]	- Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej - Opis interwencji - Wyszukiwanie i opis wytycznych

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	16
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	23
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	23
3.5.2. Rokowanie i powikłania	30
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	32
3.6. Epidemiologia	35
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	37
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	37
3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce	44
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna i charakterystyka populacji chorych na SMA w Polsce	44
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie chorobą	49

4.	Interwencja – rysdyplam w postaci tabletek doustnych	53
4.1.	Rekomendacje dotyczące finansowania rysdyplamu	55
4.1.1.	Rekomendacje zagranicznych organizacji	55
4.1.2.	Rekomendacje AOTMiT	66
5.	Komparator	71
5.1.	Rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego	72
6.	Efekty zdrowotne	76
7.	Rodzaj i jakość dowodów	78
7.1.	Kierunki analiz – PICOS	79
7.2.	Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81
8.	Spis tabel	82
9.	Spis rysunków	83
10.	Bibliografia	84

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5q	ang. long arm of chromosome 5 – ramię długie chromosomu 5
5q13	ang. Long arm of chromosome 5, region 1, band 3 – ramię długie chromosomu 5, region 1, prążek 3
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
BSID-III	ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3rd Edition – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHMP	ang. Committee for Human Medicinal Products – Komitet ds. ludzkich produktów leczniczych
CHOP-INTEND	ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVS	ang. chorionic villus sampling – biopsja kosmówki
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja ds. Leków
EMG	ang. Electromyography – elektromiografia
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology – Europejskie stowarzyszenie ds. badań nad nowotworami
FDA	ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i leków
FL-SMN	ang. full length-SMN – transkrypty genu <i>SMN1</i> o pełnej długości
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HFMSE	ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith
HINE-2	ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2 – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt
HRM-PCR	ang. High Resolution Melting PCR – PCR uzupełnione analizą wysokorozdzielczego topnienia matrycy
HR-QoL	ang. Health-Related Quality of Life – badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
MATE1	ang. Multidrug And Toxin Extrusion 1 – Transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 1

Skrót	Rozwinięcie
MATE2-K	ang. Multidrug And Toxin Extrusion 2-Kidney – Transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny z 2 - nerki
MFM	ang. Motor Function Measure – skala pomiaru funkcji motorycznych
MLPA	ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond
mRNA	ang. messenger ribonucleic acid – matrycowy kwas rybonukleinowy
MZ	Minister Zdrowia
NCS	ang. Nerve Conduction Study – badanie przewodnictwa nerwowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. next generation sequencing – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – <i>agencja oceny technologii medycznych</i> w Wielkiej Brytanii
non-5q-SMA	ang. Spinal Muscular Atrophy not linked to chromosome 5q – SMA nie powstałe w wyniku delecji odcinka chromosomu 5q13
NUS	nusinersen
OA	onasemnogen abeparwovek
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PACE	ang. Patient and Clinician Engagement - spotkania chorych i klinicystów
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBS	ang. Pharmaceutical Benefits Scheme – program świadczeń
PCNR	ang. Paediatric Neuromuscular Clinical Research Network – pediatryczna sieć badań klinicznych nad chorobami nerwowo-mięśniowymi
PCR	ang. polymerase chain reaction – łańcuchowa reakcja polimerazy
PHARMAC	ang. The Pharmaceutical Management Agency – Rada z powołania zarządu mianowanego przez Ministra Zdrowia w Nowej Zelandii
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. Quality-Adjusted Life Years – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RFLP	ang. Restriction Fragments Length Polymorphism – test polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych
RT-PCR	ang. reverse transcription polymerase chain reaction – PCR z odwrotną transkrypcją
RULM	ang. The Revised Upper Limb Module – test modułu kończyny górnej
RYS	rysdyplam
SMA	ang. Spinal Muscular Atrophy – rdzeniowy zanik mięśni
SMAIS	ang. SMA Independence Scale – skala samodzielności w SMA
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SMN (białko)	ang. Survival of Motor Neuron protein – białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN (gen)	ang. Survival of Motor Neuron gene – gen kodujący białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN1	ang. the telomeric copy of the gene encoding the SMN protein – kopia telomerowa genu SMN

Skrót	Rozwinięcie
SMN2	ang. the centromeric copy of the gene encoding the SMN protein – kopia centromerowa genu <i>SMN</i>
SMN-Δ7	ang. SMN2 transcript with exon 7 deletion – transkrypty <i>SMN2</i> stanowiące alternatywną formę splicingową, pozbawioną eksonu 7
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
snRNP	ang. small nuclear ribonucleoprotein – małe jądrowe rybonukleoproteiny
TREAT-NMD	ang. Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases – Globalna sieć ekspertów w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych
UE	Unia Europejska
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZIN	niderl. Zorginstituut Nederland – Instytut Opieki Zdrowotnej w Holandii

Streszczenie

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

POPULACJA

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

Dane epidemiologiczne są ograniczone, jednak szacuje się, że w Polsce żyje około 1 200 chorych na SMA. Rocznie w Polsce SMA rozpoznaje się u 40 do 50 dzieci.

Zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)* Evrysdi® populację docelową dla rysdyplamu (RYS) w postaci tabletek powlekanych stanowią chorzy na rdzeniowy zanik mięśni 5q z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Rysdyplam w postaci tabletek jest przeznaczony dla chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg.

Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest wprowadzenie do wykazu leków refundowanych nowej postaci farmaceutycznej rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych.

Wprowadzenie nowej postaci leku nie jest związane z poszerzeniem populacji docelowej, względem populacji, w której rysdyplam zgodnie z zapisami Programu lekowego B.102.FM jest obecnie finansowany.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Rdzeniowy zanik mięśni to ciężka choroba genetyczna. Objawia się postępującym osłabieniem mięśni i nieleczona może prowadzić do zgonu. Wpływa nie tylko na układ ruchowy, ale także na inne narządy i układy, prowadząc m.in. do zaburzeń rytmu serca, czynności nerek i układu odpornościowego, zwłaszcza u chorych z cięższymi postaciami choroby. Choroba generuje istotne obciążenie fizyczne, emocjonalne i organizacyjne zarówno dla chorych, jak i ich opiekunów, co wiąże się z pogorszeniem jakości życia i wysokimi kosztami opieki.

Rysdyplam to doustny modulator splicingu, który działa systemowo i zwiększa produkcję funkcjonalnego białka SMN. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych z udziałem chorych w różnym wieku i z różnymi typami SMA. Terapia ta pozwala na poprawę lub stabilizację funkcji ruchowych, wydłużenie czasu przeżycia, ograniczenie narastania objawów ze strony układu oddechowego oraz utrzymanie poziomu sprawności osiągniętego przed leczeniem.

Aktualnie refundowana w Polsce postać leku – proszek do sporządzania roztworu doustnego – jest szczególnie odpowiednia dla niemowląt oraz chorych z zaburzeniami połykania. Natomiast nowa postać, tj. tabletki powlekane, przeznaczona jest dla chorych w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała ≥ 20 kg. Rysdyplam w postaci tabletek doustnych to potrzebne uzupełnienie zakresu dostępnych opcji terapeutycznych. Pozwoli to na uproszczenie schematu leczenia, zwiększenie wygody stosowania i potencjalnie wpłynie na poprawę przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, szczególnie w grupie chorych zdolnych do połykania tabletek i prowadzących aktywne życie.

Biorąc pod uwagę powyższe, RYS w postaci tabletki powlekanej może stanowić istotne uzupełnienie obecnych możliwości leczenia, szczególnie w kontekście zróżnicowanych potrzeb klinicznych i funkcjonalnych chorych na SMA, a tym samym istotne ograniczenie niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji wnioskowanej.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych

Dawkowanie

Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® tabletki powlekane u chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg podawane doustnie raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane należy połykać w całości lub rozpuścić w niewielkiej ilości wody o temperaturze pokojowej. Tabletek nie należy żuć, kroić ani kruszyć.

Lekarz powinien przepisać odpowiednią postać farmaceutyczną produktu w zależności od wymaganej dawki i potrzeb pacjenta, w tym jego zdolności do połykania.

Mechanizm działania

Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-matrycowego kwasu oksyrybonukleinowego (mRNA) genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (*SMN2*) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu *SMN1* w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie *SMN2*, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.

KOMPARATOR

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego

Dawkowanie

Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® ustala się według wieku i masy ciała chorych.

W przypadku chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg zalecana dawka dobową wynosi 5 mg.

Produkt leczniczy Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny przed wydaniem choremu. Produkt leczniczy Evrysdi® przyjmuje się doustnie, raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku.

EFEKTY ZDROWOTNE

Raportowane w ramach Analizy klinicznej punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej, jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena biorównoważności 2 postaci rysdyplamu;
- czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji;
- ocena funkcji motorycznych;
- ocena zdolności samodzielnego jedzenia;
- ocena zdolności oddechowej;
- jakość życia;
- hospitalizacje;
- profil bezpieczeństwa.

KIERUNKI ANALIZ

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Evrysdi® (rysdyplam) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2* jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Rysdyplam w postaci tabletek jest przeznaczony dla chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg.

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

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” w populacji chorych z SMA 5q u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Finansowaniem objęty jest rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest wprowadzenie do wykazu leków refundowanych nowej postaci farmaceutycznej rysdyplamu, tj. tabletek powlekanych.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami w ChPL Evrysdi®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

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

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD 10,) rdzeniowy zanik mięśni określony jest kodem ICD–10: G12.0 oraz

G12.1 (odpowiednio: zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, dziecięcy, typu I (Werdniga-Hoffmana); inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego) [Klasyfikacja ICD-10].

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

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

W około 95% przypadków przyczyną rdzeniowego zaniku mięśni jest mutacja genu *SMN1*, polegająca na homozygotycznej delecji w obrębie długiego ramienia chromosomu piątego regionu 1, prążka 3 (5q13). Choroba może być także spowodowana mutacją o charakterze substytucji lub małych delecji w innych genach, co zaburza ich prawidłową ekspresję. Mutacje te występują u pozostałych 5% chorych. W takich przypadkach chorobę tą klasyfikuje się jako non-5q-SMA [Liss 2010, Majchrzak-Celińska 2020, Szczerba 2018, Włodarczyk 2019, Yao 2021].

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

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

III. okres objawowy – obecność objawów klinicznych charakterystycznych dla SMA [Finkel 2022].

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

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

Klasyfikację typów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja typów SMA

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

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

*zgodnie z danymi z Polskiego Rejestru SMA, przedstawiającymi informacje gromadzone do 31.10.2019 r., w przypadku chorych na SMA typu 1 najczęściej odnotowana liczba kopii wynosi 3 (57% chorych na SMA typu 1) lub 2 (38% chorych na SMA typu 1), w przypadku pozostałych typów SMA

najczęściej występujące liczba kopii jest spójna z wartościami przedstawionymi w tabeli: dla SMA typu 2 są to 2 kopie genu *SMN2* (82%), w przypadku SMA typu 3: 3 (54%) lub 4 (40%), natomiast w przypadku SMA typu 4 są to 4 kopie (83%) [Polski Rejestr SMA 2021]

3.3. Etiologia i patogeneza

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

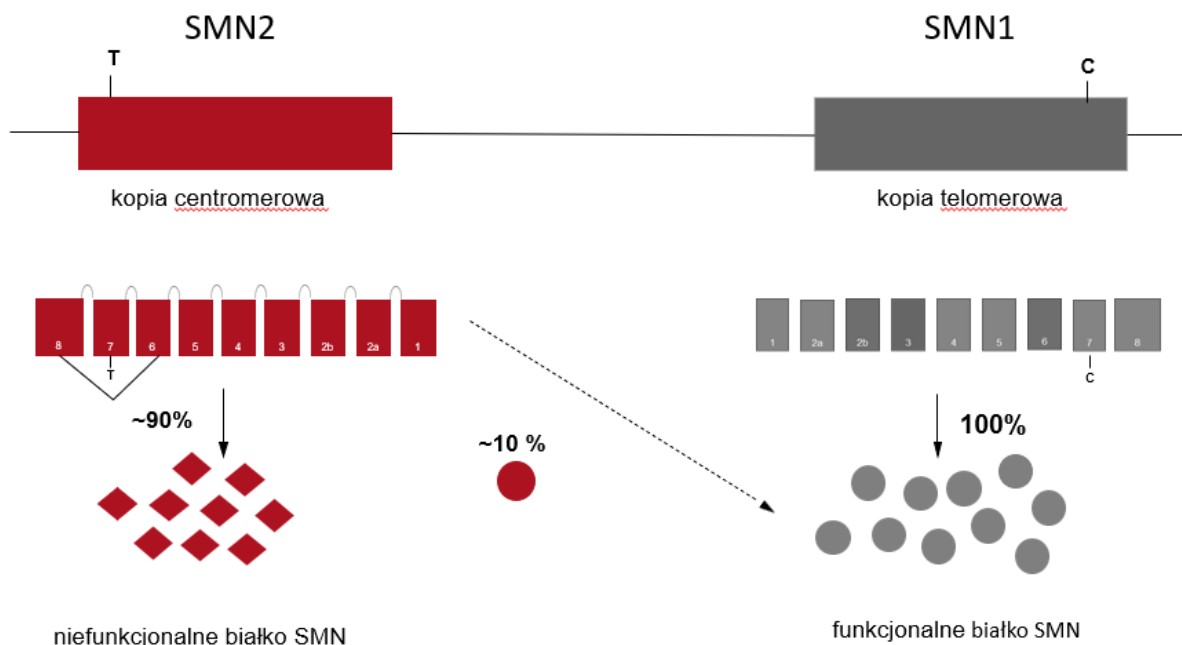
Mutacja genu *SMN1* skutkuje niedoborem białka *SMN* i prowadzi do zwyrodnienia komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i pnia mózgu. Białko *SMN* to białko wiążące RNA. Ma kluczowe znaczenie w regulacji ekspresji genów w motoneuronach i montażu snRNP (małe jądrowe rybonukleoproteiny) w cytoplazmie.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

Gen *SMN2* odpowiada więc za produkcję białka *SMN*, jednak białko pozbawione eksonu 7 jest niefunkcjonalne i szybko ulega degradacji [Gonet 2020, Szczerba 2018]. Szacuje się, że jedynie 10% białek produkowanych przez każdą kopię genu *SMN2* stanowi białka funkcjonalne [Keinath 2021]. Większość komórek posiada zdolność do skompensowania lub tolerowania niskiego stężenia białka, umożliwiając przeżycie w okresie prenatalnym. Niedobór białka *SMN* prowadzi jednak do utraty neuronów ruchowych w okresie niemowlęcym (SMA typ 1) lub dzieciństwie (SMA typ 2 i 3) [Majchrzak-Celińska 2020, Szczerba 2018].

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

Rysunek 1.

Schemat genów *SMN1* i *SMN2* odpowiedzialnych za produkcję białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Keinath 2021

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

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

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

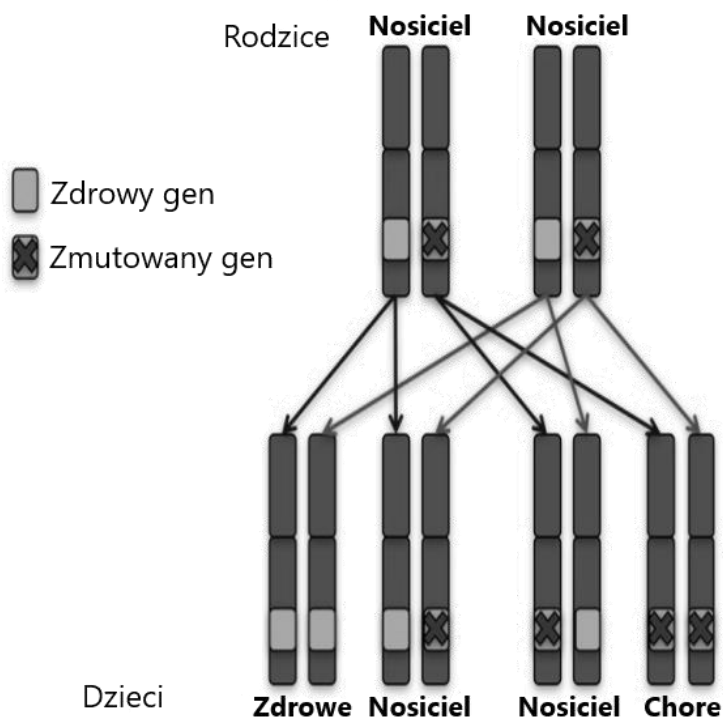
- 25% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie chore;
- 25% prawdopodobieństwo, że dziecko będzie zdrowe (nie będzie miało SMA i nie będzie nosicielem);
- 50% prawdopodobieństwo, że będzie nosicielem mutacji, ale nie będzie miało SMA [Fundacja SMA, NHS 2020].

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

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

Rysunek 2.

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



3.4. Rozpoznawanie

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

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

Złotym standardem diagnostycznym jest badanie ilościowe z równoległą oceną liczby kopii genu *SMN1* i *SMN2*. Analizy te najczęściej wykonywane są przy użyciu metody PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) albo MLPA (zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond). Standardowym narzędziem diagnostycznym jest także sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) lub techniki RFLP (test polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych) [AOTMiT 2021, Jędrzejowska 2017, Mercuri 2018].

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

W ramach Programu obowiązuje następująca kolejność wykonywanych procedur diagnostycznych:

- wykonanie testu HRM-PCR (PCR uzupełnione analizą wysokorozdzielczego topnienia matrycy) z użyciem sond oligonukleotydowych;
- potwierdzenie wyniku badania testem MLPA;

- w przypadku pozytywnych wyników testów przesiewowych RT-PCR i MLPA powiadamiane są ośrodki regionalne, które na podstawie pobranej próbki krwi weryfikują wynik badania i przeprowadzają ocenę kliniczną dziecka [Fundacja SMA, Jędrzejowska 2022, MZ 2022, Stelmach 2022].

Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) opiera się o amplifikację wyizolowanego wcześniej fragmentu DNA, który został wyznakowany przy użyciu dwóch oligonukleotydowych primerów (starterów). Jeden cykl reakcji złożony jest z denaturacji, hybrydyzacji starterów i elongacji nici [Macheta 2015]. PCR umożliwia określenie liczby kopii *SMN1*, stwierdzenie delecji jednego z alleli (heterozygotyczności) [Prior 2011]. Zaletą metody PCR jest duża czułość testu, jej nieskomplikowanie oraz możliwość amplifikacji małych ilości DNA w krótkim czasie. Do wad natomiast zaliczono ryzyko otrzymania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych [Macheta 2015]. Użycie sond oligonukleotydowych umożliwia wykrycie homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1* [Jędrzejowska 2022].

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

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

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

wykonywania testu MPLA zaliczono stosunkowo niskie koszty wykonywania badania, możliwość jednoczesnego badania wielu próbek, a także jego dużą dokładność i swoistość [Macheta 2015].

Test RFLP umożliwia wykrycie homozygotycznej delecji eksonu 7 w genie *SMN1* [Prior 2011]. W celu przeprowadzenia tego testu wykorzystuje się fragment DNA, który ulega wstępnej amplifikacji i cięciu odpowiednimi enzymami restrykcyjnymi. Analiza wzorów powstałych w wyniku elektroforezy mieszaniny reakcyjnej pozwala na wskazanie polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych [Sulek 2019]. Test RFLP jest powszechnie stosowany w diagnostyce SMA, zarówno klinicznej, jak i prenatalnej [Prior 2011].

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

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

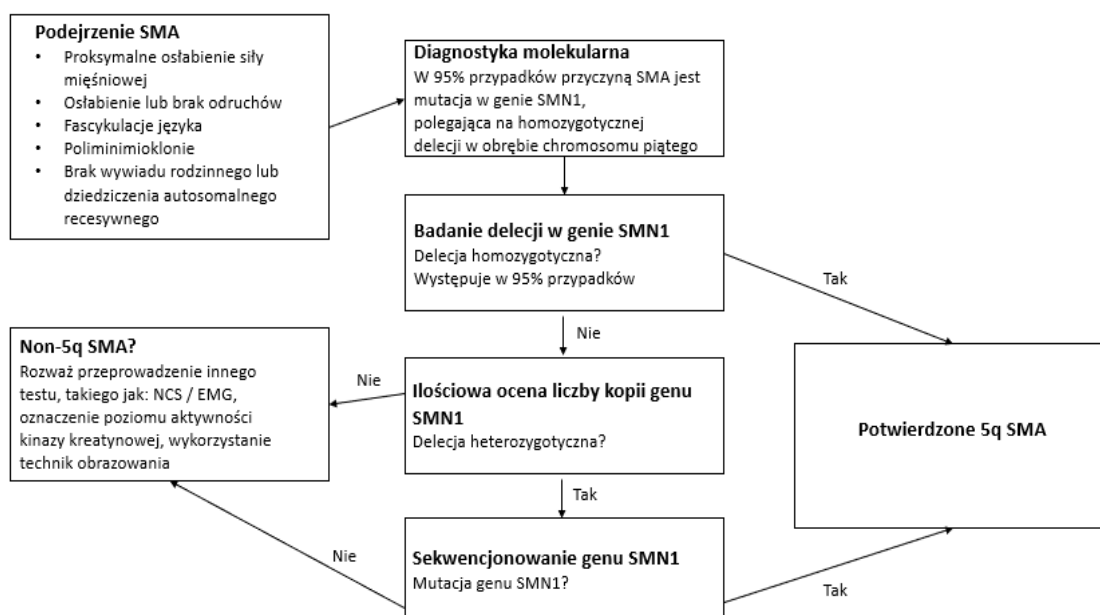
Diagnostyka w kierunku mutacji punktowych wskazana jest w przypadku chorych z zachowaną jedną kopią *SMN1*. Należy jednak podkreślić, że brak mutacji punktowej nie oznacza wykluczenia SMA, które jest zależne od *SMN1*. Opcję diagnostyczną w przypadkach niewykrycia mutacji genu *SMN1* stanowi ponowna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

Badania prenatalne w kierunku SMA pozwalające na wykrycie delecji eksonu 7 genu *SMN1* można przeprowadzić na DNA wyekstrahowanym z biopsji kosmówki (CVS) lub płynów owodniowych. Prenatalną diagnostykę SMA często wykonuje się w przypadkach, gdy homozygotyczna delecja została zidentyfikowana wcześniej, lub w których istnieje 25% prawdopodobieństwo, że dziecko zachoruje na rdzeniowy zanik mięśni (gdy obydwie rodziców są nosicielami lub w następstwie wykonania testu na nosicielstwo) lub w przypadkach wykrycia nieprawidłowości na USG płodu (takimi jak na przykład

spowolnienie ruchów płodu, przykurcze *in-utero*) [Keinath 2021]. Biopsja kosmówki oraz amniopunkcja refundowane są ze środków publicznych w ramach Programu Badań Prenatalnych, w przypadku spełnienia wszystkich warunków, takich jak np.: skończone 35 lat, wystąpienie aberracji chromosomowej płodu lub dziecka w poprzedniej ciąży czy stwierdzenie nieprawidłowości wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu [Program Badań Prenatalnych].

Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3.
Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA



Źródło: Arnold 2015

NCS – badanie przewodnictwa nerwowego; EMG – elektromiografia

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

Dodatkowo należy podkreślić, że identyfikacja liczby kopii *SMN2* ma kluczowe znaczenie w przewidywaniu prawdopodobnego stopnia nasilenia objawów rdzeniowego zaniku mięśni, ale informacji tej nie należy traktować jako 100-procentowy czynnik prognostyczny. Należy pamiętać, że liczba kopii genu *SMN2* występująca w określonych typach SMA stanowi wartość przeciętną. Pomimo tego, że chorzy na SMA typu 1 posiadają zazwyczaj 1 kopię genu *SMN2*, możliwa jest obecność większej liczby kopii – przykładowo, trzy kopie genu *SMN2* stwierdza się zarówno u osób z SMA typu 1, jak i z SMA typu 3. Ocena liczby kopii genu *SMN2* jest cenna w kontekście badań przesiewowych noworodków i identyfikacji chorych wymagających wczesnego leczenia [Jędrzejowska 2017, Keinath 2021].

Rozpoznanie choroby powinno odbyć się w jak najkrótszym czasie i powinno wynosić nie więcej niż 2 tygodnie. Jest to szczególnie istotne u niemowląt i małych dzieci, gdyż w ich przypadku leczenie powinno zostać wdrożone jak najszybciej [Fundacja SMA, Jędrzejowska 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

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

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

Objawy te prowadzą do postępującej niepełnosprawności ruchowej [Mazurkiewicz-Beldzińska 2019]. Należy podkreślić, że niedobór białka SMN nie tylko powoduje uszkodzenie neuronów ruchowych, ale także wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie wielu tkanek, w tym tych znajdujących się w mięśniach szkieletowych, serca, autonomicznego i trzewnego układu nerwowego, układu metabolicznego/hormonalnego oraz układ limfatyczny i rozrodczy. Z tego powodu w miarę postępu choroby u chorego z SMA może wystąpić niewydolność wielonarządowa [Yao 2021]. Niewydolność wielonarządowa z kolei doprowadzić może do śmierci [Mazurkiewicz-Beldzińska 2019].

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

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

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

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

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

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

Tabela 2.
Rozróżnienie typów SMA – przebieg i manifestacja choroby

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

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

Rdzeniowy zanik mięśni typu 0

Zgodnie z klasyfikacją typów SMA, rdzeniowy zanik mięśni typu 0 stanowi najcięższy fenotyp tej choroby, zazwyczaj z jedną kopią *SMN2* [Keinath 2021]. Objawy SMA typu 0 występują w okresie płodowym lub noworodkowym. Chorzy rodzą się z uogólnionym osłabieniem i postępującą hipotonią, niewydolnością oddechową oraz z zaburzeniami w przyjmowaniu pokarmu. W okresie prenatalnym mogą być odczuwalne ruchy o zmniejszonej intensywności. Zjawisko to może być związane z obecnością przykurczów po narodzinach [Jędrzejewska 2022, Majchrzak-Celińska 2020, Keinath 2021, Singh 2018]. Zgon chorego następuje szybko, zazwyczaj przed szóstym miesiącem życia [Gierlak-Wójcicka 2018].

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

Typ 1 rdzeniowego zaniku mięśni jest najczęściej występującą postacią SMA, odpowiada za około 45% – 60% przypadków zachorowań [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020]. Należy podkreślić fakt, Objawy pojawiają się w czasie pierwszych tygodni do ok. 6 miesiąca życia [Farrar 2023, Finkel 2022, Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Włodarczyk 2019]. Obejmują proksymalne osłabienie kończyn, ogólną wiotkość, niewydolność oddechową czy problemy z połykaniem pokarmu i odkrztuszaniem. Biorąc pod uwagę osłabienie mięśni międzyżebrowych i mięśni ściany klatki piersiowej, a także zachowaną siłę przepony, u chorych obserwuje się zniekształcenie klatki piersiowej, w wyniku której przybiera ona kształt dzwonu. Chorzy posiadają znacznie ograniczoną aktywność spontaniczną. Występują fasykulacje językowe, ale siła mięśni twarzy i oczu pozostaje nienaruszona (hipomimiczna twarz). Typ 1 SMA objawia się także brakiem odruchów ścięgniętych i okostnowych [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Włodarczyk 2019]. Funkcje poznawcze opisywane są jako normalne lub ponadprzeciętne [Keinath 2021]. Cechą charakterystyczną dla chorych na SMA typu 1 jest to, że najwyższą zdolnością motoryczną możliwą do osiągnięcia jest siad z pomocą – dzieci te nigdy nie siedzą samodzielnie, nie raczkują ani nie chodzą, w niektórych przypadkach potrafią przez chwilę samodzielnie utrzymać głowę [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019, Włodarczyk 2019]. Kończyny dziecka ułożonego na plecach układają się w „pozycji żaby”, czyli nogi są odwiedzione w stawach biodrowych, natomiast w stawach kolanowych pozostają zgięte. Przeprowadzając próbę trakcji, która polega na podciąganiu dziecka za ręce z pozycji leżącej, zaobserwować można wiotkość głowy

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

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

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

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

Podobnie jak SMA typu 2, SMA typu 3 prowadzi do poważnej niepełnosprawności u dzieci i dorosłych, lecz postępuje wolniej niż SMA typu 1. Biorąc pod uwagę rozwój choroby przez całe dorosłe życie, choroba ta generuje wysokie społeczne koszty [Majchrzak-Celińska 2020]. W przypadku rdzeniowego zaniku mięśni typu 2, określanego jako postać młodzieńcza, objawy pojawiają się powyżej 18 miesiąca życia. SMA typu 3 stanowi około 15% zachorowań. Definiowany jest jako osiągnięcie umiejętności stania i samodzielnego chodzenia (niewymagającego wsparcia), chociaż zdolność ta może zostać utracona wraz z rozwojem choroby. U chorych z tym typem SMA występuje proksymalne (częściej niż dystalne) osłabienie mięśni, objawiające się przykurczami, częstymi upadkami, nieprawidłowym chodem i trudnościami w wchodzeniu po schodach [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Włodarczyk 2019, Yao 2021]. Odruchy ścięgnowe i okostnowe mogą pozostać zachowane. U większości chorych nie występuje znaczące osłabienie mięśni oddechowych [Keinath 2021, Majchrzak-Celińska 2020]. Chorych na SMA typu 3 podzielić można na dwie grupy: 3a i 3b, z początkiem pojawienia się objawów odpowiednio od 18 miesięcy do 3 lat i od 3 do 30 lat. W przypadku chorych na SMA typu 3a, często od początku obserwuje się trudności z chodzeniem objawiające się np. częstym przewracaniem, brakiem umiejętności podnoszenia się z podłogi. Chorzy tracą zdolność chodzenia po upływie kilku lub kilkunastu lat. W przypadku chorych na SMA typu 3b objawy pojawiają się późno, określane są jako dyskretne, a zdolność do samodzielnego chodzenia zachowana jest zwykle przez wiele lat [Gierlak-Wójcicka 2018, Keinath 2021, Mazurkiewicz-Beldzińska 2019].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 4 (postać dorosła)

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

Retrospektywna analiza danych z badania PCNR miała na celu scharakteryzowanie cech związanych z chorobą SMA, z uwzględnieniem liczby kopii *SMN2*. U 134 chorych

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

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Sutherland 2023

3.5.2. Rokowanie i powikłania

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

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

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

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

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

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

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

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

Wprowadzenie terapii w znacznym stopniu zmieniło rokowanie u chorych z SMA. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia wpływają korzystnie na efekty leczenia [Fundacja SMA, Jędrzejowska 2020_a, Kirschner 2020, Yao 2021]. Należy zatem podkreślić, że powodzenie leczenia silnie koreluje z wiekiem chorego w momencie jego rozpoczęcia. Wiele badań klinicznych wykazało, że rozpoczęcie leczenia w stadium przedobjawowym w wielu przypadkach przekładało się na prawidłowy rozwój ruchowy dziecka znajdującego się w okresie niemowlęcym. Podkreśla się również, że wiek oraz status funkcjonalny chorego

w momencie rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby pozwalają przewidzieć jaki będzie efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia [Jędrzejowska 2020_a, Kirshner 2020]. Wczesne rozpoznanie SMA i rozpoczęcie leczenia przed wystąpieniem objawów choroby odgrywa tutaj zatem kluczową rolę. Działanie zgodnie z zasadą „czas to motoneuron” (ang. „*time is a motoneuron*”) wstrzyma proces nieodwracalnego zaniku motoneuronów i stworzy możliwość odtworzenia fizjologicznych procesów, w których bierze udział białko SMN [Jędrzejowska 2020_a].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

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

W praktyce klinicznej i badaniach klinicznych w celu oceny postępów SMA stosuje się kilka skal. Obejmują one:

- 1) MFM (skala pomiaru funkcji motorycznych), HFMSE (rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith);
- 2) RULM (test modułu kończyny górnej);
- 3) BSID-III (skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3);
- 4) SMAIS (skala samodzielności w SMA).

W praktyce klinicznej i badaniach klinicznych w celu oceny postępów SMA stosuje się także skale CHOP-INTEND (skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych) oraz HINE (skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt) przeznaczone do oceny noworodków i niemowląt w wieku <2 lat, jednak ta populacja chorych nie jest populacją wnioskowaną. Charakterystyka skal wykorzystywanych w celu monitorowania postępów choroby oraz skuteczności leczenia w populacji wnioskowanej zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Skale pomiarowe w SMA

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, maksymalny wynik	Czas trwania testu	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
HFMSSE	Przy użyciu skali HFMSSE możliwe jest przeprowadzenie oceny funkcji motorycznych (zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej) wśród chorych na SMA typu 2 i 3	33 podpunktów (chory wykonuje 33 pozycje, z których wykonanie każdej oceniane jest w zakresie od 0 do 2, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 66	20 min.	Obroty, siad, przejście z pozycji siedzącej do leżącej, klęk, przejście z klęku do stania, skakanie, kucanie, wchodzenie/schodzenie po schodach	Dzieci w wieku ≥24 mies., SMA typ 2 i 3
RULM	Celem skali RULM jest ocena funkcji motoryki małej chorych na SMA typu 2 i 3. Skala ta służy do oceny funkcji kończyn górnych zachodzących z upływem czasu	20 podpunktów (chory kolejno wykonuje 20 czynności z możliwością trzykrotnych powtórzeń, z których każda czynność oceniana jest w skali od 0 do 2, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 40	10 min.	Sprawność motoryczna kończyn górnych (siła mięśniowa, przykurcze, ograniczenia w obrębie postawy	Dzieci w wieku od 3 lat i dorośli, SMA typ 2 i 3
MFMSSE	Celem skali MFMSSE jest pomiar zdolności motorycznych chorych na SMA typu 2 i 3. Za pomocą tej skali możliwa jest ocena zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej w obszarach: stanie i przenoszenie, funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym, funkcje motoryczne w obszarze dystalnym	Dzieci: 20 podpunktów, dorośli 32 podpunkty (chorzy wykonują odpowiednio 32 lub 20 zadania, z których każde jest oceniane w skali od 0 do 3, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 60 lub 96	20 min.	Unoszenie głowy, zmiana pozycji z leżącej na siedzącą, przewracanie się z pleców na brzuch, trzymanie monet, darcie kartki papieru, rysowanie pętli	Chorzy w wieku 3-64 lat, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, SMA typu 2 i 3

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, maksymalny wynik	Czas trwania testu	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
BSID-III	Przy użyciu skali BSID-III możliwe jest dokonanie oceny motoryki małej, motoryki dużej oraz funkcji poznawczych. Skalę tą wykorzystuje się przede wszystkim do określenia opóźnień rozwojowych	Standaryzowany średni wynosi 100. Wynik niższy niż 85 wskazuje na łagodne upośledzenie, a niższy niż 70 wskazuje na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie	od 30 do 90 min.	Motoryka mała (np. koordynacja wzrokowo-ruchowa, jakość chwytu) i motoryka duża (np. jakość ruchów, kontrola postawy)	Dzieci w wieku 1-42 mies. (skala dotyczy pierwszych trzech lat życia)
SMAIS*	Przy użyciu skali SMAIS możliwe jest przeprowadzenie oceny stopnia niezależności w zakresie wykonywania dnia codziennego. Skala dostępna jest w dwóch wersjach: dla chorych od 12 roku życia lub opiekunów chorych od 2 r.ż.	29 pytań, na które odpowiedzieć można wykorzystując skalę od 1 do 5, gdzie wyższe wyniki wskazują na samodzielność chorego, a niższe na konieczność uzyskania pomocy w wykonywaniu ocenianych czynności	b/d	Ocena ilości pomocy potrzebnej do wykonywania typowych codziennych czynności, np. ubieranie się, jedzeniem i piciem, kąpiel / higiena osobista, podnoszenie i przenoszenie przedmiotów, siła	Chorzy na SMA typu 2 lub 3 nieposiadający zdolności chodzenia (ang. <i>non-ambulatory patients</i>)

*skala zaprezentowana przez Roche na kongresie Europejskiej Akademii Neurologii w maju 2020 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Bieleninik 2016, Burakevych 2017, Fundacja SMA, Gierlak-Wójcicka 2018, Nance 2020, Włodarczyk 2019, Staunton 2021_poster, Strączyńska 2016

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

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

W kontekście monitorowania leczenia SMA istotne są zapisy Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Monitorowanie leczenia RYS prowadzonego w ramach obowiązującego aktualnie Programu obejmuje:

1. Badanie neurologiczne po 2 miesiącach, 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;
2. Badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE (stosownie do wieku i typu SMA) nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
3. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby – po 2 miesiącach, 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;
4. Morfologia krwi z rozmazem - po 2 miesiącach, 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;
5. Ocena przez fizjoterapeutę wykonania planu rehabilitacji;
6. Ocena gastroenterologa i/lub dietetyka w zależności od stanu pacjenta;
7. Ocena stanu odżywienia i wydolności oddechowej w zależności od stanu pacjenta, ale nie rzadziej niż raz do roku;
8. W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym - test ciążowy co 6 miesięcy [Program lekowy B.102.FM].

3.6. Epidemiologia

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

Częstość występowania SMA wynosi około 1 na 6 000-12 000 żywych urodzeń, w literaturze najczęściej szacuje się ją jako 1 na 10 000 żywych urodzeń. W Europie zachorowalność wynosi około 1:3 900-16 000. Szacuje się, że 1 na 40 do 67 osób jest nosicielem mutacji w genie *SMN1* [Bora 2018, EMA 2016, Keinath 2021, Kostera-Pruszczyk 2021, Majchrzak-Celińska 2020, Mercuri 2018, Łusakowska 2023, SMA Foundation 2020, Verhaart 2017, Wadman 2020, Włodarczyk 2019].

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

W roku 2023 z Programu lekowego B.102.FM leczonych było 1 042 chorych, w tym u 305 rysdyplamem w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, a 778 nusinersenem (NUS). Ponadto 21 chorych było leczonych onasemnogenem abeparwowem (OA), który jest finansowany w ramach wykazu Technologii Lekowych o Wysokim Poziomie Innowacyjności (TLI) [NFZ 2025].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wśród których finansowane są terapie na SMA.

Tabela 5.
Charakterystyka uczestników Programu lekowego B.102.FM oraz wykazu TLI na rok 2023

Grupa		Liczba chorych stosujących daną terapię		
		Nusinersen	Rysdyplam	Onasemnogen abeparwowek
Chorzy leczeni ogółem		778	305	21
Płeć	Kobiety	358	159	14
	Mężczyźni	418	145	7
	Brak danych	2	1	0
Wiek	Poniżej 1 roku	8	0	20
	1-6 lat	182	25	0
	7-17 lat	223	131	0
	18-40 lat	251	122	1
	41-60 lat	136	39	0
	61-80 lat	20	4	0

Źródło: opracowanie własne na podstawie NFZ 2025

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

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania w leczeniu rysdyplamem przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.4), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce oraz przedstawiono niezaspokojoną potrzebę leczniczą.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia rysdyplamem. Uwzględniono wyłącznie najnowsze, opublikowane w czasie ostatnich 5 lat wytyczne.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono cztery dokumenty opublikowane po 2020 roku, dotyczące zaleceń postępowania w rdzeniowym zaniku mięśni.

Wśród nich jeden dokument (*Kirschner 2024*) stanowi aktualizację wcześniejszego konsensusu z 2020 roku, dlatego w dalszym opisie uwzględniono wyłącznie jego najnowszą wersję. Nie zidentyfikowano żadnych wytycznych wydanych przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

Zidentyfikowano także dokument stanowiący konsensus w sprawie zaleceń dotyczących leczenia rdzeniowego zaniku mięśni w Hiszpanii oraz wytyczne *Schroth 2025*, zawierające ogólne zalecenia w zakresie opieki nad chorymi z SMA [RET-AME 2022, Schroth 2025].

Wytyczne zagraniczne

Dokument i rok wydania	Zakres
Schroth 2025	Ogólne zalecenia dotyczące postępowania w SMA, z uwzględnieniem kryteriów wyboru leczenia
Kirschner 2024	Zalecenia dotyczące standardów postępowania w zakresie leczenia SMA – zaktualizowanie konsensusu z 2020 roku
RET-AME 2022	Zalecenia dotyczące właściwego stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby u chorych z SMA

Najnowsze zidentyfikowane wytyczne jednoznacznie wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby – najlepiej na etapie przedobjawowym – wiąże się z istotnie lepszymi wynikami klinicznymi w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii. W przypadku nowo rozpoznanych chorych, w tym zidentyfikowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, kluczowe jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia. Okres pomiędzy rozpoznaniem a wdrożeniem terapii modyfikującej przebieg choroby powinien być możliwie najkrótszy.

Jako obecnie dostępne terapie wskazywane są: nusinersen, onasemnogen abeparwówek oraz rysdyplam. Badania kliniczne dotyczące ww. terapii wykazały uzyskanie poprawy w zakresie funkcji motorycznych, przeżycia bez powikłań oraz zmniejszonego zapotrzebowania na wentylację mechaniczną w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby.

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

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

W dokumencie grupa ekspertów specjalizujących się w neurologii, neuropedii i rehabilitacji oraz przedstawiciele hiszpańskiego stowarzyszenia chorych z SMA zastosowała metodę Delphi w celu osiągnięcia konsensusu w pięciu obszarach związanych ze stosowaniem

nowych metod leczenia: aspektach ogólnych, celach leczenia, narzędzi stosowanych do oceny wyników, wymaganiach, jakie spełnić muszą ośrodki, w których prowadzone jest leczenie SMA oraz regulacjach warunkujących stosowanie terapii. Konsensus uznano za osiągnięty, gdy zgodność opinii wynosiła co najmniej 80%.

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

Zbliżone zalecenia przedstawiono w europejskim konsensusach eksperckich opublikowanych w 2024 i 2025 roku. Dokumenty opracowano w oparciu o metodę Delphi, z udziałem ekspertów klinicznych. Dokumenty zawierają praktyczne rekomendacje dotyczące stosowania terapii genowej w leczeniu SMA. Podkreślono, że kwalifikacja do leczenia powinna uwzględniać nie tylko typ choroby, ale także wiek, w którym pojawiły się objawy, czas trwania choroby i aktualny stan funkcji motorycznych. Zwrócono uwagę na istotną rolę liczby kopii genu *SMN2*, zwłaszcza u chorych bezobjawowych.

Szczegółowe stanowiska oraz zalecenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Opis konsensusu ekspertów dotyczącego leczenia chorych na SMA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
Schroth 2025	- Jako obecnie dostępne terapie wskazywane są: nusinersen, onasemnogen abeparawok oraz rysdyplam, przy czym rysdyplam oraz nusinersen to modyfikatory splicingu mRNA, charakteryzujące się odmiennymi drogami podania (odpowiednio postać doustna oraz dooponowa). Badania kliniczne dotyczące ww. terapii wykazały uzyskanie poprawy w zakresie funkcji motorycznych, przeżycia bez powikłań oraz zmniejszonego zapotrzebowania na wentylację mechaniczną w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby. Wczesne leczenie wiąże się z najlepszymi wynikami leczenia, a terapię należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu. Żadna z dostępnych terapii nie prowadzi do wyleczenia [poziom zgodności nie został określony]; - Zalecenie 1: Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu, modyfikacji, dodaniu lub zakończeniu terapii należy zawsze uwzględnić perspektywę chorego i jego rodziny oraz profil bezpieczeństwa leczenia, w tym ryzyko działań niepożądanych [silny konsensus, 89%]; - Zalecenie 2: W przypadku nowo rozpoznanych chorych na SMA – zarówno objawowych, jak i przedobjawowych – podstawowe znaczenie dla wyboru leczenia mają wiek chorego oraz liczba kopii genu <i>SMN2</i> [bardzo silny konsensus, 100%]; - Zalecenie 3: U chorych z wcześniej rozpoznany SMA decyzja o rozpoczęciu, zmianie lub intensyfikacji leczenia powinna opierać się przede wszystkim na bieżącej ocenie stanu klinicznego. W ocenie tej należy uwzględnić m.in. obecność chorób współistniejących, nieprawidłowości w budowie kręgosłupa oraz ewentualne pogorszenie sprawności pomimo stosowanej terapii [bardzo silny konsensus, 100%]; - Zalecenie 4: - zmiana leczenia lub modyfikacja planu terapeutycznego, powinna być poprzedzona okresem obserwacji trwającym co najmniej 6-12 miesięcy (o ile nie występuje pilna konieczność zmiany leczenia). W czasie obserwacji monitoruje się skuteczność i tolerancję stosowanej terapii [silny konsensus, 89%]; - Do pilnych sytuacji uzasadniających zmianę leczenia przed upływem zalecanego okresu obserwacji [bardzo silny konsensus, 100%] należą: - ciężkie działania niepożądane lub brak tolerancji leczenia, które są nieakceptowalne z punktu widzenia chorego lub zespołu medycznego; - nietolerancja wynikająca z drogi podania leku; - znaczące pogorszenie stanu klinicznego w opinii podmiotu medycznego lub chorego/opiekuna; - utrata osiągniętych kamieni milowych rozwoju motorycznego (dotyczy niemowląt i małych dzieci); - Zalecenie 5: W procesie podejmowania decyzji terapeutycznych u dorosłych chorych na SMA należy uwzględnić szereg czynników klinicznych i osobistych. Za szczególnie istotne czynniki uznano: - brak tolerancji na leczenie - jakość życia; - stosunek korzyści do obciążeń związanych z terapią; - działania niepożądane; - utrata sprawności;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	- o aspekty związane z płodnością i planowaniem rodziny (zarówno u mężczyzn, jak i kobiet); - o ciąża; - o postęp choroby pomimo leczenia; - o perspektywę chorego (np. zmęczenie chorobą, wypalenie). • Zalecenie 6: Zapewnienie skoordynowanej opieki oraz dostępu do zespołów interdyscyplinarnych i multidyscyplinarnych ma kluczowe znaczenie dla skutecznej realizacji terapii zwiększającej ekspresję białka SMN u chorych na SMA. Taki model opieki sprzyja nie tylko poprawie efektów zdrowotnych, lecz również wpływa korzystnie na doświadczenie chorych i opiekunów, a także ułatwia pracę personelu medycznego [poziom zgodności nie został określony].
Kirschner 2024	• Stanowisko nr 1: Zdefiniowanie populacji chorych mogących uzyskać największe efekty z leczenia genowego nie może się opierać jedynie na typie SMA – czynnikami, które pozwalają na określenie wyników leczenia są: czas trwania choroby, stan funkcji motorycznych oraz wiek, w którym pojawiły się objawy SMA, a więc nie wyłącznie podtyp SMA [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 2: W przypadku chorych na SMA z postacią przedobjawową liczba kopii genu <i>SMN2</i> jest czynnikiem wpływającym na przebieg choroby i wiek pojawienia się objawów, zatem wybór opcji terapeutycznej powinien się opierać właśnie o liczbę kopii genu <i>SMN2</i> [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 3: Stosunek korzyści do ryzyka terapii genowej z użyciem leku Zolgensma® nie został dotychczas jednoznacznie określony u chorych w starszym wieku i/lub z większą masą ciała. Skuteczność terapii została dobrze udokumentowana w przypadku dzieci <6. miesiąca życia, we wcześniejszym stadium choroby. W przypadku chorych starszych i/lub o większej masie ciała dostępne są jedynie ograniczone dane. Pojawiające się dane sugerują, że wiek może być istotniejszym czynnikiem ryzyka niż masa ciała. Jednocześnie wykazano, że wzrost poziomu aminotransferaz oraz konieczność stosowania wyższych dawek steroidów korelują z masą ciała – są bardziej nasilone u chorych z większą masą. Potrzebne są dalsze badania, aby ustalić, czy ryzyko działań niepożądanych wzrasta wraz z wiekiem, masą ciała, czy też oboma tymi czynnikami. Do tego czasu przy wyborze terapii należy brać pod uwagę oba te czynniki [konsensus: 95%]; • Stanowisko nr 4: W zaawansowanych stadiach choroby (np. w przypadku chorych, u których występuje konieczność stosowania wentylacji mechanicznej i karmienia za pomocą zgłębnika w okresie rozpoczęcia leczenia), u których objawy wystąpiły od momentu urodzenia lub terapia została wdrożona po długim czasie rozwoju choroby, należy rozważyć leczenie paliatywne jako opcję terapeutyczną, gdyż istnieje ryzyko, że terapia genowa czy leki wpływające na przebieg choroby mogą ustabilizować stan chorego, ale mogą tylko nieznacznie zmniejszyć niepełnosprawność lub przyczynić się do poprawy jakości życia [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 5: W przypadku chorych w starszym wieku oraz/lub o większej masie ciała, kwalifikacja do leczenia onasemnogenem abeparwovekiem powinna być prowadzona z dużą ostrożnością. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych rośnie wraz ze wzrostem dawki leku, która jest proporcjonalna do masy ciała i wieku, a dostępne dane kliniczne dotyczące tej populacji są nadal ograniczone. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby lub – w przyszłości – podania onasemnogenu abeparwoveku drogą dokanałową, o ile potwierdzony zostanie korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa tej formy podania. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane indywidualnie, z uwzględnieniem dostępnych opcji leczenia oraz w porozumieniu z rodziną chorego [silny konsensus, 100%];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	• Stanowisko nr 6: Ze względu na brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających przewagę jednoczesnego stosowania dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej z NUS lub RYS) nad leczeniem jednym preparatem, obecnie nie rekomenduje się terapii skojarzonej. Rozstrzygnięcie tej kwestii wymagałoby przeprowadzenia kontrolowanego badania klinicznego z bezpośrednim porównaniem skuteczności terapii monolekowej względem leczenia skojarzonego [konsensus 95%]. • Stanowisko nr 7: Ośrodki prowadzące terapię genową w leczeniu SMA powinny posiadać doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu SMA, a także doświadczenie i możliwości reagowania na potencjalne działania niepożądane [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 8: Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby – najlepiej na etapie przedobjawowym – wiąże się z istotnie lepszymi wynikami klinicznymi w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii. W przypadku nowo rozpoznanych chorych, w tym zidentyfikowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, kluczowe jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia. Okres pomiędzy rozpoznaniem a wdrożeniem terapii modyfikującej przebieg choroby powinien być możliwie najkrótszy. Chorzy z rozpoznaniem SMA typu 1 i/lub posiadający 2 kopie genu <i>SMN2</i> powinni być traktowani jako przypadki wymagające pilnej interwencji medycznej [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 9: Ośrodki zajmujące się leczeniem SMA powinny mieć zapewnione zasoby umożliwiające prowadzenie długoterminowej obserwacji leczonych chorych i określających efekt terapeutyczny. W celu porównania różnych opcji terapeutycznych powinny być wykorzystywane rejestry chorych, powinna być też prowadzona analiza danych. Dane powinny obejmować wszystkich chorych, co pozwoli na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 10: Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych oraz obecność skutecznych terapii alternatywnych, dożylne leczenie genowe onasemnogenem abeparwowekiem u chorych starszych i/lub z większą masą ciała powinno być prowadzone wyłącznie zgodnie z rygorystycznym protokołem, z bieżącą oceną bezpieczeństwa i skuteczności. Zastosowanie tej terapii u chorych o masie ciała przekraczającej 21 kg nie jest obecnie zalecane [silny konsensus, 100%]; • Stanowisko nr 11: Dla chorych o masie ciała przekraczającej 13,5 kg, wdrożenie terapii genowej powinno być rozważane wyłącznie w szczególnych przypadkach (wzrost ryzyka generowanego terapią genową jest proporcjonalny do wzrostu dawki, która jest tym większa, im większa jest masa ciała) [silny konsensus, 100%]. • Stanowisko nr 12: SMA powinno być uwzględnione w programach badań przesiewowych noworodków w krajach, w których dostępna jest przynajmniej jedna terapia modyfikująca przebieg choroby. Chorzy zidentyfikowani w ramach badań przesiewowych powinni zostać jak najszybciej ocenieni przez neurologa dziecięcego doświadczonego w chorobach nerwowo-mięśniowych. Tacy chorzy wymagają dokładnej oceny klinicznej oraz oznaczenia dodatkowych biomarkerów (np. liczby kopii genu <i>SMN2</i>). W przypadku wykrycia objawów lub niskiej liczby kopii <i>SMN2</i> (≤ 3), leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno zostać rozpoczęte bez żadnej zwłoki [konsensus, 95% – dane są niepełne, ale wystarczająco przekonujące].
RET-AME 2022	• Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej powinien być podyktowany osiągnięciem skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa analizowanego leczenia. Możliwość osiągnięcia tych celów powinna być oceniana indywidualnie przed rozpoczęciem terapii; • Cele leczenia ustalone dla każdego chorego powinny uwzględniać co najmniej następujące zmienne:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	- o podstawowy stan funkcjonalny (osoby chodzące, siedzące lub niesamodzielne); - o typ SMA; - o aktualny wiek; - o przebieg/fazę choroby. Ponieważ przebieg SMA nie ma charakteru liniowego (zwłaszcza w dzieciństwie), konieczne jest poznanie wcześniejszego przebiegu choroby i aktualnej fazy choroby w każdym okresie życia chorego. U chorych pediatrycznych klasyfikacja, dla której uzyskano największą zgodność [77,8%], obejmuje 4 fazy: przedobjawową, pojawienia się objawów, przewlekłą oraz schyłkową; - o obecność skoliozy, przebyta operacja skoliozy lub złamania; • Dla każdego chorego należy wyznaczyć kilka celów obejmujących różne obszary terapeutyczne (motoryka, objawy oddechowe i opuszkowe (ang. <i>bulbar function</i>), jakość życia); • Skuteczność leczenia powinna być oceniana w oparciu o następujące zmienne (wymienione w kolejności wg siły konsensusu): - o motorykę: poprawa funkcji motorycznych powinna być celem terapeutycznym u większości chorych, chociaż stabilizacja ruchowa może być celem leczenia w określonych fazach choroby; - o jakość życia: poprawa jakości życia powinna być celem leczenia u wszystkich chorych; - o objawy oddechowe: poprawa lub stabilizacja czynności układu oddechowego powinna stanowić cel terapeutyczny u wszystkich chorych. Ponadto u chorych z niekorzystnym rokowaniem (SMA typu 1 i 2A) celem leczenia powinno być wydłużenie przeżycia bez konieczności stosowania wentylacji; - o objawy opuszkowe (mowa i połykanie): poprawa lub stabilizacja stopnia nasilenia objawów opuszkowych funkcji opuszkowej może stanowić cel leczenia u chorych dotkniętych chorobą [konsensus: 77,8%]; - o zmniejszenie liczby hospitalizacji [konsensus: 77,8%] - o odczucie zmęczenia i znużenia: poprawa powinna być celem leczenia [konsensus: 72,2%]; • Stabilizacja niektórych obszarów (motoryki, objawów oddechowych lub opuszkowych) może być uznana za cel leczenia, o ile osiągnięto poprawę w innych obszarach.

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

Kirschner 2024: w głosowaniu możliwe było udzielenie następującej odpowiedzi „całkowicie się zgadzam”, częściowo się zgadzam” oraz „nie zgadzam się”. Konsensus uznawano za silny, gdy ponad 95% głosów oddano jako „całkowicie się zgadzam”. W przypadku 75% do 95% takich odpowiedzi stwierdzenie klasyfikowano jako konsensus, 50% do 75% jako większościowy konsensus, a poniżej 50% jako brak konsensusu.

Schroth 2025: konsensus uznawano za bardzo silny, gdy zgodność została osiągnięta dla 90% głosów. Konsensus uznano za silny, gdy zgodność została osiągnięta dla 80 do 89% głosów

3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii stosowanych w leczeniu SMA w Polsce.

Zgodnie z aktualnymi obowiązującymi zapisami Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, chorzy na SMA mogą zostać zakwalifikowani do terapii nusinersenem, onasemnogenem abeparwovekiem lub rysdyplamem w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Rysdyplam w postaci tabletek nie jest obecnie refundowany w Polsce.

W poniższej tabeli przedstawiono leki wymieniane w wytycznych klinicznych jako potencjalnie zalecane w populacji docelowej oraz ich sposób finansowania w Polsce.

Tabela 7.
Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej ze środków publicznych w Polsce

Terapia	Program lekowy	Poziom odpłatności	ICD-10 ¹
Rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu	B.102.FM	Bezpłatny	G12.0, G12.1
Rysdyplam w postaci tabletki powlekanej	Brak finansowania		
Nusinersen	B.102.FM	Bezpłatny	G12.0, G12.1
Onasemnogen abeparwovek	B.102.FM	Bezpłatny	G12.0, G12.1

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ 2025*

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

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

Kluczowym krokiem w rozwoju systemu opieki nad osobami z SMA było utworzenie Polskiego Rejestru Pacjentów SMA. Rejestr ten został uruchomiony w Polsce w 2010 roku i jest administrowany przez Katedrę i Klinikę Neurologii na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym pod nadzorem TREAT-NMD, tj. globalnej sieci ekspertów w dziedzinie chorób

¹ Wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

nerwowo-mięśniowych. W ramach projektu TREAT-NMD do końca 2019 roku zarejestrowano 790 chorych, w tym 173 na SMA typu 1, 218 na SMA typu 2, 393 na SMA typu 3 oraz 6 chorych na SMA typu 4. Zgłoszenie chorego na SMA do rejestru zwiększa jego szanse na wzięcie udziału w badaniach klinicznych dotyczących leków na SMA. Ponadto, dzięki większej liczbie chorych w rejestrze, możliwa jest współpraca z międzynarodowymi organizacjami, mająca na celu podniesienie standardu życia chorych i ich rodzin oraz umożliwiająca rozwój badań, dotyczących leków na SMA [RPBP 2022, Fundacja SMA].

Chorzy na SMA mogą być ponadto rejestrowani w Polskiej Bazie SMA, będącej inicjatywą Fundacji SMA, która ma na celu śledzenie postępów leczenia choroby w Polsce oraz ułatwienie komunikacji między fundacją a chorymi [Fundacja SMA]. W Polsce istnieje również program badań przesiewowych dla noworodków oraz Program lekowy z refundacją trzech terapii dla osób z SMA [RPBP 2022, Fundacja SMA].

Zgodnie z aktualnymi zapisami obowiązującego w Polsce Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, chorzy na SMA mogą zostać zakwalifikowani do terapii nusinersenem, onasemnogenem abeparwowekiem lub rysdyplamem w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego². Program ten jest w całości finansowany ze środków NFZ. Aktualnie jest on prowadzony przez 53 szpitale w Polsce [NFZ 2025]. Obecna wersja Programu lekowego obowiązuje od października 2024 r. [Fundacja SMA].

Zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ za II półrocze 2024 r., w ramach Programu lekowego B.102.FM:

- u 4 chorych zastosowano onasemnogen abeparwówek³;
- u 741 chorych zastosowano nusinersen;
- u 371 chorych zastosowano rysdyplam [Sprawozdanie NFZ za II pół. 2024].

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

² Zgodnie z zapisami Programu lekowego, RYS może być stosowany u chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia NUS lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia NUS.

³ Onasemnogen abeparwówek jest stosowany także w ramach wykazu TLI. Lek był finansowany w ramach tego wykazu u 24 chorych.

Tabela 8.
Przegląd leków stosowanych w Polsce w leczeniu SMA – Program lekowy B.102.FM

Terapia	Postać farmaceutyczna	Refundacja w Polsce	Wskazanie rejestracyjne
OA	Roztwór do infuzji	Kryteria kwalifikacji do leczenia onasemnogen abeparwówek: 1) chorzy przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i> badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce; 2) wiek do 6 miesięcy 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 chorego na warunki programu lekowego oraz harmonogram wizyt; 8) brak przeciwwskazań określonych szczegółowo w treści Programu lekowego. Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Kryteriów opisanych w punkcie 2 i 6 nie stosuje się w przypadku chorych leczonych nusinersenem lub rysdyplamem w ramach niniejszego programu po ustąpieniu przeciwwskazań do terapii onasemnogen abeparwówek opisanych w treści Programu lekowego (pierwotnie chory nie otrzymał onasemnogen abeparwówek ze względu na wystąpienie przeciwwskazań). Kryteriów opisanych w punkcie 1, 2 i 6 nie stosuje się w przypadku chorych przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i> urodzonych przed 1 września 2022 r. i leczonych od momentu rozpoznania nusinersenem lub rysdyplamem w ramach niniejszego programu. W opinii lekarza prowadzącego chory ten ma prawidłowy stan odżywienia. Chorzy, 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	Chorzy na SMA 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; Chorzy na SMA 5q z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i>

Terapia	Postać farmaceutyczna	Refundacja w Polsce	Wskazanie rejestracyjne
		z wykorzystaniem nusinersenu lub rysdyplamu finansowanego w ramach niniejszego programu lekowego. Zakończenie leczenia w programie lekowym następuje w przypadku stwierdzenia przez Zespół Koordynujący braku skuteczności lub braku osiągnięcia kamieni milowych u chorego leczonego z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek.	
NUS	Roztwór do wstrzykiwań	Kryteria kwalifikacji do leczenia nusinersenem 1) do leczenia nusinersenem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi chorzy z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym lub chorzy rozpoznani również w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce. 2) do leczenia nusinersenem kwalifikowani są chorzy, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego Programu lekowego; 3) w celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy 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 szczegółowo w treści Programu lekowego. 4) w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparwówkiem, rysdyplamem lub branaplamem w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaraportowanie 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 1) i 2) muszą być spełnione łącznie. Do leczenia nusinersenem mogą zostać zakwalifikowani chorzy leczeni uprzednio rysdyplamem w ramach niniejszego Programu lekowego, u których wystąpiła wyłącznie nietolerancja leczenia rysdyplamem. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągniata jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.	Leczenie SMA 5q
RYS	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Leczenie rysdyplamem można wdrożyć u chorych: 1) wcześniej nie leczeni w ramach Programu lekowego B.102.FM: a. z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3, lub b. z białeliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i posiadający od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i>; 2) uprzednio leczonych nusinersenem w ramach Programu lekowego B.102.FM:	Leczenie SMA 5q u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i>

Terapia	Postać farmaceutyczna	Refundacja w Polsce	Wskazanie rejestracyjne
		a. u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem, lub b. których stan neurologiczny w czasie terapii nusinersenem uległ pogorszeniu według kryteriów wyłączenia z terapii nusinersenem, lub c. u których występują wielokrotne (dwa lub więcej) objawy niepożądane nakłucia lędźwiowego wymagające interwencji medycznej; 3) uprzednio leczeni rysdyplamem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznane rdzeniowe zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z Programu; 4) którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego Programu lekowego. Kryterium 4 musi być spełnione w każdym przypadku. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.	

*do leczenia NUS mogą zostać również zakwalifikowani chorzy leczeni uprzednio RYS w ramach Programu lekowego, u których w wyniku jego zastosowania wystąpiła wyłącznie jego nietolerancja.

Źródło: Obwieszczenie MZ 2025

3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie chorobą

Rdzeniowy zanik mięśni to rzadka, uwarunkowana genetycznie choroba neurodegeneracyjna o przebiegu postępującym. W przebiegu SMA dochodzi do stopniowej degeneracji neuronów ruchowych w rogach przednich rdzenia kręgowego oraz w jądrach ruchowych dolnej części pnia mózgu. Bezpośrednią przyczyną choroby jest homozygotyczna utrata funkcji genu *SMN1*, który odpowiada za produkcję białka SMN – kluczowego dla przeżycia i prawidłowego działania neuronów ruchowych. W organizmie występuje również podobny gen – *SMN2* – który może częściowo kompensować niedobór białka SMN. Jednak na skutek różnic w przetwarzaniu jego transkryptu, większość cząsteczek SMN powstałych z genu *SMN2* jest niepełna i pozbawiona funkcji biologicznej, ponieważ w procesie alternatywnego składania RNA (*splicingu*) pomijany jest istotny fragment – ekson 7. Skutkuje to postępującą hipotonią, osłabieniem i zanikiem mięśni szkieletowych, co ogranicza zdolność do wykonywania podstawowych czynności życiowych. Najcięższe postaci choroby prowadzą do niewydolności oddechowej, zaburzeń połykania oraz braku możliwości samodzielnego poruszania się [Keinath 2021].

Coraz częściej zwraca się uwagę na **wielonarządowy charakter SMA**. Choć klasyfikowana jest jako choroba neuronów ruchowych, ekspresja białka SMN zachodzi również w innych tkankach. U chorych – zwłaszcza z cięższymi fenotypami – opisywano wady serca, zaburzenia rytmu, zaburzenia czynności nerek, trzustki i układu odpornościowego. Wydłużenie przeżycia dzięki leczeniu może wiązać się z większym znaczeniem objawów pozaruchowych w dalszym przebiegu choroby [Keinath 2021].

Jak podkreślono w licznych publikacjach, SMA jest chorobą **upośledzającą sprawność fizyczną, prowadzącą do niewydolności oddechowej i zagrażającą życiu chorego** [Keinath 2021, Gierlak-Wójcicka 2018, Majchrzak-Celińska 2020, Messina 2020, Szczerba 2018, Włodarczyk 2019]. Postępujące osłabienie mięśni w sposób znamieny wpływa na życie zarówno chorych, jak i ich opiekunów, stanowiąc znaczne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Chorzy często wymagają intensywnej opieki medycznej i pielęgnacyjnej, a także dostosowania otoczenia i stałego wsparcia w wykonywaniu codziennych czynności [Yao 2021]. Badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) wykazały **silne pogorszenie jakości życia chorych oraz opiekunów chorych na SMA w stosunku do populacji ogólnej**. Dotyczy to w szczególności aspektów związanych

z niezależnością funkcjonalną, mobilnością, integracją społeczną oraz dobrostanem psychicznym [Callan 2018_ab].

Z uwagi na ciężki, postępujący przebieg choroby oraz jej wielowymiarowy wpływ na funkcjonowanie chorych i ich rodzin, szczególnego znaczenia nabiera wczesne wdrożenie skutecznego leczenia modyfikującego przebieg SMA. Jedną z dostępnych opcji terapeutycznych o udokumentowanej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa jest rysdyplam – doustny, systemowo działający modulator *splicingu*, którego mechanizm opiera się na zwiększaniu produkcji funkcjonalnego białka SMN z genu *SMN2* [ChPL Evrysdi®].

Rysdyplam wiąże się z pre-mRNA *SMN2* i stabilizuje jego składanie, co prowadzi do zwiększenia liczby transkryptów zawierających ekson 7. W rezultacie dochodzi do wzrostu poziomu pełnowartościowego białka SMN, którego niedobór jest bezpośrednią przyczyną neurodegeneracji obserwowanej w SMA. Zwiększenie dostępności białka SMN występuje zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w tkankach obwodowych, co może mieć znaczenie dla ograniczenia pozaruchowych objawów choroby oraz wpływu układowego [EPAR 2025].

Skuteczność rysdyplamu została potwierdzona w wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących szerokie spektrum populacji chorych z SMA – od niemowląt po osoby dorosłe, zarówno z typem 1, jak i 2 oraz 3 choroby. Wykazano istotne klinicznie korzyści w zakresie poprawy lub stabilizacji funkcji motorycznych, zwiększenia przeżywalności wolnej od trwałej wentylacji mechanicznej oraz utrzymania dotychczasowych umiejętności ruchowych. Efekty terapeutyczne były obserwowane również u chorych wcześniej nieleczonych oraz u osób, które utraciły zdolność samodzielnego chodzenia [EPAR 2025].

Rysdyplam jest lekiem podawanym doustnie. Może być podawany w warunkach domowych, a więc redukuje obciążenia organizacyjne związane z leczeniem. Ogólnoustrojowe działanie leku pozwala na utrzymanie stabilnych stężeń terapeutycznych w tkankach, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka związanego z bardziej inwazyjnymi drogami podania [EPAR 2025].

Obecnie rysdyplam jest refundowany w postaci proszku do przygotowywania roztworu doustnego. Forma ta została opracowana z myślą o chorych, którzy nie są w stanie połknąć tabletki, w szczególności o niemowlętach, małych dzieciach oraz osobach z zaburzeniami połykania. Roztwór doustny może być łatwo podawany za pomocą strzykawki doustnej, co umożliwia dostosowanie objętości dawki do masy ciała chorego. Wymaga on jednak

przygotowania przez farmaceutę i przechowywania w warunkach chłodniczych (2-8°C) przez maksymalnie 64 dni od momentu sporządzenia, zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Evrysdi®].

Dzięki możliwości indywidualnego dostosowania dawki do masy ciała chorego oraz podania leku w formie płynnej, aktualnie refundowana postać roztworu doustnego stanowi odpowiednie rozwiązanie terapeutyczne dla najmłodszych chorych, u których wymagane jest przeliczenie dawki w odniesieniu do masy ciała (mg/kg), a także dla tych, u których występują istotne trudności w połykaniu. U chorych, którzy mają założoną sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną, roztwór rysdyplamu może być podawany bezpośrednio przez sondę. Stabilność farmaceutyczna roztworu przez okres 64 dni oraz przejrzyste zasady dawkowania pozwalają na bezpieczne i przewidywalne stosowanie leku w warunkach domowych, przy wsparciu opiekunów. Jednocześnie, potrzeba przechowywania roztworu w warunkach chłodniczych i przygotowania roztworu przez farmaceutę sprawia, że forma ta może nie być optymalna dla wszystkich chorych – w szczególności tych, którzy osiągnęli wiek oraz masę ciała kwalifikujące ich do stosowania tabletek i u których możliwe jest bezpieczne przyjęcie stałej postaci doustnej [ChPL Evrysdi®].

Dla tej grupy chorych rysdyplam w postaci tabletek powlekanych stanowi alternatywną formę leczenia, umożliwiającą uproszczenie schematu terapeutycznego bez kompromisu w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tabletki mogą być stosowane u chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała ≥ 20 kg. Lek może być przyjęty doustnie poprzez połknięcie tabletki w całości lub po jej rozpuszczeniu w niewielkiej objętości wody (ok. 5 ml), bez konieczności użycia dodatkowych przyrządów do jego podania [ChPL Evrysdi®].

Każda tabletką zawiera określoną dawkę dobową rysdyplamu, co eliminuje potrzebę odmierzania objętości płynu i może zmniejszać ryzyko błędów dawkowania. W codziennej praktyce klinicznej rozwiązanie to może stanowić istotne ułatwienie zarówno dla chorych, jak i ich opiekunów. Ponadto tabletki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (20-25°C), co zwiększa wygodę leczenia, szczególnie u osób aktywnych zawodowo, uczęszczających do placówek edukacyjnych lub podróżujących. Możliwość przechowywania w temperaturze pokojowej oraz uproszczony sposób podania ułatwiają prowadzenie terapii w warunkach domowych i jej dostosowanie do codziennego funkcjonowania chorego [ChPL Evrysdi®].

Uwzględnienie tej postaci farmaceutycznej w praktyce terapeutycznej może stanowić istotne uzupełnienie obecnych możliwości leczenia, szczególnie w kontekście zróżnicowanych potrzeb klinicznych i funkcjonalnych chorych na SMA [ChPL Evrysdi®].

4. Interwencja – rysdyplam w postaci tabletek doustnych

Produkt leczniczy Evrysdi® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26.03.2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH. Pierwotnie zarejestrowany był jedynie w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, gdzie każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 0,75 mg rysdyplamu [EMA 2023].

Produkt leczniczy Evrysdi® w postaci tabletek powlekanych został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 02.06.2025 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH. Każda tabletkę zawarta w blistrze posiada dawkę 5 mg rysdyplamu. W opakowaniu znajduje się 28 tabletek [ChPL Evrysdi®, EPAR 2025].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi®

Kod ATC⁴	Kod ATC: M 09 AX 10 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
Działanie leku	Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (<i>SMN2</i>) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu <i>SMN1</i> w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka <i>SMN</i> . Niedobór funkcjonalnego białka <i>SMN</i> jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie <i>SMN2</i> , aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka <i>SMN</i> . Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka <i>SMN</i> . W badaniach klinicznych stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka <i>SMN</i> we krwi z ponad 2-krotną medianą zmiany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badanych postaciach SMA. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 24 miesiące).
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i> . Rysdyplam w postaci tabletek jest przeznaczony dla chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg.

⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® w postaci tabletek powlekanej przyjmowanej doustnie u chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg. Produkt leczniczy Evrysdi® przyjmuje się doustnie, raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane należy połykać w całości lub rozpuścić w niewielkiej ilości wody o temperaturze pokojowej. Tabletek nie należy żuć, kroić ani kruszyć. Po rozpuszczeniu produktu leczniczego Evrysdi® w wodzie, należy przyjąć go natychmiast. Produktu leczniczego Evrysdi® nie wolno rozpuszczać w żadnym innym płynie niż woda. Jeśli przygotowana mieszanina nie zostanie zużyta w ciągu 10 minut od dodania wody, należy ją wyrzucić. Nie należy narażać przygotowanej mieszaniny na działanie światła słonecznego. Nie należy podawać przygotowanej mieszaniny przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną. Jeśli konieczne jest podanie przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną, należy użyć produktu leczniczego Evrysdi® proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy B.102.FM: Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Evrysdi® powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA. Zaleca się, aby przedstawiciel fachowego personelu medycznego omówił z chorym lub opiekunem sposób przygotowania zalecanej dobowej dawki produktu leczniczego przed jej pierwszym podaniem.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<u>Wpływ na płodność, ciąża</u> W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód. Chorzy w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Produkt leczniczy Evrysdi® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Evrysdi® należy wykluczyć ciążę u pacjentek w wieku rozrodczym. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia. W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Evrysdi®. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Evrysdi® należy omówić strategię zachowania płodności z chorymi płci męskiej w wieku rozrodczym. <u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</u> Dane z badań <i>in vitro</i> wskazują, że rysdyplam może zwiększać osoczowe stężenie produktów leczniczych eliminowanych za pośrednictwem MATE1 (transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 1) lub MATE2-K (transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 2 – nerki), takich jak metformina. Jeśli nie można uniknąć ich jednoczesnego podawania, należy monitorować działania toksyczne związane z lekami i w razie potrzeby rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego produktu leczniczego. <u>Substancje pomocnicze</u> Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Evrysdi® w postaci tabletki jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Evrysdi® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>1 na 10 osób) były: biegunka (ICD-10: R19.7), wysypka (ICD-10: R21), ból głowy (ICD-10: R51), gorączka (ICD-10: R50).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Evrysdi® w postaci tabletki powlekanej, stosowany u osób ≥ 2 lat oraz ≥ 20 kg nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Zródło: Opracowanie własne na podstawie *ChPL Evrysdi®* oraz aktualnego *Obwieszczenia MZ 2025*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania rysdyplamu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

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

- AWMSG (Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- HAS (Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.has-sante.fr>;
- NICE (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- PHARMAC (Nowozelandzka Agencja ds. Finansowania Leków) – <https://pharmac.govt.nz/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- ZIN (Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej) – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Poszukiwano rekomendacji dla każdej postaci leku. Dla produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji finansowej wydanej przez zagraniczne agencje. Zidentyfikowano natomiast rekomendacje finansowe dla produktu

lecniczego Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego dla chorych z rozpoznaniem różnych postaci SMA. Poniżej przedstawiono podsumowanie.

Łącznie odnaleziono 10 dokumentów dla leku Evrysdi® stosowanego w różnych subpopulacjach u chorych z rozpoznaniem SMA.

Rekomendacje wydały następujące agencje:

- HAS (2025);
- NICE (2023 i 2021);
- PBAC (2023 i 2021);
- PHARMAC (2023);
- ZIN (2023);
- SMC (2022);
- CADTH (2021);
- G-BA (2021).

Francuska agencja HAS w 2025 r. wydała **pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania terapii rysdyplamem u chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 oraz u chorych przedobjawowych z maksymalnie 4 kopiami genu SMN2**. Uzasadniono ją ciężkim przebiegiem choroby (zwłaszcza typów 1 i 2), jej negatywnym wpływem na jakość życia oraz dostępnością danych potwierdzających skuteczność terapii RYS w krótkim okresie. **Podkreślono jednak brak danych długoterminowych**, co ogranicza ocenę trwałości efektu terapeutycznego. **W przypadku chorych z SMA typu 4 komitet wydał negatywną rekomendację, uznając, że obecnie dostępne dane nie pozwalają na ocenę stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią w tej populacji chorych** [HAS 2025].

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

ekspertów G-BA nie udowodniono również dla chorych na SMA 5q w wieku <2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu *SMN2* [G-BA 2024].

W 2022 roku szkocki SMC wydał pozytywną rekomendację dla populacji chorych na SMA w wieku ≥ 2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu *SMN2*, opierając się głównie na dowodach z dwóch badań fazy II/III, które wskazują na istotną poprawę funkcji motorycznych u tych chorych po zastosowaniu RYS.

Podobną decyzję podjął w 2021 roku NICE, w przypadku którego rekomendacja była oparta o kontrolowany dostęp do technologii medycznej. Brytyjski NHS oraz podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy opracowały umowę ograniczoną czasowo, która określa warunki, na jakich chorzy mogą korzystać z leczenia finansowanego przez NHS do czasu wyeliminowania niepewności w danych klinicznych lub danych dotyczących efektywności kosztowej. Walijska agencja oceny technologii medycznych AWMSG odstąpiła od oceny RYS w związku z dokonaniem oceny przez agencję NICE [AWMSG 2021].

W 2023 r. NICE wydała pozytywną warunkową rekomendację w populacji chorych na SMA 5q w każdym wieku, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i z 1-4 kopiami genu *SMN2*. Warunkiem rekomendacji jest finansowanie RYS w ramach kontrolowanego dostępu do technologii medycznej [NICE 2023].

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

Pierwotnie australijski PBAC wydał pozytywną warunkowo rekomendację w populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3a, będących w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia. W tym samym dokumencie zawarto negatywną rekomendację odnośnie finansowania RYS w populacji chorych na SMA typu 3b w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 r.ż. [PBAC 2021]. Pozytywna rekomendacja z 2021 roku dla chorych w wieku 18 lat lub młodszych została oparta o równowagę rysdyplamu z nusinersenem. Brak ówczesnego zalecenia dla populacji z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 lat było uzasadnione brakiem dowodów klinicznych uzasadniających wyższą skuteczność RYS w porównaniu z najbardziej odpowiednim na tamten moment komparatorem, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Od tego czasu produkt leczniczy Spinraza® został wpisany do Programu świadczeń (PBS) dla chorych

w wieku ≥ 19 lat, u których ≥ 1 objaw wystąpił przed 19. rokiem życia po otrzymaniu pozytywnej rekomendacji na spotkaniu PBAC w marcu 2022 r. W aktualnej rekomendacji z 2023 roku eksperci PBAC rozważali następujące populacje:

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

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

W ocenie ZIN z 2023 r. zarekomendowano finansowanie RYS dla chorych ≤ 25 r.ż.

Warto również dodać, że pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania RYS w populacji chorych na SMA została wydana przez PHARMAC. Do refundacji RYS kwalifikowani są chorzy na SMA w każdym wieku, spełniający określone kryteria refundacji, szczegółowo przedstawione w dokumencie źródłowym [PHARMAC 2023].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tabela 10.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji Rysdyplam (Evrysdi®)

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2025	Pozytywna	Chorzy z rozpoznaniem SMA 5q typu 1, 2 lub 3 lub przed wystąpieniem objawów z maksymalnie 4 kopiami genu <i>SMN2</i>	Komitet uznaje, że korzyść kliniczna ze stosowania RYS jest znaczna i rekomenduje jego finansowanie u chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 oraz u chorych przedobjawowych z maksymalnie czterema kopiami genu <i>SMN2</i> . Jednocześnie uznano, że dostępne dane nie są wystarczające, aby uzasadnić finansowanie leczenia ze środków publicznych w populacji chorych z SMA typu 4.
	Negatywna	Chorzy z rozpoznaniem SMA typu 4	Komitet umotywował powyższe stanowisko następującymi argumentami: - SMA 5q jest poważną, zagrażającą życiu chorobą, w szczególności w typach 1 i 2 (w której większość chorych posiada od 1 do 3 kopii genu <i>SMN2</i>), istotnie wpływającą na jakość życia, co zostało podkreślone przez stowarzyszenia chorych i opiekunów; - stosunek korzyści do ryzyka dla terapii RYS oceniono jako korzystny w krótkoterminowej perspektywie czasowej w populacji chorych z SMA 5q z białeleiczną mutacją genu i rozpoznaniem SMA typu 1-3. Ocenę tę oparto na skuteczności leczenia w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, pomimo utrzymującej się niepełnosprawności ruchowej i oddechowej chorych; - stosunek korzyści do ryzyka nie został oceniony w perspektywie średnio – i długoterminowej ze względu na brak danych.
PBAC 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy, u których rozpoznano SMA 5q, z początkiem objawów przed 19. rokiem życia i brakiem leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT) w dzieciństwie – <u>populacja 1</u>	PBAC zalecił umieszczenie RIS w wykazie leków refundowanych dla populacji 1 oraz 2 z zaznaczeniem, że powinien on być dostępny tylko w ramach Programu dla Leków Wysoce Specjalistycznych (HSD, ang. <i>The Highly Specialised Drugs Program</i>) ⁵ . Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia RIS w wykazie dla tych populacji opierało się między innymi o aspekty ekonomiczne. Zaznaczono, że opłacalność RYS byłaby akceptowalna, gdyby zostały zminimalizowane jego koszty w porównaniu z NUS.

⁵ Program HSD zapewnia dostęp do specjalistycznych leków w ramach Programu Świadczeń Farmaceutycznych (PBS) stosowanych w leczeniu chorób przewlekłych, które ze względu na swoje zastosowanie kliniczne i inne szczególne cechy podlegają ograniczeniom w zakresie miejsc, w których mogą być przepisywane i dostarczane. W większości przypadków lekarze muszą przejść specjalne szkolenie lub być powiązani ze specjalistyczną jednostką szpitalną, aby móc przepisywać te leki

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Pozytywna	Chorzy w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym SMA (delecja lub mutacja <i>SMA1</i>), z 1-2 kopiami genu <i>SMN2</i> i brakiem objawów – <u>populacja 2</u>	Zalecenie PBAC opierało się na porównaniu równoważnych skutecznych dawek tj. 5 mg RYS/dobę i NUS 12 mg (5 ml) podawanych co 4 miesiące (3 dawki na rok, z wyłączeniem dawek nasycających NUS), zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami dotyczącymi chorych z SMA typu 1-3. Eksperti PBAC podkreślili, że istnieje kliniczna potrzeba doustnego leczenia SMA, zwracając uwagę na krytyczne z punktu widzenia chorych i opiekunów czynniki związane z mniej inwazyjną drogą podawania. Ponadto, RYS ma zalety w zmniejszaniu obciążenia chorych poprzez zwiększanie ich niezależności i redukcję wizyt w specjalistycznych szpitalach, w celu podania leczenia. Eksperti podkreślili również, że prawdopodobnie istnieją chorzy, u których dokanałowe podawanie NUS nie jest możliwe ze względu na skoliozę wysokiego stopnia.
	Wniosek wycofany przez sponsora	Chorzy w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym SMA (delecja lub mutacja <i>SMA1</i>), którzy mają 3 kopie genu <i>SMN2</i> i brak objawów – <u>populacja 3</u>	
NICE 2023	Pozytywna warunkowa	Chorzy na SMA 5q w każdym wieku, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i z 1-4 kopiami genu <i>SMN2</i>	NICE rekomenduje finansowanie RYS w ramach kontrolowanego dostępu do technologii medycznej, w ramach którego brytyjski NHS oraz podmiot odpowiedzialny opracowują umowę ograniczoną czasowo, która określa warunki, na jakich chorzy będą mogli korzystać z leczenia finansowanego przez NHS oraz sposób gromadzenia danych w celu wyeliminowania niepewności danych pozyskanych z badań klinicznych lub danych dotyczących efektywności kosztowej. Nadrzędna argumentacja ekspertów NICE dotyczyła następujących aspektów: - SMA jest rzadką chorobą genetyczną i istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na skuteczne leczenie, które może spowolnić postęp choroby; - dowody kliniczne wskazują, że RYS poprawia funkcje motoryczne w SMA typu 1 do 3. Istnieją pewne dowody sugerujące, że osoby z SMA typu 1, które otrzymują RYS, żyją dłużej. Istnieją również dowody sugerujące, że RYS może być skuteczny u osób z przedobjawowym SMA. Jest prawdopodobne, że RYS przynosi długoterminowe korzyści, jednak nie istnieją żadne dowody potwierdzające te przypuszczenia; - szacunki dotyczące efektywności kosztowej są wyższe niż te, które NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego RYS nie może być zalecany do rutynowego stosowania w ramach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Jednak ze względu na niezaspokojoną potrzebę medyczną na skuteczne leczenie SMA, RYS jest zalecany w ramach umowy o kontrolowanym dostępie, podczas gdy gromadzone w najbliższych latach dane pozwolą na wyeliminowanie istniejących niepewności.
PHARMAC 2023	Pozytywna	Chorzy na SMA typu I, II lub IIIa ≤18 r.ż., spełniający określone	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania RYS opiera się na kilku czynnikach, w tym potencjalnych korzyściach klinicznych wynikających z jego stosowania, potrzebie szerszego

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		kryteria kwalifikacji do refundacji ⁶	dostępu do terapii SMA oraz ekspertyzie klinicznej komitetów doradczych ds. zaburzeń rzadkich i neurologicznych. Na decyzję dotyczącą finansowania RYS w populacji chorych na przedobjawowe SMA miały wpływ dowody kliniczne wskazujące, że wczesne leczenie, jeszcze przed wystąpieniem objawów, przynosi najlepsze wyniki kliniczne u chorych. Dodatkowo, RYS może być podawany doustnie, co eliminuje przeszkody w dostępie do leczenia wynikające z miejsca zamieszkania, przekonań kulturowych i chorób współistniejących.
ZIN 2023	Pozytywna	Chorzy na SMA 5q w wieku ≤25 r.ż., z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i 1 do 4 kopiami genu <i>SMN2</i>	ZIN rekomenduje finansowanie RYS w analizowanej populacji chorych i uzasadnia to następującymi powodami: • w badaniach klinicznych RYS wykazuje skuteczność w populacji chorych ≤25 r.ż. z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub na przedobjawowe SMA i 1 do 4 kopiami genu <i>SMN2</i>; • na podstawie danych z badania <i>RAINBOWFISH</i>, stwierdzono, że profil bezpieczeństwa rysdyplamu u chorych na przedobjawowe SMA wydaje się być zgodny z profilem bezpieczeństwa u chorych na objawowe SMA w wieku niemowlęcym i późniejszym; • największe korzyści zdrowotne można osiągnąć u najmłodszych chorych. Rozpoczęcie leczenia przed pojawieniem się objawów choroby może przynieść znaczące korzyści zdrowotne. • zwrócono uwagę na brak pewności osiągnięcia efektywności długoterminowej, jednak w związku z doustnym stosowaniem, RYS wydaje się stanowić istotny element aktualnej praktyki leczniczej.
SMC 2022	Pozytywna	Chorzy na SMA 5q w wieku ≥2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii genu <i>SMN2</i> .	SMC rekomenduje finansowanie rysdyplamu dla wnioskowanej populacji. Na podstawie pełnej oceny rysdyplamu jako leku sierociego komitet rozważył korzyści płynące z jego zastosowania w odniesieniu do modyfikatorów decyzji SMC, które można zastosować w przypadku napotkania wysokich wskaźników efektywności kosztowej. Z racji tego, że RYS jest lekiem sierocym, SMC zaakceptowało większą niepewność aspektów ekonomicznych. Dowody efektywności klinicznej pochodzą z dwóch kluczowych badań <i>FIREFISH</i> i <i>SUNFISH</i>. Możliwości leczenia SMA są ograniczone i mają na celu zwiększenie przeżywalności i poprawę funkcji motorycznych. RYS jest podawany w postaci roztworu doustnego, co jest zaletą dla chorych i lekarzy, ponieważ do podania dooponowego NUS wymagane są nakłucia lędźwiowe.

⁶ Szczegółowe kryteria refundacyjne zostały zawarte w dokumencie *PHARMAC 2023*

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Stanowi on zatem potencjalną alternatywę dla chorych z powikłaniami związanymi z SMA, dla których ta droga podania nie jest odpowiednia⁷. Dowody dla bezpieczeństwa stosowania RYS zostały omówione podczas spotkania chorych i klinicystów (PACE), gdzie rozważano wartość dodaną RYS, jako leku sierociego, w odniesieniu do terapii dostępnych w ramach NHS Scotland. Dzięki swojemu doświadczeniu uczestnicy PACE podkreślili m.in. korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem RYS, w tym zmniejszenie zmęczenia, poprawę zdolności połykania, siły głosu, snu, mobilności i funkcji motorycznych górnej części ciała. Poprawa ta może sprawić, że chorzy będą mniej zależni od rodziny i opiekunów np. w przypadku pomocy w codziennych aktywnościach.
PBAC 2021	Pozytywna warunkowa	Chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia – <u>populacja 1</u>	PBAC rekomenduje finansowanie rysdyplamu stosowanego w populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3a, będących w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia. Warunkiem rekomendacji jest zminimalizowanie kosztu rysdyplamu do poziomu kosztu nusinersenu. Ponadto, eksperci PBAC stwierdzili, że istnieje kliniczna potrzeba doustnego leczenia SMA, zwracając uwagę na ważny czynnik dla chorych i opiekunów, jakim jest mniej inwazyjna droga podania leku. Jak wskazano, zaletą RYS jest zmniejszenie obciążenia chorych związanego z leczeniem pod względem potencjalnego bólu, stresu lub powikłań związanych z procedurą podawania do kanałowego (nakłucie lędźwiowe), a także zminimalizowanie konieczności dojazdów chorych do specjalistycznych szpitali w celu podania leczenia.
	Negatywna	Chorzy na SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia – <u>populacja 2</u>	PBAC nie rekomenduje finansowania rysdyplamu w populacji chorych z SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. W rekomendacji stwierdzono, że dowody pochodzące z badań klinicznych wykazujących skuteczność rysdyplamu w populacji chorych z SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia nie są wystarczające, natomiast dowody zgromadzone dla populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. nie wskazały w sposób jednoznaczny na skuteczność rysdyplamu w zakresie opóźnienia lub zapobiegania progresji choroby. W związku z tym, porównanie opłacalności rysdyplamu z BSC nie było możliwe.
		Chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. – <u>populacja 3</u>	

⁷ Onasemnogen abeparawovek nie został w tym przypadku uznany komparator dla RYS u chorych z SMA typu 1, ponieważ wniosek firmy dotyczący rysdyplamu wpłynął w czasie 6 miesięcy od opublikowania zalecenia dla OA

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2021	Pozytywna warunkowo	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z klinicznym rozpoznaniem SMA 5q typu 1, 2 lub 3 lub z przedobjawowym SMA i z 1-4 kopiami genu <i>SMN2</i> .	NICE rekomenduje finansowanie RYS w ramach kontrolowanego dostępu do technologii medycznej, w ramach której brytyjski NHS oraz podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy opracowują umowę ograniczoną czasowo, która określa warunki, na jakich chorzy będą mogli korzystać z leczenia finansowanego przez NHS oraz sposób gromadzenia danych w celu wyeliminowania niepewności w danych klinicznych lub danych dotyczących efektywności kosztowej. Nadrzędna argumentacja ekspertów NICE dotyczyła następujących aspektów: - SMA jest rzadką chorobą genetyczną i istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na skuteczne leczenie, które może spowolnić postęp choroby; - dowody kliniczne wskazują, że RYS poprawia funkcje motoryczne w SMA typu 1 do 3. Istnieją pewne dowody sugerujące, że osoby z SMA typu 1, które otrzymują RYS, żyją dłużej. Istnieją również dowody sugerujące, że RYS może być skuteczny u osób z przedobjawowym SMA. Jest prawdopodobne, że RYS przynosi długoterminowe korzyści. - szacunki dotyczące efektywności kosztowej są wyższe niż te, które NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego RYS nie może być zalecany do rutynowego stosowania w ramach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Jednak ze względu na niezaspokojoną potrzebę medyczną na skuteczne leczenie SMA, RYS jest zalecany w ramach umowy o kontrolowanym dostępie, podczas gdy gromadzone w najbliższych latach dane pozwolą na wyeliminowanie istniejących niepewności.
CADTH 2021	Pozytywna warunkowo	Chorzy w wieku 2-7 miesięcy z udokumentowanym genetycznie występowaniem 2 lub 3 kopii genu <i>SMN2</i> lub chorzy niechodzący w wieku od 8 miesięcy do 25 lat z występowaniem 2 lub 3 kopii genu <i>SMN2</i> ⁸ .	Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH rekomenduje finansowanie RYS w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych tylko wtedy, gdy spełnione są określone warunki m.in. - opiekę nad chorym sprawuje specjalista z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu SMA; - RYS nie jest jednocześnie stosowany z NUS lub OA. - cena RYS zostanie obniżona. Po 12 miesiącach leczenia chorych należy poddać ocenia pod kątem występowania korzyści klinicznych z leczenia.

⁸ Populacja nie obejmuje chorych wymagających stałej inwazyjnej wentylacji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Uzasadnieniem decyzji ekspertów CADTH były następujące argumenty, pochodzące z badań klinicznych dla RYS: • jednym z kluczowych wyników badania <i>FIREFISH</i> był odsetek niemowląt, które po 12 miesiącach leczenia były w stanie siedzieć bez podparcia. Po 12 miesiącach 29,3% chorych otrzymujących RYS było w stanie siedzieć bez wsparcia w porównaniu z określonym dla 5% chorych progami dla naturalnego przebiegu choroby ($p < 0,0001$). U chorych biorących udział w badaniu, którzy otrzymywali RYS, wykazano także poprawę kluczowych parametrów motorycznych i rozwojowych w porównaniu z wcześniej określonymi progami sprawności. Ponadto 85,4% chorych, którzy otrzymali RYS nie wymagało stałej wentylacji w 12. miesiącu w porównaniu z wcześniej zdefiniowanym progiem wynoszącym 42% ($p < 0,0001$); • u chorych biorących udział w badaniu <i>SUNFISH</i>, którzy otrzymywali RYS, zaobserwowano poprawę funkcji motorycznych. Ogółem 38,3% chorych w grupie otrzymującej RYS uznano za odpowiadających na leczenie w skali MFM32 (zmiana o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości początkowych) w porównaniu z 23,7% w grupie PLC (OR = 2,35; 95% CI: 1,01; 5,44; $p = 0,0469$). U chorych otrzymujących RYS zaobserwowano również znaczącą poprawę mobilności kończyn górnych w porównaniu z PLC, co stwierdzono na podstawie zmiany wyniku RULM (średnia różnica = 1,59 punktu; 95% CI: 0,55; 2,62; $p = 0,0028$). Wskazano, iż cena RYS nie powinna być wyższa niż cena NUS z powodu niepewności co do względnej efektywności kosztowej u niemowląt. Równocześnie, podkreślono fakt istnienia niezaspokojonej potrzeby leczniczej w SMA. Pomimo tego, że w Kanadzie istnieją 2 inne zatwierdzone produkty lecznicze dla wnioskowanej jednostki chorobowej (Zolgensma® i Spinraza®), istnieje prawdopodobieństwo, że wiele chorych może nie odpowiadać na leczenie, a żadne leczenie nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń neurologicznych, które już wystąpiły w wyniku SMA.
G-BA 2021	Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 1	Biorąc pod uwagę brak przewagi RYS w leczeniu chorych w wieku ≥ 2 miesiące z SMA typu 1 w oparciu o dostępne dane, a jednocześnie spodziewaną przewagą podawania doustnego nad wstrzyknięciem dokanałowym oraz ciężkość choroby, istnieje wskazanie dodatkowej korzyści w porównaniu z NUS, jednakże jej zakres jest niewymierny ze względu na ograniczone dostępne dowody.
	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 2	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Na podstawie zidentyfikowanych badań nie jest możliwe skorygowane pośrednie porównanie RYS z NUS u chorych z SMA typu 2. Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			RYS, ciężkość choroby i oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z SMA typu 2.
	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 3, dla których podanie dokanałowe NUS jest rozwiązaniem opcjonalnym	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Biorąc pod uwagę dostępne dowody dotyczące korzyści medycznych wynikających ze stosowania RYS, ciężkość choroby oraz oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące aktualnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla obecnej subpopulacji chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z SMA typu 3.
	Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q typu 3, dla których podanie dokanałowe NUS nie jest rozwiązaniem opcjonalnym	Biorąc pod uwagę korzyści wykazane dla funkcji motorycznych kończyn górnych, istnieje wskazanie na dodatkową korzyść dla RYS w porównaniu z BSC w leczeniu chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z 5q SMA typu 3, dla których dokanałowe podanie NUS nie jest opcją, chociaż zakres tej korzyści jest niekwantyfikowalny ze względu na dużą niepewność w wykorzystanych danych z badania.
	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Przedobjawowi chorzy w wieku ≥ 2 miesięcy z SMA 5q i 1-3 kopiami genu <i>SMN2</i>	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną RYS, ciężkość choroby i oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla przedobjawowych chorych w wieku 2 miesięcy i starszych, u których występuje 1-3 kopie genu <i>SMN2</i> .
	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści	Przedobjawowi chorzy z rozpoznaniem SMA 5q w wieku ≥ 2 miesięcy i z 4 kopiami genu <i>SMN2</i>	Eksperti G-BA wskazali, że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla RYS nie została udowodniona. Biorąc pod uwagę dostępne dowody na korzyść medyczną RYS, ciężkość choroby i oświadczenia towarzystw naukowo-medycznych dotyczące obecnych realiów opieki, RYS może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla przedobjawowych chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z czterema kopiami genu <i>SMN2</i> .

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Evrysdi® w analizowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Evrysdi® rysdyplam w postaci tabletek powlekanych nie był do tej pory poddany ocenie agencji.

Zidentyfikowano 2 rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące rysdyplamu w leczeniu chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Rysdyplam (Evrysdi®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2024 [AOTMiT 2024]
Rysdyplam (Evrysdi®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2021 [AOTMiT 2021_a]

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

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

W czerwcu 2024 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania rysdyplamu we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”. Wnioskowana zmiana polegała na rozszerzeniu wskazania poprzez usunięcie ograniczenia wiekowego dla stosowania leku u chorych powyżej 2 miesiąca życia, umożliwieniu włączenia do leczenia RYS chorych uprzednio korzystających z terapii nusinersenem, u których: wystąpiły objawy niepożądane lub też, w opinii lekarza prowadzącego, zamiana wykazuje korzyść terapeutyczną. Obok produktu leczniczego Evrysdi® w ww. programie choroby, w zależności od spełnienia przez nich kryteriów kwalifikacji mogą być leczeni produktem leczniczym Spinraza® (nusinersen) albo Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek). W związku z powyższym Prezes AOTMiT uznał, że potrzeba zdrowotna chorych na rdzeniowy zanik mięśni jest obecnie zabezpieczona dostępnym i refundowanym leczeniem.

Warto jednak zwrócić uwagę, że na moment wydania rekomendacji rysdyplam nie był jeszcze dostępny w postaci tabletek powlekanych. Tym samym w rekomendacji nie poddano ocenie dodatkowych korzyści wynikających z dostępu do innej postaci farmaceutycznej leku.

Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rysdyplamu wydanych przez AOTMiT

Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rekomendacja Prezesa 2024	Pozytywna	Chorzy kwalifikujący się do Programu Lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” Grupa limitowa 1254.0	Rekomendacja Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam) w ramach Programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla chorego, w istniejącej grupie limitowej – 1254.0. Uzasadnienie rekomendacji Lek Evrysdi® (rysdyplam, RYS) był finansowany w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Wnioskowana zmiana polegała na rozszerzeniu wskazania poprzez: • usunięcie ograniczenia wiekowego powyżej 2 miesiąca życia; • umożliwienie włączenie do leczenia RYS chorych uprzednio korzystających z terapii nusinersenem u których: wystąpiły objawy niepożądane albo w opinii lekarza prowadzącego, zamiana wykazuje korzyść terapeutyczną. Obok produktu leczniczego Evrysdi® w ww. programie choroby w zależności od spełnienia przez nich kryteriów kwalifikacji mogą być leczeni produktem Spinraza® (nusinersen) albo produktem Zolgensma® (onasemnogen abeparawovek). W analizie klinicznej wykazano brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RYS i komparatorów. W związku z tym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na porównaniu pośrednim RYS vs NUS w populacji SMA typu 1, 2 i 3, a w populacji chorych przedobjawowych zestawieniu wyników dla RYS, NUS, OA. Przyjęte rozwiązanie stanowi główne ograniczenie analizy, ponieważ cechuje się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Dodatkowo w analizie ujęto przeglądy systematyczne (oraz badania RWE dla RYS). Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, iż wyniki dotyczące skuteczności dla populacji z SMA wcześniej leczonych zaprezentowano w oparciu o dwa badania RWE, które charakteryzowały się niewielką liczbą chorych oraz brakiem wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach PICOS. Analiza kliniczna obarczona jest także ograniczeniami związanymi z tym, że wyniki długoterminowe (48 miesięcy) dla części populacji i punktów końcowych nie są dostępne w publikacjach pełnotekstowych (tylko w postaci plakatów konferencyjnych). Niemniej należy zauważyć, że niedojrzałe dane naukowe wskazują na skuteczność RYS.

Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			W populacji chorych leczonych NUS, u których zmieniono terapię na RYS, raportowano po 6, jak i 12 mies. od zmiany leków nie gorszą od NUS skuteczność RYS (ang. <i>non-inferiority</i>) dla każdej z ocenianych skal, tj. CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS. Co więcej, preferowaną postacią podania leku jest stosowany doustnie RYS, w porównaniu do NUS podawanego poprzez nakłucie lędźwiowe. Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badań RWE wskazuje, że: - ciężkie zdarzenia niepożądane dla RYS raportowano u 7-9% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – u 0,9-1,3% chorych; - ciężkie zdarzenia niepożądane dla OA raportowano u 18,6% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – u 4,8%; w przypadku NUS nie zgłaszano ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
Rekomendacja Prezesa 2021	Pozytywna	Chorzy kwalifikujący się do Programu Lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” Populacja ograniczona zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości: Chorzy na SMA typu 1, 2 i 3 lub osoby przedobjawowe z obecnością do maksimum 3 kopii genu <i>SMN2</i>.	Rekomendacja: Objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi® we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem: - obniżenia rocznych kosztów rysdyplamu, do poziomu kosztów nusinersenu w rocznej terapii podtrzymującej; - ograniczenia populacji docelowej do chorych z SMA typu 1, 2 i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu <i>SMN2</i>; - wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika polegającego na zobowiązaniu wnioskodawcę do finansowania terapii wszystkich chorych włączonych do leczenia ponad liczbę chorych przedstawioną przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet; - zintegrowania proponowanego Programu lekowego z aktualnie finansowanym programem leczenia SMA nusinersenem. Uzasadnienie: Na moment wydania wniosku produkt leczniczy Evrysdi® nie był finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i>. W grupie chorych na SMA typu 2 i 3 wykazano istotną przewagę RYS nad BSC w zakresie kluczowych punktów końcowych: poprawa funkcji motorycznych w skali MFM32, zmiany wyniku w skali RULM oraz w skali SMAIS w ocenie opiekunów.

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

5. Komparator

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach którego finansowane są następujące leki: rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, nusinersen oraz onasemnogen abeparwovek.

Zgodnie z aktualnym brzmieniem wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego, Evrysdi® przeznaczony jest do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*.

Celem niniejszego wniosku jest wykazanie biorównoważności oraz potwierdzenie biodostępności produktu leczniczego Evrysdi® w postaci tabletek powlekanych względem produktu leczniczego Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. W związku z tym komparatorem dla wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej jest stanowiący aktualną praktykę kliniczną i będący refundowaną obecnie w Polsce opcją terapeutyczną rysdyplam w postaci proszku do przygotowania roztworu doustnego.

W przypadku wykazania biorównoważności obu postaci leku, w celu uzupełniającej oceny, przedstawione zostanie dodatkowo podsumowanie dowodów z istniejących opracowań wtórnych, w tym raportów HTA oraz badań pierwotnych oceniających rysdyplam w postaci

roztworu doustnego, również w zestawieniu z innymi terapiami refundowanymi w Polsce we wskazaniu SMA, tj. OA i NUS, które formalnie nie stanowią komparatora w niniejszej analizie.

W poniższym podrozdziale przedstawiono charakterystykę wybranego komparatora.

5.1. Rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego

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

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 12.
Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi®

Kod ATC¹⁰	Kod ATC: M09AX10 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
Działanie leku	Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu SMN1 w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka <i>SMN</i>. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka <i>SMN</i>. W badaniach klinicznych stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka <i>SMN</i> we krwi z ponad 2-krotną medianą zmiany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badanych postaciach SMA. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 24 miesiące).										
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Evrysdi® jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu <i>SMN2</i>.										
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® ustala się według wieku i masy ciała chorych. Produkt Evrysdi® jest przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. <u>Dawkowanie</u> Schemat dawkowania według wieku i masy ciała <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek* i masa ciała</th><th>Zalecana dzienna dawka</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 2 miesiące</td><td>0,15 mg/kg mc.</td></tr> <tr> <td>2 miesiące do < 2 lat</td><td>0,20 mg/kg mc.</td></tr> <tr> <td>≥ 2 lat (< 20 kg)</td><td>0,25 mg/kg mc.</td></tr> <tr> <td>≥ 2 lat (≥ 20 kg)</td><td>5 mg</td></tr> </tbody> </table> * na podstawie wieku skorygowanego w przypadku wcześniaków Proszek do sporządzania roztworu doustnego można podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny. Lekarz powinien przepisać odpowiednią postać farmaceutyczną produktu w zależności od wymaganej dawki i potrzeb choego, w tym jego zdolności do połykania. <u>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki</u> 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. Jeżeli dawka nie zostanie w pełni połknięta lub po przyjęciu dawki produktu Evrysdi® wystąpią wymioty, nie należy podawać kolejnej dawki w celu uzupełnienia niepełnej dawki. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym czasie. <u>Sposób podawania</u> Podanie doustne. Produkt Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny (np. farmaceutę) przed wydaniem choremu. 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. Chory powinien napić się wody po przyjęciu produktu Evrysdi®, aby upewnić się, że produkt leczniczy został połknięty w całości. Jeżeli chory nie jest w stanie przełykać i ma sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną <i>in situ</i>, produkt Evrysdi® może być podawany przez sondę. Sondę należy przepłukać wodą po podaniu produktu Evrysdi®. Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:	Wiek* i masa ciała	Zalecana dzienna dawka	< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.	2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.	≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.	≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg
Wiek* i masa ciała	Zalecana dzienna dawka										
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.										
2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.										
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.										
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg										

	Rozmiar strzykawki	Objętość dozownika	Dokładność podziałki strzykawki
	1 ml	0,3 ml do 1 ml	0,01 ml
	6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml
	12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml
W celu obliczenia objętości dawki należy uwzględnić dokładność podziałki strzykawki. Objętość należy zaokrąglić do najbliższej kreski podziałki na wybranej strzykawce doustnej.			
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Evrysdi® powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA. Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z chorym lub opiekunem sposób przygotowania zalecanej dobowej dawki leku, przed jej pierwszym podaniem.		
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<u>Wpływ na płodność, ciąża</u> W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód. Chorzy w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Produkt leczniczy Evrysdi® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Evrysdi® należy wykluczyć ciążę u pacjentek w wieku rozrodczym. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia. W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Evrysdi®. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Evrysdi® należy omówić strategię zachowania płodności z chorymi płci męskiej w wieku rozrodczym. <u>Substancje pomocnicze</u> Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą <u>Izomalt</u> Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera izomalt (2,97 mg na ml). Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu. <u>Sód</u> Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera 0,375 mg benzoesu sodu na ml. Benzoes sodu może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków.		
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Evrysdi® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥1/10) w przypadku chorych na SMA typu 1 należą: biegunka, wysypka (obejmująca zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową) oraz gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka). Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥1/10) w przypadku chorych na SMA typu 2 i 3 należą: biegunka, wysypka (obejmująca zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę		

	grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową), ból głowy, gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest obecnie objęty refundacją w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *ChPL Evrysdi®* oraz *Obwieszczenia MZ 2025*

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

- ocena biorównoważności 2 postaci rysdyplamu;
- czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji;
- ocena funkcji motorycznych;
- ocena zdolności samodzielnego jedzenia;
- ocena zdolności oddechowej;
- jakość życia;
- hospitalizacje;
- profil 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.

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

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

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

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 13.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja ¹¹	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii <i>SMN2</i>, wieku ≥ 2 lat i masie ciała ≥ 20 kg. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Komentarz 1: włączane będą badania obejmujące zdrowych ochotników jedynie w przypadku badań dotyczących oceny farmakokinetyki leku.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, m.in. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA Populacja pediatryczna < 2 lat i/lub masie ciała < 20 kg Badania na zwierzętach Badania <i>in vitro</i>
Interwencja	Rysdyplam – tabletki powlekane Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® tabletki powlekane u pacjentów w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg. Podanie doustne.	Nie zgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Rysdyplam – proszek do sporządzania roztworu doustnego¹² Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® tabletki powlekane u pacjentów w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg. Podanie doustne. Brak w przypadku badań jednoramiennych.	Nie zgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:	Nie zgodne z założeniami.

¹¹ Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

¹² Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest wprowadzenie do wykazu leków refundowanych nowej postaci farmaceutycznej rysdyplamu, tj. tabletek powlekanych. W związku z tym, w niniejszym raporcie HTA w ramach przeglądu systematycznego włączane będą dowody prezentujące porównanie dwóch postaci leku, tj. tabletek powlekanych (interwencja badana) i roztworu doustnego (komparator). Strategia przeszukania zostanie skonstruowana w taki sposób, by uwzględnić wszystkie dostępne dowody dla rysdyplamu (niezależnie od postaci farmaceutycznej). W przypadku wykazania biorównoważności, w celu uzupełniającej oceny leku, przedstawione zostanie dodatkowo podsumowanie dowodów z istniejących opracowań wtórnych, w tym raportów HTA oraz badań pierwotnych oceniających rysdyplam w postaci roztworu doustnego, również w zestawieniu z innymi terapiami refundowanymi w Polsce we wskazaniu SMA, tj. OA i NUS, które formalnie nie stanowią komparatora w niniejszej analizie.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- ocena biorównoważności 2 postaci rysdyplamu; - czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji; - ocena funkcji motorycznych; - ocena zdolności samodzielnego jedzenia; - ocena zdolności oddechowej; - jakość życia; - hospitalizacje; - profil bezpieczeństwa.	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne. Opracowania pogładowe. Opisy przypadków. Komentarze i listy edytorskie.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena biorównoważności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu)	
	Badania eksperymentalne, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej oraz badania obserwacyjne, w których udział brało co najmniej 20 chorych z populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne	
	Komentarz 1: w przypadku badań dotyczących oceny biorównoważności do analizy włączano materiały konferencyjne. W przypadku pozostałych badań włączano wyłącznie te dostępne w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Niezgodna z założonymi.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa rysdyplamu.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

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

Tabela 14.

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

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

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja typów SMA.....	15
Tabela 2. Rozróżnienie typów SMA – przebieg i manifestacja choroby	26
Tabela 3. Osiąganie kamieni milowych a liczba kopi genu <i>SMN2</i>	30
Tabela 4. Skale pomiarowe w SMA.....	33
Tabela 5. Charakterystyka uczestników Programu lekowego B.102.FM oraz wykazu TLI na rok 2023	36
Tabela 6. Opis konsensusu ekspertów dotyczącego leczenia chorych na SMA.....	40
Tabela 7. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej ze środków publicznych w Polsce	44
Tabela 8. Przegląd leków stosowanych w Polsce w leczeniu SMA – Program lekowy B.102.FM.....	46
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi®	53
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji Rysdyplam (Evrysdi®)	59
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rysdyplamu wydanych przez AOTMiT	68
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi®	72
Tabela 13. Schemat PICOS	79
Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat genów <i>SMN1</i> i <i>SMN2</i> odpowiedzialnych za produkcję białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych	17
Rysunek 2. Schemat dziedziczenia SMA w przypadku, gdy obydwie rodziców są nosicielami mutacji <i>SMN1</i>	18
Rysunek 3. Schemat diagnostyki molekularnej w kierunku SMA	22

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ando 2020	Ando S., Suzuki S., Okubo S. i in., Discovery of a CNS penetrant small molecule SMN2 splicing modulator with improved tolerability for spinal muscular atrophy, Scientific Reports 2020, 10
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Prezesa Agencji w zakresie merytorycznej zasadności wprowadzenia zmiany zapisów treści Programu lekowego B.102 Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni poprzez umożliwienie podania leku Spinraza® (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe, Warszawa 2019
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 8/2021 z dnia 8 lutego 2021 r. o projekcie Programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, który uwzględnia zmianę dotyczącą panelu badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), Warszawa 2021
AOTMiT 2024	Rekomendacja nr 52/2024 z dnia 7 czerwca 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Evrysdi (rysdyplam) we wskazaniu określonym w programie lekowym: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
Arnold 2015	Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T., Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era, Muscle Nerve. 2015, 51(2):157-67
Arnold 2018	Arnold E.S., Fischbeck K.H., Spinal muscular atrophy, Handb Clin Neurol. 2018, 148:591-601
Bieleninik 2016	Bieleninik Ł., Koss J., Bidzan M., Rozwój psychoruchowy jedynaków i bliźniąt przedwcześnie urodzonych, Polskie Forum Psychologiczne 2016, tom XXI / numer 2: 272-289
Bodzioch 2022	Bodzioch M. Czy liczba kopii genu SMN2 pozwala dokładnie prognozować typ kliniczny SMA? Medycyna Praktyczna, 2022, https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/sma/eksperci/310298, czy-liczba-kopii-genu-smn2-pozwala-dokladnie-prognozowac-typ-kliniczny-sma (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Boutin 2010	Boutin S., Monteilhet V., Veron P. i in., Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors, Hum Gene Ther. 2010, 21(6): 704-12
Burakevych 2017	Burakevych N., Mckinlay C.J., Alsweiler J.M. i in., Bayley-III motor scale and neurological examination at 2 years do not predict motor skills at 4.5 years, Dev Med Child Neurol. 2017, 59(2):216-223
Callan 2018_ab	Callan A., Nallagangula T.K., Jawla S., Risson, V., PSY27 - SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, BURDEN AND UNMET NEEDS, Value in Health 2018, 21
Chand 2021	Chand D., Mohr F., McMillan H. i in., Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy, J Hepatol. 2021, 74(3):560-566
ChPL Evrysdi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
ChPL Spinraza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Zolgensma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Coratti 2023	Coratti G., Ricci M., Capasso A. i in. <i>Prevalence of Spinal Muscular Atrophy in the Era of Disease-Modifying Therapies: An Italian Nationwide Survey</i> . <i>Neurology</i> . 2023;100(11):522-528
Dakhoul 2017	Dakhoul S.A., Very severe spinal muscular atrophy (Type 0), <i>Avicenna J Med</i> . 2017, 7(1): 32–33 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5255980/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Day 2022	Day J., Howell K., Place A. i in., <i>Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy</i> , <i>BMC Pediatr</i> . 2022, 22(1):632
De Vivo 2019	De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, i in., NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. <i>Neuromuscul Disord</i> . 29(11):842-856, 2019
EMA 2016	European Medicines Agency, Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting, 2016
EMA 2021	European Medicines Agency, First oral treatment for spinal muscular atrophy (SMA) recommended for approval https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval (data dostępu: 17.07.2025 r.)
EMA 2023	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, summary of opinion on Evrysdi®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-evrysdi_en.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
EPAR 2025	European Medicines Agency Evrysdi®. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/evrysdi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Engelborghs 2017	Engelborghs S., Niemantsverdriet E., Struyfs H. i in., <i>Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases</i> , <i>Alzheimers Dement</i> 2017, 8: 111-126
Farrar 2013	Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. i in., <i>Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy</i> , <i>J Pediatr</i> . 2013, 162(1):155-9
Farrar 2023	Farrar M.A., Kiernan M.C., Kariyawasam D.S., <i>Presymptomatic spinal muscular atrophy: a cautionary approach to the proposed new terminology</i> , <i>Brain</i> 2023, 146(9):e65-e66
Fernandez 2009	Fernandez E.F., Watterberg K.L. <i>Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant</i> , <i>J Perinatol</i> . 2009, 29 Suppl 2:S44-9
Finkel 2016	Finkel R.S., <i>Natural History of SMA and Impact of Standards of Care on Survival and Motor Function</i> , EMA SMA Workshop 2016
Finkel 2018	Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., i in. <i>Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics</i> . <i>Neuromuscul Disord</i> . 2018 Mar;28(3):197-207
Finkel 2022	Finkel R.S., Benatar M., <i>Pre-symptomatic spinal muscular atrophy: a proposed nosology</i> , <i>Brain</i> 2022, 145(7): 2247-2249
Finkel 2022a	Finkel R.S., Farrar M.A., Vlodavets D. i in. <i>RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA</i> , 2022, poster
Finkel 2024	Finkel R.S., Farrar M.A., Servais L. i in. <i>RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA)</i> , 2024, poster
Fundacja SMA	Fundacja SMA, https://www.fsma.pl/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Gierlak-Wójcicka 2018	Gierlak-Wójcicka Z., Burlewicz M., Potulska-Chromik A., Kostera-Pruszczyk A., Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), 2018, 27(54):11-17
Glascock 2020	Glascock J., Sampson J., Connolly A.M. i in., 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(2):97-100
Gonet 2020	Gonet K., Marzęda K., Chrościńska-Krawczyk M., Hiper optymizm czy cudowna terapia? O skuteczności nusinersenu i co dotychczas o nim wiemy [w: Postępy w diagnostyce medycznej pod red. Bednarski J.], Lublin 2020
Govoni 2018	Govoni A., Gagliardi D., Comi G.P., Corti S., Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy, Mol Neurobiol. 2018, 55(8): 6307-6318
Gulani 2021	Gulani A., Weiler T., Genetics, Autosomal Recessive. [Updated 2020 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Gumułka 2023	Gumułka A. <i>Badania przesiewowe noworodków na SMA - ile przypadków w Polsce?</i> https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowe-noworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Hahn 2022	Hahn A., Günther R., Ludolph A. i in., Risdiplam Compassionate Use Program Group. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany, Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1):276. Erratum in: Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1):387
HAS 2025	EVRYSDI® (risdiplam) - Amyotrophie spinale (SMA) Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 21 mai 2025 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3606847/fr/evrysdi-risdiplam-amyotrophie-spinale-sma#ancreDocAss (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated July 2023). Cochrane, 2023. https://training.cochrane.org/handbook/current . (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Islander 2013	Islander G., Anesthesia and spinal muscle atrophy. Paediatr Anaesth. 2013, 23(9): 804-16
Jędrzejowska 2017	Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A., Rdzeniowy zanik mięśni – nowe terapie, nowe wyzwania, Neurologia Dziecięca 2017, vol. 25/2016, nr 51, s: 11-17
Jędrzejowska 2020	Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A., Spinal muscular atrophy - new therapies, new challenges, Neurol Neurochir Pol. 2020, 54(1): 8-13
Jędrzejowska 2020_a	Jędrzejowska M., Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy, Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease 2020, 10:39-47
Jędrzejowska 2022	Jędrzejowska M., Gos M., Ołtarzewski M., Rdzeniowy zanik mięśni w erze leczenia i badań przesiewowych noworodków, MP 2022, https://www.mp.pl/genetyka/wytyczne/289037,rdzeniowy-zanik-miesni-w-erze-leczenia-i-badan-przesiewowych-noworodkow (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Jędrzejowska 2023	Jędrzejowska M. <i>Leczenie pacjentów z SMA mających 4 lub więcej kopii genu SMN2</i> , Medycyna Praktyczna, 2023, https://www.mp.pl/genetyka/eksperci/327614,leczenie-pacjentow-z-sma-majacych-4-lub-wiecej-kopii-genu-smn2 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Kaczyńska 2023	Kaczyńska K. <i>Czy kolejne 10-lecie przyniesie tak istotne zmiany w leczeniu SMA jak minione lata? – relacja z konferencji</i> , Fundacja SMA, 2023, https://www.fsma.pl/2023/12/czy-kolejne-10-lecie-przyniesie-tak-istotne-zmiany-w-leczeniu-sma-jak-minione-lata-relacja-z-konferencji/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Keinath 2021	Keinath M.C., Prior D.E., Prior T.W., Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance, Appl Clin Genet. 2021, 25;14:11-25

Referencja	Opis bibliograficzny
Kichula 2021	Kichula E.A., Proud C.M., Farrar M.A. i in., Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy, Muscle Nerve. 2021, 64(4): 413-427
Kirschner 2020	Kirschner J., Butoianu N., Goemans N. i in., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28:38-43
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Konferencja 2023	Długofalowe doświadczenia w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w Polsce: od rejestru po terapie, Centrum Prawa PAP, sierpień 2023 https://www.pap.pl/mediaroom/dlugofalowe-doswiadczenia-w-leczeniu-pacjentow-z-rdzeniowym-zanikiem-miesni-w-polsce-od (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Kostera-Pruszczyk 2021	Kostera-Pruszczyk A., Napiórkowski Ł., Szymańska K. i in., Spinal muscular atrophy: epidemiology and health burden in children - a Polish national healthcare database perspective before introduction of SMA-specific treatment, Neurol Neurochir Pol. 2021, 55(5):479-484
Kułaga 2020	Kułaga A., Banaszkiewicz K., Rzadkie choroby neuronu ruchowego (inne niż stwardnienie zanikowe boczne), Neurologia po dyplomie 2020, nr 2 https://podyplomie.pl/neurologia/34097,rzadkie-choroby-neuronu-ruchowego-inne-niz-stwardnienie-zanikowe-boczne?page=3 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Kwon 2022	Kwon J., Arya K., Kuntz N. i in., US Expanded Access Program Working Group. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy, Ann Clin Transl Neurol. 2022, 9(6):810-818
Liss 2010	Liss J., Bruszczyńska A., Łukaszuk K., Diagnostyka preimplantacyjna w zapobieganiu chorobom o podłożu genetycznym--diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni (SMA--spinal muscular atrophy), Ginekol Pol. 2010, 81(12):918-21
Lo 2020_ab	Lo S.H., Paracha N., Ali S. i in., Estimating disutilities in spinal muscular atrophy using a stated preference survey: a UK general public study, Value Health 2020, ;23 (Suppl 1)
Lopez-Lopez 2020	Lopez-Lopez D., Loucera C., Carmona R. i in., SMN1 copy-number and sequence variant analysis from next-generation sequencing data, Hum Mutat. 2020, 41(12):2073-2077
Lorson 2010	Lorson C.L., Rindt H., Shababi M., Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies, Hum Mol Genet. 2010, 19(R1):R111-8
Lunn 2008	Lunn M.R., Wang C.H., Spinal muscular atrophy, Lancet 2008, 371(9630):2120-33
Łusakowska 2023	Łusakowska A., Wójcik A., Frączek A. i in., A Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience, Orphanet J Rare Dis. 2023, 18(1):230
Łusakowska 2022	Łusakowska A. <i>Leczenie SMA całkowicie odменя życie pacjentów i ich rodzin</i> , Medical Press, 2022, https://medicalpress.pl/system/pacjent/leczenie-sma-calkowicie-odmieniacie-pacjentow-i-ich-rodzin_KzRDddaRJ4/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Macheta 2015	Macheta A., Chocholska S., Podhorecka M., Metody genetyczne w diagnostyce hematologicznej, Postepy Hig Med Dosw (online) 2015; 69: 475-487
Majchrzak-Celińska 2020	Majchrzak-Celińska A., Warych A., Szoszkiewicz M., Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne, Farmacja Polska 2020, 79 (1):10-17
Mazurkiewicz-Beldzińska 2019	Mazurkiewicz-Beldzińska M., Kiedy liczy się czas – o znaczeniu szybkości działania w neurologii dziecięcej, Gazeta AMG 2019, nr 1
Mercuri 2018	Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., i in. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115.

Referencja	Opis bibliograficzny
Messina 2020	Messina S., Sframeli M., New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges, Journal of clinical medicine 2020, 9(7):2222
Michelson 2018	Michelson D., Ciafaloni E., Ashwal S. i in., Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 2018, 91(20): 923-933
Monnette 2021	Monnette A., Chen E., Hong D. i in., Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment, Orphanet J Rare Dis. 2021, 16(1): 36
MZ 2017	Ministerstwo Zdrowia, Choroby rzadkie, https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie (data dostępu: 17.07.2025 r.)
MZ 2022	Minister Zdrowia, Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata - 2019-2026, Podstawa prawna: art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm), Warszawa 2022
Nance 2020	Nance J.R., Spinal Muscular Atrophy. Continuum (Minneapolis Minn) 2020; 26(5):1348-1368
NFZ 2025	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu: 17.07.2025 r.)
NHS 2020	Overview: Spinal Muscular Atrophy https://www.nhs.uk/conditions/spinal-muscular-atrophy-sma/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Nicod 2019	Nicod E., Annemans L., Bucsics A. i in., HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. Health Policy 2019; 123:140–151
Nikodem 2021	Nikodem D., Cłapa T., Narożna D., Technologia HRM-PCR w diagnostyce medycznej, Postępy Biochemii 2021, 67 (1): 59-63
Obwieszczenie MZ 2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 roku
Pane 2018	Pane M., Palermo C., Messina S. i in., Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function, Neuromuscul Disord. 2018, 28(7): 582-585
Polski Rejestr SMA 2021	Lusakowska A., Jedrzejowska M., Kaminska A. i in., Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy, Orphanet J Rare Dis. 2021, 16(1): 150
Powell 2024	Powell J. C., Meiling J. B., Cartwright M. S. i in., A case series evaluating patient perceptions after switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy. Muscle & Nerve 2024, 69 (2), 179-184
Prior 2011	Prior T.W., Nagan N., Sugarman E.A. i in., Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing, Genet Med. 2011, 13(7): 686-94
Program Badań Prenatalnych	Program Badań Prenatalnych https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/program-badan-prenatalnych (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Program lekowy B.102.FM	Program lekowy B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”
Roche 2025	Introducing new Evrysdi® tablets https://www.evrysdi.com/taking-evrysdi/sma-treatment-tablet.html (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Qian 2015	Qian Y., McGraw S., Henne J. i in., Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study, BMC Neurol. 2015, 15: 217

Referencja	Opis bibliograficzny
Raport 2022	Kotulska-Jóźwiak K., Kostera-Pruszczyk A., Mazurkiewicz-Beldzińska M. i in. „Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Leczenie SMA w Polsce. Nowa jakość pacjentów i opiekunów” – RAPORT, Modern Healthcare Institute 2022, 1-43
RPBP 2022	Przedłużenie Rządowego Programu badań przesiewowych w Polsce na lata 2023-2026, https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sansone 2019	Sansone V.A., Albamonte E., Salmin F. i in., Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care, Neurol Sci. 2019, 40(2): 327-332
Singh 2018	Singh A., Dalal P., Singh J., Tripathi P., Type 0 Spinal Muscular Atrophy in rare association with congenital Contracture and generalized osteopenia, Iran J Child Neurol. 2018 Winter; 12(1):105-108.
SMA Foundation 2020	SMA Foundation, About SMA : Overview https://smafoundation.org/about-sma/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Sprawozdanie NFZ II pół. 2024	Uchwała Nr 6/2025/IV z dnia 10 kwietnia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r., https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Staunton 2021_poster	Staunton H., Chen Y.F., Holt T., Validation of the SMA Independence Scale Upper Limb Module in individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA using Cure SMA 2020 survey data, Muscular Dystrophy Association Virtual Conference, 2021
Staunton 2019	Staunton H., Trundell D., Measuring the SMA experience, 2019, https://www.gene.com/stories/measuring-the-sma-experience (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Steiner 2019	Steiner L., Diesner S.C., Voith P., Risk of infection in the first year of life in preterm children: An Austrian observational study, PLoS ONE 2019, 14(12): e0224766
Stelmach 2022	Stelmach M., Już wszystkie noworodki urodzone w Polsce są badane w kierunku SMA, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2022, https://www.termedia.pl/neurologia/Juz-wszystkie-noworodki-urodzone-w-Polsce-sa-badane-w-kierunku-SMA,46405.html (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Stelmach 2023	Stelmach M., Eksperti: W Polsce mamy modelowy program leczenia SMA, konferencja „Długofalowe doświadczenia w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w Polsce: od rejestru po terapie” 2023, https://www.termedia.pl/neurologia/Eksperti-W-Polsce-mamy-modelowy-program-leczenia-SMA,52830.html (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Stolte 2018	Stolte B., Totzeck A., Kizina K. i in., Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy, Ther Adv Neurol Disord. 2018, 11: 1756286418803246
Strauss 2022	Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. i in., Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial, Nat Med. 2022, 28(7): 1390-1397
Strączyńska 2016	Strączyńska A., Weber-Rajek M., Radziwińska A., Strojek K., Znaczenie diagnostyczne klasyfikacji rozwojowych we wczesnym rozpoznaniu mózgowego porażenia dziecięcego, Journal of Education, Health and Sport 2016, 6(1): 207-218
Sulek 2019	Sulek A., Zaremba J., Badania genetyczne w neurologii, Neurologia 2019, Tom 1:312-316

Referencja	Opis bibliograficzny
Sutherland 2023	Sutherland CS., Schneider S., Aponte Ribero V. <i>Observational study of the natural history of Types 1–3 spinal muscular atrophy (SMA): An exploration of genotype</i> , Presented at the 15th Congress of the European Paediatric Neurology Society (EPNS), Prague, Czech Republic, 20–24 June 2023
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Szczerba 2018	Szczerba A., Śliwa A., Żarowski M., Jankowska A., Molekularne podłoże i terapia rdzeniowego zaniku mięśni, Child Neurology 2018, 27(55):39-46
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Verhaart 2017	Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. i in., Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review, Orphanet J Rare Dis. 2017, 4;12(1):124
Wadman 2019	Wadman R.I., van der Pol W., Bosboom W.M.J. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy type I, Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD006281
Wadman 2020	Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III, Cochrane Database Syst Rev. 2020, 1(1):CD006282
Włodarczyk 2019	Włodarczyk A., Gajewska E., Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, Child Neurology 2019, 28(56):23-26
Yao 2021	Yao M., Ma Y., Qian R. i in., Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study, Orphanet J Rare Dis 2021, 16:7
Yao 2023	Yao T.C., Chang S.M., Wu C.S., i in., Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study, BMJ 2023
Yeo 2022	Yeo C., Simmons Z., De Vivo D., Darras B., Ethical Perspectives on Treatment Options with Spinal Muscular Atrophy Patients, Ann Neurol. 2022, 91(3):305-316
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2021_a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 145/2021 z dnia 29 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Evrysdi® (rysdyplam) we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”, Warszawa 2021
AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group, risdiplam (Evrysdi®), https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/risdiplam-evrysdi/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Risdiplam https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661%20Evrysdi%20Recommendation%20Final.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
G-BA 2021	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_TrG_EN.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
G-BA 2022	Requirement of Routine Practice Data Collection and Evaluations, Risdiplam, https://www.g-ba.de/downloads/151-1599-3/2022-07-21_Current-version_Risdiplam_2021-AbD-004_Forderung_EN.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
G-BA 2024	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_TrG_EN.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
HAS 2022	Haute Autorité de Santé, Risdiplam, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/evrysdi_080921_summary_ct19266.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Kirschner 2020	Kirschner J., Butoianu N., Goemans N. i in., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28:38-43
Kirschner 2024	Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, i in. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2024 Jul;51:73-78.
NICE 2021	Risdiplam for treating spinal muscular atrophy https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
NICE 2023	Risdiplam for treating spinal muscular atrophy, https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes march 2021, PBAC MEETING, 2021
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Risdiplam, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/risdiplam-psd-03-2023.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
PHARMAC 2023	PHARMAC, Te Pataka Whaioranga, Risdiplam, https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/make-an-application/special-access-medicines/risdiplam (data dostępu: 17.07.2025 r.)
RET-AME 2022	Pitarch Castellano I., Cabrera-Serrano M., Calvo Medina R. i in. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AMEconsensus).Neurologia. 2022; 37:216—228.
Schroth 2025	Schroth M.K., Deans J., Bharucha Goebel D.X. i in., Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices Recommendations for Treatment Considerations. Neurology: Clinical Practice, 2025; 15:e200374
SMC 2022	The Scottish Medicines Consortium (SMC), Risdiplam, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6976/risdiplam-evrysdi-final-jan-2022-amended-040722-for-website.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
ZIN 2022	Zorginstituut Nederland, ACP-advies over risdiplam (Evrysdi®) bij 5q SMA, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-risdiplam-evrysdi-bij-sma (data dostępu: 17.07.2025 r.)
ZIN 2023	Zorginstituut Nederland, Advies - Uitbreiding vergoedingsvoorwaarden risdiplam (Evrysdi®), https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/23/advies-uitbreiding-vergoedingsvoorwaarden-risdiplam-evrysdi (data dostępu: 17.07.2025 r.)