

WARSZAWA 2021

Czas to motoneuron

Wyzwania systemowe i rekomendacje w opiece nad pacjentami z SMA w Polsce

Raport został opracowany przez:

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa
ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków

www.hta.pl

Realizacja i opieka merytoryczna:
Dr n. med. Magdalena Władysiuk, CEESTAHC Polska, HTA Consulting

Recenzja naukowa:
Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk

Patronat naukowy:
Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej

Patronat honorowy:
Fundacja SMA, Federacja Pacjentów Polskich, ORPHAN

Partner publikacji:
Novartis Poland

2021

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW 4
ZESPÓŁ EKSPERTÓW 5
W SMA „CZAS TO MOTONEURON” 8
SŁOWO WSTĘPNE 14
CEL I ZAKRES RAPORTU 18
RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI - WPROWADZENIE 19
2.1. Rdzeniowy zanik mięśni – SMA 19
2.2. Przyczyny SMA 19
2.3. Model dziedziczenia 21
2.4. Klasyfikacja SMA 21
2.5. Objawy i rokowanie pacjentów w zależności od wieku i typu SMA 23
2.6. Epidemiologia SMA w Polsce 30
2.7. Jakość życia pacjentów z SMA i ich opiekunów 32
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne rodzin 34
WYZWANIA DLA PACJENTÓW Z SMA W POLSKIM SYSTEMIE OPIEKI ZDROWOTNEJ 40
3.1. SMA a priorytety zdrowotne w Polsce 40
3.2. Diagnostyka SMA w Polsce 41
3.3. Badania przesiewowe w SMA 44
3.4. Dostęp do opieki specjalistycznej w Polsce 46
3.5. Dostęp do leków modyfikujących przebieg choroby w SMA 58
3.6. Dostęp do innowacyjnych leków w chorobach rzadkich w Polsce 70
3.7. Podsumowanie dostępu do farmakoterapii 75
3.8. Obciążenie ekonomiczne SMA w Polsce 78
REKOMENDACJE 83
Diagnostyka SMA 84
Dostęp do leków 86
Koordynacja opieki 88
BIBLIOGRAFIA 90

Indeks skrótów

AIFA	Włoska Agencja Leków *(Agenzia Italiana del Farmaco)*
AiIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA *(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*
EMA	Europejska Agencja Leków *(European Medicines Agency)*
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej *(European Society for Medical Oncology)*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków *(Food and Drug Administration)*
HAS	Francuska agencja HTA *(Haute Autorité de Santé)*
HTA	Ocena technologii medycznych *(Health Technology Assessment)*
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*
IQWIG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia *(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)*
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
MCDA	Wielokryterialna Analiza Decyzyjna *(Multiple-criteria decision analysis)*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA *(National Institute for Health and Clinical Excellence)*
PBAC	Australijska agencja HTA *(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)*
PEG	Przezskórna endoskopowa gastrostomia
PL	Program lekowy
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
QALY	Lata życia skorygowane jakością *(Quality-Adjusted Life Years)*
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni *(Spinal muscular atrophy)*
SMC	Szkocka agencja HTA *(Scottish Medicine Consortium)*
SMN	Białko warunkujące przeżycie neuronów ruchowych *(Survival motor neuron)*
SMN1/2	Geny kodujące białko warunkujące przeżycie neuronów ruchowych
SMPT	System monitorowania programów lekowych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia *(World Health Organization)*
ZIN	Holenderska agencja HTA *(Zorginstituut Nederland)*

Zespół ekspertów



dr hab. n. med.

Magdalena Chrościńska-Krawczyk

Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.



dr n. med

Jakub Gierczyński

doktor nauk medycznych i absolwent MBA z certyfikatami London School of Economics i Stockholm Business School. Założyciel firmy Doradztwo i ekspertyzy (Health and Disease Management Institute) oraz European Health Network.



dr hab. n. med.

Maria Jędrzejowska

Zakład Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik--Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie. Od początku pracy zawodowej związana z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN Specjalizacja: Neurolog, Genetyk Kliniczny.



prof. dr hab. n. med.

Katarzyna Kotulska-Jóźwiak,

kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie. Specjalizacja: Neurolog dziecięcy; przewodnicząca zespołu koordynacyjnego w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni.



prof. dr hab. n. med.

Anna Kostera-Pruszczyk

specjalista w dziedzinie pediatrii, neurologii i neurologii dziecięcej, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, która należy do Europejskiej Sieci Referencyjnej dla Chorób Nerwowo-Mięśniowej EURO NMD. Wiceprzewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.



prof. dr hab. n. med.

Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska

kierownik Kliniki Neurologii Rozwojowej w Uniwersyteckim Centrum Klicznym w Gdańsk; przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.



Kacper Ruciński

członek Rady Strategicznej Fundacji SMA.



prof. dr hab. n. med.

Agnieszka Słowik

konsultant krajowy w dziedzinie w neurologii.



dr n. med.

Magdalena Władysiuk

absolwentka Akademii Medycznej w Lublinie oraz Ekonomii i MBA na Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie. Wiceprezes firmy HTA Consulting.



prof. dr hab. med.

Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Rekomendacje

Diagnostyka SMA



1 Rekomendowane jest, po decyzji o wdrożeniu w Polsce programu powszechnego przesiewu noworodków w kierunku SMA, wypracowanie procedur pozwalających na jak najszybsze wdrożenie terapii modyfikującej przebieg SMA u przedobjawowych dzieci wymagających takiej terapii.



2 „Czas to motoneuron" – pacjenci z objawami wskazującymi na SMA powinni mieć w trybie pilnym wykonane diagnostyczne badanie genetyczne, w tym przypadku jest to badanie genetyczne w kierunku delecji/mutacji genu *SMN1* z równoczasową oceną liczby kopii genu *SMN2*.



3 Jeśli diagnoza SMA zostanie potwierdzona, dla każdego pacjenta powinien zostać opracowany indywidualny plan opieki, uwzględniający leczenie modyfikujące przebieg choroby. Zespół lekarski powinien również ustalić, jak szybko pacjent z SMA powinien zostać skierowany do leczenia modyfikującego przebieg choroby. Od początku choroby zakres informacji przekazywanych pacjentom i ich rodzinom/opiekunom powinien być możliwie najpełniejszy.

Dostęp do leków



4 Należy dążyć do poprawy dostępności wszystkich zarejestrowanych leków. Wybór leku powinien pozostać w gestii lekarza prowadzącego lub – w razie wątpliwości – zespołu lekarskiego, z uwzględnieniem preferencji pacjenta lub jego rodziców/opiekunów.



5 Wprowadzanie nowych leków do programu lekowego wymaga zmodyfikowania tego programu m. in. zgodnie z zapisami odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, dostosowania monitorowania do nowo wprowadzanych terapii.
W przypadku wprowadzania nowych leków konieczne będzie przystosowanie organizacji świadczeń zarówno do ich monitorowania, jak i do finansowania, w zależności od zastosowanego typu leczenia.



6 Wskazane jest stworzenie odrębnych kryteriów oceny stanu funkcjonalnego dla pacjentów przedobjawowych oraz kontynuowanie prac nad rozwojem rejestrów, umożliwiających ocenę skuteczności leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Koordynacja opieki

7

Opieka nad chorymi na SMA wymaga współpracy interdyscyplinarnego zespołu uwzględniającego zarówno lekarzy specjalistów, jak i rodzinnych, którzy biorą udział w prowadzeniu leczenia objawowego i chorób współistniejących. Skoordynowane leczenie chorych na SMA powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach, powoływanych w oparciu o zapotrzebowanie demograficzne. Ośrodki dla dzieci i dorosłych powinny być łączone w sieci i ściśle ze sobą współpracować.

8

Wskazane jest stworzenie odpowiednich ram finansowania opieki koordynowanej, pozwalających na zapewnienie jednoczesnej dostępności zespołu wielospecjalistycznego z doświadczeniem w leczeniu chorych na SMA. Rekomenduje się ponadto poprawę dostępu do rehabilitacji pacjentów, w tym rehabilitacji w warunkach domowych.

9

Wskazana jest poprawa koordynacji opieki medycznej z opieką społeczną. Potrzebami, które powinny zostać jak najszybciej zaspokojona, jest stworzenie opieki wytchnieniowej dla opiekunów osób z niepełnosprawnością na terenie całego kraju oraz zapewnienie usług asystenckich.



W SMA „Czas to motoneuron”

Problem zdrowotny



Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *Spinal muscular atrophy*) jest przewlekłą postępującą chorobą układu nerwowego o podłożu genetycznym, prowadzącą do stopniowego nieodwracalnego uszkodzenia neuronów ruchowych, a w konsekwencji – do niedowładu i zaniku mięśni szkieletowych.

- Białko SMN odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie neuronów ruchowych, a jego niedobór, spowodowany delecją lub inną mutacją genu *SMN1*, jest bezpośrednią przyczyną SMA. Białko to jest produkowane także przez gen *SMN2*.
- Liczba kopii genu *SMN2* jest głównym modyfikatorem fenotypu SMA. U większości chorych występują trzy kopie genu *SMN2* (59%).
- Rocznie w Polsce rodzi się około 50 dzieci, u których w pewnym momencie życia rozwinie się SMA.
- Dane dotyczące liczby kopii genu *SMN2* oraz typu SMA u pacjentów nowo zdiagnozowanych, w szczególności bezobjawowych, nie są dostępne, ze względu na brak badań przesiewowych w kierunku SMA. Na podstawie danych zagranicznych oraz krajowego wskaźnika zapadalności można szacować, że wśród nowych zachorowań dominują przypadki z dwoma kopiami genu *SMN2* (Calucho 2018 [1], Jędrzejowska 2010 [2]).
- Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) należy do chorób rzadkich, wymagających kontynuowania zmian systemowych w celu poprawy jakości opieki i odpowiedzi na potrzeby pacjentów.
- SMA, jako przewlekła choroba rzadka, należy do priorytetów zdrowotnych w Polsce, w zakresie:
  - poprawy jakości i skuteczności opieki okołoporodowej oraz opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3,
  - zwiększenia koordynacji opieki nad pacjentami starszymi, z niepełnosprawnością.

Rokowanie pacjentów



Rokowanie pacjentów z SMA jest zależne od: liczby kopii genu *SMN2*, dotychczasowego przebiegu choroby, dostępności leczenia modyfikującego przebieg choroby oraz jego jakości i opieki wielospecjalistycznej. Im wyższa liczba kopii genu *SMN2*, tym łagodniejszy przebieg choroby.

- W przypadku braku dostępu do terapii modyfikującej przebieg choroby, rokowanie pacjentów z najcięższymi postaciami choroby jest bardzo niekorzystne i prowadzi do przedwczesnego zgonu.
- U pacjentów z przewlekłym przebiegiem choroby rokowanie odnośnie do przeżycia jest dobre, jednak u części pacjentów występuje znaczna niepełnosprawność.
- W Polsce większość chorych (59%) ma trzy kopie genu *SMN2* (wg stanu na luty 2019, Łusakowska 2019 [3]).
- Najcięższy fenotyp SMA, czasem określany jako typ 0, charakteryzuje się obecnością tylko 1 kopii genu *SMN2*) i objawia się już w życiu płodowym, prowadzi do obumarcia płodu lub zgonu w niedługim czasie po urodzeniu.
- Obecnie pacjentów z SMA można także podzielić ze względu na ich aktualny stan funkcjonalny na: leżących, siedzących oraz chodzących, co ma szczególne znaczenie przy dostosowaniu rodzaju i metod opieki nad chorym. Najważniejszymi czynnikami, determinującymi przebieg choroby, są liczba kopii genu *SMN2*, wiek i stan funkcjonalny.
- SMA typu 1 jest drugim najcięższym typem SMA. Najczęściej u tych pacjentów występują 1–3 kopie genu *SMN2*, przy czym dominują 2 kopie genu *SMN2*. Pacjenci z SMA typu 1 mają skróconą średnią długość życia do około 2 lat (bez leczenia modyfikującego przebieg choroby), podczas gdy u pacjentów z typem 2 i najczęściej 3 kopiami genu *SMN2* czas przeżycia jest krótszy niż w populacji ogólnej.
- Długość życia pacjentów z SMA typu 3 (3–4 kopie genu *SMN2*) nie różni się od tej w populacji ogólnej, lecz choroba może prowadzić do znacznej niepełnosprawności.
- Najłagodniejszy przebieg zazwyczaj dotyczy pacjentów z typem 4 (≥4 kopie genu *SMN2*), objawiającym się najczęściej dopiero w okresie dorosłości, i charakteryzującym się normalną długością życia z różnym stopniem niepełnosprawności w wieku dorosłym. Jest to najrzadsza postać SMA.

Obciążenie pacjenta i rodziny

SMA, ze względu na swój postępujący charakter, prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów i ich rodzin, powodując zarówno nadmierne obciążenie psychiczne, jak i ekonomiczne.



- Kluczowy dla pacjentów jest czas – zarówno w odniesieniu do postawienia diagnozy, jak i możliwie najszybszego wdrożenia leczenia modyfikującego przebieg choroby.
- Brak leczenia modyfikującego przebieg choroby, w połączeniu z jej przewlekłym i postępującym charakterem, pogłębiają niepełnosprawność oraz powodują trudności w wykonywaniu podstawowych czynności związanych z codziennym funkcjonowaniem, co prowadzi do pogorszenia jakości życia pacjentów, a także ich opiekunów, szczególnie ze względu na konieczność stałej pomocy chorym.
- Oczekiwania i potrzeby pacjentów z SMA dotyczą przede wszystkim poprawy rokowania i jakości życia, ponieważ – ze względu na swój postępujący charakter – choroba ta prowadzi do ciężkiej niepełnosprawności, a u części pacjentów – wczesnej śmierci.
- Osoby chore na SMA wymagają długofalowej, wielospecjalistycznej, wymagającej częstych wizyt lekarskich oraz hospitalizacji i organizacji, opieki w domu.
- Pacjenci z cięższym przebiegiem wymagają wentylacji wspomaganej oraz żywienia dojelitowego (częściowo refundowanego w programach NFZ).
- Większość pacjentów wymaga skomplikowanego leczenia ortopedycznego, w tym zwłaszcza ortezowania oraz chirurgicznej korekty skoliozy.
- Na obniżoną jakość życia chorych na SMA i ich opiekunów ma też wpływ brak odpowiedniego systemu dofinansowania urządzeń rehabilitacyjnych, sprzętu umożliwiającego chorym mobilność, takiego jak np. wózki elektryczne, pojazdy dostosowane oraz dostosowanie lokali mieszkalnych.
- Obciążenie ekonomiczne pacjentów z SMA i ich rodzin związane jest z bezpośrednimi wydatkami na opiekę medyczną. Konieczność ciągłej opieki nad chorym ma bezpośredni wpływ na absencję zawodową.
- Pośrednie koszty to opieka sprawowana przez członków rodziny nad pacjentem z SMA (tzw. opieka nieformalna), konieczność dostosowania mieszkań i środków transportu czy rezygnacja z pracy przez jednego z członków rodziny lub wyjazd za granicę w celu farmakoterapii.
- Epidemia SARS-CoV-2 spowodowała ograniczenie dostępu do opieki zdrowotnej dla osób z chorobami rzadkimi, w tym z SMA.

Diagnostyka w kierunku SMA



SMA jest chorobą, którą można diagnozować przed wystąpieniem pierwszych objawów, a nieleczony od urodzenia prowadzi do nieodwracalnej destrukcji motoneuronów. Obecnie w wielu krajach na świecie priorytetem jest szybka diagnostyka w kierunku SMA, czyli wprowadzenie badań przesiewowych wśród noworodków.

- Dane zagraniczne wskazują, że opóźnienie w rozpoznaniu wynosi 3,6 miesiąca – w przypadku SMA typu 1, 14,3 miesiąca – w przypadku typu 2 i 43,6 miesiąca – w przypadku typu 3 (Lin 2015 [4]).
- W Polsce obserwuje się opóźnienie w postawieniu diagnozy SMA, co jest spowodowane brakiem ustrukturyzowanej diagnostyki w kierunku tej choroby. Wskazywanymi przyczynami opóźnień są często: wizyty pacjentów u wielu lekarzy specjalistów, zanim zostanie potwierdzona trafność rozpoznania, oraz kolejki i ogólna niewystarczająca świadomość SMA oraz chorób rzadkich wśród samych lekarzy, a także rozpoznawanie choroby w okresie objawowym, a nie poprzez dostępną strategię badań przesiewowych noworodków.
- Ograniczeniem jest także niska liczba specjalistów – zarówno wśród genetyków, jak i neurologów dziecięcych.
- Wspólne stanowisko europejskich ekspertów z 2020 roku wskazuje, że optymalny czas od postawienia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby nie powinien przekraczać 14 dni.

Badanie przesiewowe w kierunku SMA



Aktualnie trwają prace nad rozpoczęciem wdrażania badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA na świecie. W Polsce planowane jest rozpoczęcie wdrażania programu od 2021 roku, w celu objęcia programem wszystkich noworodków w 2022 roku.

- Systematyczny przegląd badań naukowych, przeprowadzony przez IQWIG w Niemczech, wykazał dodatnią wartość predykcyjną (PPV – proporcja prawdziwie dodatnich wyników wśród wszystkich wyników dodatnich), czyli ocenę precyzji badań przesiewowych na poziomie 90%–100% (IQWIG 2020 [5]).
- Krajowe programy przesiewowe zostały zatwierdzone w Holandii, od 2021 roku zostaną uruchomione w Niemczech, a od 2022 roku na terenie całej Belgii. W trakcie akceptacji są programy w Austrii, Danii, Norwegii, Szwecji i Szwajcarii.
- Programy pilotażowe (w tym regionalne) toczą się w: Francji, Hiszpanii, Włoszech, a także poza Europą (Australia, Tajwan, Kanada, Japonia, Katar) i w najbliższym czasie zostaną rozpoczęte w Wielkiej Brytanii.
- Projekt *Europejski Sojusz na rzecz Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni* wspiera działania zmierzające do wprowadzenia badań przesiewowych SMA do 2025 roku w całej Europie.

Dostęp do leczenia



Przez długi okres pacjenci z SMA mieli dostęp wyłącznie do leczenia objawowego. Przełomem w terapii SMA okazało się wprowadzenie na rynek leków modyfikujących przebieg choroby.

- Na świecie zostały zarejestrowane 3 leki modyfikujące przebieg choroby, tj. nusinersen, onasemnogen abeparwowek (innowacyjna terapia genowa) oraz risdiplam.
- Skuteczność leków została potwierdzona w badaniach klinicznych zarówno w populacji objawowej, jak i przedobjawowej (z wyjątkiem risdiplamu dla którego badanie jest w trakcie rekrutacji), lecz nadal toczą się prace nad ich oceną długofalową.
- Najważniejszymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć odpowiedź na leczenie u objawowych pacjentów są: wiek w momencie wystąpienia objawów, okres trwania choroby oraz stan funkcji motorycznych w chwili rozpoczęcia terapii.
- W Polsce ze środków publicznych finansowane jest wyłącznie leczenie nusinersenem, które zostało wdrożone w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2019 roku, wraz z elementami opieki wielospecjalistycznej.
- W latach 2019–2020 do terapii nusinersenem zakwalifikowano około 750 chorych (a 730 rozpoczęło już leczenie), co oznacza, że leczenie otrzymało już ponad 2/3 wszystkich chorych, głównie objawowych.
- Około 100 chorych otrzymuje risdiplam w ramach badań klinicznych lub programu wczesnego dostępu, prowadzonego przez producenta.
- W przypadku braku dostępu do terapii modyfikującej przebieg choroby istnieją ograniczone możliwości leczenia pacjentów z SMA, a leczenie jest wtedy wyłącznie objawowe i wspomagające, wielodyscyplinarne (neurologia, pulmonologia, gastrologia, chirurgia ortopedyczna, fizjoterapia oraz wsparcie żywieniowe i wentylacyjne).
- Przełomowa terapia nusinersenem wymaga zasobów oraz regularnego, wielokrotnego podawania leku metodą punkcji lędźwiowej. W przypadku chorych ze znaczną skoliozą jej stosowanie jest bardzo utrudnione.
- Opieka nad pacjentem z SMA wiąże się ze znacznym obciążeniem systemu opieki zdrowotnej, a najważniejsze świadczenia aktualnie dotyczą realizacji programu lekowego.

Ocena innowacyjności leków w Polsce



Szansą na dostęp do innowacyjnych terapii (technologii medycznych) dla pacjentów z chorobami rzadkimi jest stworzenie **Funduszu Medycznego**.

- Zarówno indywidualne terapie dla pacjentów ze specjalnymi potrzebami, jak i regularna refundacja dla innowacyjnych leków w chorobach rzadkich mają być odpowiedzią na oczekiwania dotyczące szybkiego dostępu i finansowania nowych leków, **w tym dla pacjentów z SMA**.
- Obecnie ocenie może podlegać terapia onasemnogenem abeparwowek, podawana wyłącznie jeden raz w życiu, możliwa do stosowania u pacjentów przedobjawowych oraz objawowych z SMA.
- Włoska Agencja Leków – AIFA – wydała zgodę na refundację terapii genowej onasemnogenem abeparwowek w leczeniu pacjentów z przedobjawowym SMA z maksymalnie 2 kopiami genu *SMN2* oraz pacjentów z SMA typu 1 o masie ciała do 13,5 kg, jako terapii innowacyjnej we Włoszech.
- W chwili obecnej terapia onasemnogenem abeparwowek refundowana jest także w Anglii, Austrii, Czechach, Holandii (w ramach wczesnego dostępu), Francji (w ramach wczesnego dostępu), Niemczech (*free pricing*), Słowacji, Szkocji oraz Szwajcarii (w ramach wczesnego dostępu).

Opieka koordynowana



Wprowadzona wraz z programem lekowym szeroka dostępność opieki koordynowanej nad pacjentem z SMA na terenie całego kraju jest znaczącym krokiem naprzód, jednak wymaga ona dalszego udoskonalania, także w zakresie jej powiązania z opieką społeczną.

- SMA dotyka różnych obszarów zdrowia pacjentów, dlatego bardzo istotne jest, by opieka nad chorymi była prowadzona w sposób skoordynowany i wielospecjalistyczny, w zależności od przebiegu choroby i potrzeb pacjentów.
- Do obszarów opieki specjalistycznej pacjentów z SMA należą: opieka neurologiczna, pulmonologiczna, gastroenterologiczna i dietetyczna, ortopedyczna i rehabilitacyjna, a także paliatywna.
- W opiece nad pacjentem z SMA kluczowe znaczenie mają zespoły wielospecjalistyczne, którzy ustalają diagnozę, rozpoczynają zarówno leczenie objawowe, jak i modyfikujące przebieg choroby, oraz regularnie kontrolują pacjenta. Ponadto, aby zapewnić całościowe podejście do leczenia, należy również pamiętać o konsultacjach psychologicznych i psychospołecznych, a także świadczeniach fizjoterapeutycznych.
- W ostatnich latach obserwuje się wzrost dostępu do świadczeń specjalistycznych dla pacjentów z SMA. Koordynacja działań w opiece medycznej nad pacjentami w Polsce powinna być systematycznie oceniana pod kątem rzeczywistej dostępności dla pacjentów, wraz z określeniem niezbędnych wskaźników dotyczących jakości procesu (np. czasu do wydania wyniku badania genetycznego, czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia). Konieczne jest wypracowanie rozwiązań współpracy lekarza POZ ze specjalistami, a także opieki drugiego szczebla (np. szpital powiatowy).

Słowo wstępne

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest rzadką uwarunkowaną genetycznie chorobą obwodowego układu nerwowego. SMA jest chorobą ciężką, postępującą, do niedawna dla bardzo wielu dzieci śmiertelną już pierwszych latach życia. Od kilku lat dzięki przełomom dokonującym się w medycynie SMA można leczyć farmakologicznie, zmieniając na lepsze sprawność i los dotkniętych nią chorych w pełnym spektrum wiekowym, od najmłodszych dzieci po ludzi dorosłych.

W ostatnich dwóch latach dzięki niezwykle ważnym decyzjom podjętym przez Ministerstwo Zdrowia Polska stała się jednym z liderów leczenia SMA. Leczymy farmakologicznie ponad 70% chorych z SMA w pełnym przekroju wiekowym. W tym roku dołączamy do grona krajów, które włączyły SMA do programu powszechnych badań przesiewowych noworodków. Dzięki tej przełomowej decyzji rodzące się w Polsce dzieci z SMA uzyskają szansę na leczenie w okresie przed wystąpieniem objawów choroby, w tym najwcześniejszym okresie, gdy farmakoterapia jest najbardziej skuteczna.

Dziś stoją przed nami kolejne ważne wyzwania. Rejestracja nowych leków to potencjalna możliwość indywidualizacji terapii, konieczność prowadzenia rejestrów oceniających skuteczność leczenia. To także wezwanie do dalszej poprawy dostępu do opieki wielodyscyplinarnej i stworzenie modelu opieki koordynowanej, dla której opracowania ważnym partnerem stać się mogą ośrodki prowadzące już dziś leczenie w programie NFZ. Niecierpliwie oczekujemy na Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, który powinien przyczynić się do równouprawnienia chorych na choroby rzadkie w dostępie do świadczeń zdrowotnych, zgodnie z ich potrzebami.

W Raporcie, który powstał we współpracy z Fundacją SMA, lekarzami leczącymi chorych na co dzień, specjalistami systemowymi, bardzo ważna jest data powstania. Pokazuje dzisiejszy stan i zadania, które stawiamy sobie w najbliższej przyszłości. Kiedy rozpoczynały się prace nad Raportem było znacznie więcej niewiadomych. Dziś cieszy nas już decyzja o włączeniu SMA do programu badań przesiewowych, przed kilkoma tygodniami skierowany został do konsultacji społecznych Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich.

Wszystko co wydarzyło się dotychczas było możliwe dzięki współpracy całego środowiska SMA: pacjentów, ich rodzin, lekarzy różnych specjalności, fizjoterapeutów i wielu ludzi dobrej woli, którzy wspierają słuszne

dążenia do poprawy sytuacji chorych. Praca w tym gronie jest dla mnie wielkim zaszczytem, przyjemnością i wyzwaniem. Pamiętajmy, że „czas to motoneuron" i że dla wszystkich chorych z SMA ten czas szczególnie się liczy.

Prof. dr hab. med.

Anna Kostera-Pruszczyk



Słowo wstępne

„Dziecko ma przed sobą najwyżej dwa lata życia. Kochajcie je mocno, zanim odejdzie."

Przez dziesięciolecia takie słowa z ust lekarzy zwykle oznaczały jedno: rdzeniowy zanik mięśni, czyli SMA. Określana jako największy genetycznie uwarunkowany zabójca niemowląt i małych dzieci, choroba nieubłaganie zabijała – i w wielu częściach świata nadal zabija – tysiące dzieci, młodzieży i dorosłych każdego roku.

Genetyczny mechanizm rdzeniowego zaniku mięśni poznano dopiero w 1997 roku. Rozpoczyna się wówczas wyścig z czasem. Przez kolejne dwie dekady amerykańskie, a później europejskie organizacje założone i prowadzone przez rodziców dzieci z SMA zbierają i przekazują na badania nad lekiem ponad 200 milionów dolarów. Powstają nowe odkrycia, nowe patenty. Dzięki tym wysiłkom pod koniec 2016 roku następuje przełom: do chorych trafia pierwszy skuteczny lek do leczenia SMA.

Rdzeniowy zanik mięśni przestaje być groźnym zabójcą.

Kolejny przełom następuje w 2019 roku, gdy możliwe staje się coś dotychczas niewyobrażalnego: leczenie i zapobieganie rdzeniowemu zanikowi mięśni za pomocą tylko jednej dawki leku. Dzięki współpracy naukowców i organizacji pacjentów opracowana zostaje bowiem terapia genowa w SMA.

Również w Polsce życie tysiąca chorych dzieci, nastolatków i dorosłych żyjących z SMA ulega dużym zmianom. W 2013 roku powstaje Fundacja SMA, ogólnopolska organizacja zrzeszająca chorych i ich najbliższych, integrując rodziny, popularyzując wiedzę na temat choroby i przybliżając nowe możliwości terapetyczne. Szpitale rozpoczynają szeroko zakrojone badania kliniczne nad nowymi lekami. W roku 2019, dzięki współpracy wielu środowisk, w rekordowym czasie wprowadzony w Polsce zostaje ambitny program leczenia SMA. Podnosi się jakość opieki medycznej. Rdzeniowy zanik mięśni przebija się do świadomości społecznej. Od roku 2021 Polska, jako jeden z pierwszych krajów Europy, wprowadza badania przesiewowe w kierunku SMA u wszystkich noworodków.

Dziś jesteśmy w przededniu kolejnych zmian, których dalekosiężnym celem jest całkowite pokonanie SMA w naszym kraju. Niniejszy raport, powstały w wyniku współpracy ekspertów z wielu dziedzin, szczegółowo analizuje obecną sytuację dotyczącą rdzeniowego zaniku mięśni w Polsce i stara się nakreślić główne kierunki, w których muszą iść zmiany.

Zapraszając do uważnej lektury wszystkich, których interesuje tematyka SMA, zacytuję dewizę Fundacji SMA: *Razem pokonamy rdzeniowy zanik mięśni.*

Kacper Ruciński

Współzałożyciel Fundacji SMA

Członek Zarządu SMA Europe



1 Cel i zakres raportu

Celem tego opracowania jest wskazanie najważniejszych wyzwań systemowych w opiece medycznej, jakie obecnie stoją przed chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) w Polsce.

SMA jest chorobą o przewlekłym postępującym charakterze, prowadzącą do niepełnosprawności lub przedwczesnego zgonu. Do niedawna SMA była chorobą nieuleczalną. Sytuacja chorych w Polsce uległa poprawie po refundacji pierwszej technologii lekowej i będzie się zmieniała wraz z pojawieniem się nowych terapii oraz wdrażaniem opieki koordynowanej. Zachodzące zmiany prowadzą od leczenia objawowego po możliwość modyfikacji przebiegu choroby i poprawę funkcjonowania pacjentów i ich rodzin. Pojawienie się kolejnych skutecznych opcji terapeutycznych stwarza nowe możliwości dla pacjentów z SMA, a decydentów stawia przed nowymi wyzwaniami w odpowiedzi na potrzeby medyczne pacjentów.

Raport jest skierowany przede wszystkim do polskich decydentów, lecz także do wszystkich osób zainteresowanych tematyką chorób rzadkich i zmianami zachodzącymi w tym obszarze w Polsce. Dzięki lekturze tego dokumentu będzie można zapoznać się z aktualną sytuacją pacjentów z SMA oraz poznać nowe wyzwania dotyczące dalszej poprawy jakości opieki w zakresie diagnostyki, leczenia wielospecjalistycznego oraz dostępu do nowych opcji terapeutycznych.

Raport składa się z trzech głównych rozdziałów:

1. We wprowadzeniu opisano jednostkę chorobową, jej klasyfikację, przebieg oraz rokowanie, w zależności od wieku i typu choroby. Opisano tu także najnowsze dane epidemiologiczne, kwestie związane z jakością życia oraz obciążeniem ekonomicznym spowodowanym przez SMA.
2. W kolejnym rozdziale przedstawiono wyzwania stojące przed pacjentami z SMA w polskim systemie opieki zdrowotnej. Pokazano aktualne miejsce SMA w dokumentach definiujących priorytety zdrowotne w Polsce, od legislacji europejskiej, poprzez dokumenty rządowe, poświęcone chorobom rzadkim i polityce lekowej, do ustawy o Funduszu Medycznym. Diagnostyka, w tym badania przesiewowe w kierunku SMA, jest jednym z krytycznych procesów pozwalających pacjentom na wczesne rozpoczęcie leczenia. W rozdziale przedstawiono ponadto najważniejsze aspekty związane ze skutecznością i bezpieczeństwem zarejestrowanych technologii lekowych, jak również aktualne obciążenie ekonomiczne płatnika w Polsce. Omówiono tu także zakres opieki medycznej nad pacjentem z SMA, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w zakresie kompleksowości świadczeń.
3. Ostatni rozdział poświęcony jest rekomendacjom wynikającym zarówno z treści dokumentu, jak i z dyskusji ze środowiskiem pacjentów i ekspertów klinicznych.

Rdzeniowy zanik mięśni 2

WPROWADZENIE



2.1. Rdzeniowy zanik mięśni – SMA

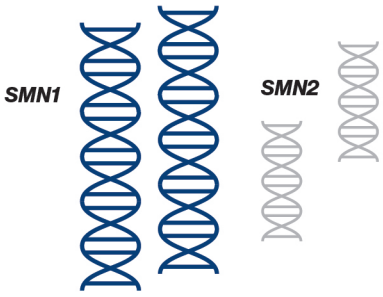
Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) to rzadka choroba układu nerwowego o podłożu genetycznym, charakteryzująca się postępującym przebiegiem. Prowadzi ona do nieodwracalnych uszkodzeń wyspecjalizowanych komórek nerwowych, nazywanych neuronami ruchowymi, których zadaniem jest przekazywanie impulsów nerwowych z ośrodkowego układu nerwowego do mięśni. Wskutek uszkodzenia neuronów ruchowych dochodzi do osłabienia oraz zaniku mięśni zaangażowanych w takie procesy, jak poruszanie się, oddychanie czy połykanie, a w konsekwencji – do zgonu [6–8].

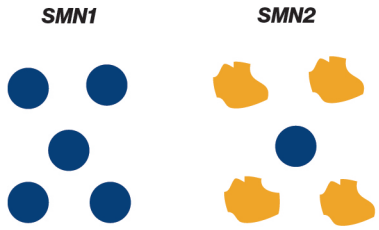
Za prawidłowe funkcjonowanie neuronów ruchowych odpowiada m. in. białko SMN (ang. *survival motor neuron*), a jego niedobór jest bezpośrednią przyczyną SMA. W wyniku zmian genetycznych komórki nie syntetyzują wystarczającej ilości białka SMN, co jest przyczyną stopniowego osłabienia neuronów ruchowych – i ostatecznie – ich obumierania. Niestety, uszkodzenie neuronów jest zjawiskiem trwałym i nieodwracalnym.

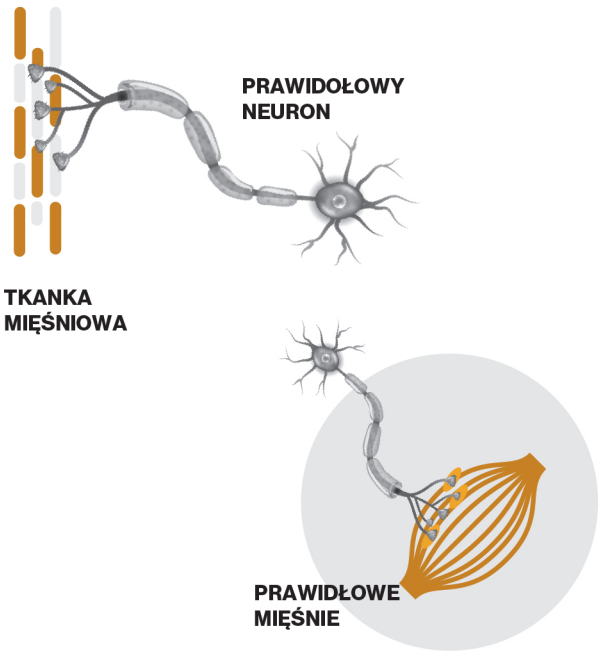
2.2. Przyczyny SMA

Dwa geny *SMN1* oraz *SMN2*, zlokalizowane na chromosomie 5, wykazują wysoką homologię i różnią się między sobą jedynie kilkoma nukleotydami. W warunkach fizjologicznych za biosyntezę większości białka SMN odpowiedzialny jest gen *SMN1*, natomiast niewielka część białka SMN (5–10%) powstaje w procesie translacji mRNA syntetyzowanego podczas transkrypcji genu *SMN2*. Pomimo

Pacjent bez SMA





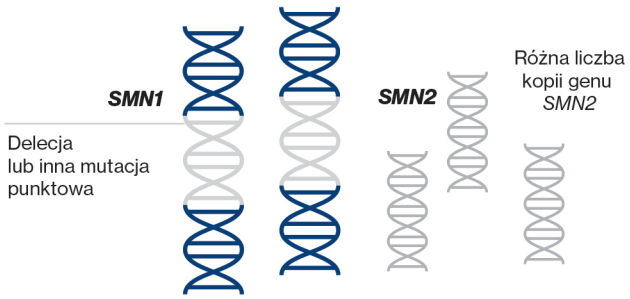


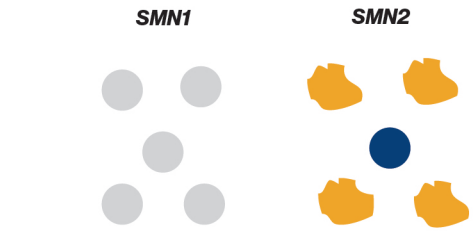
Pacjent bez SMA

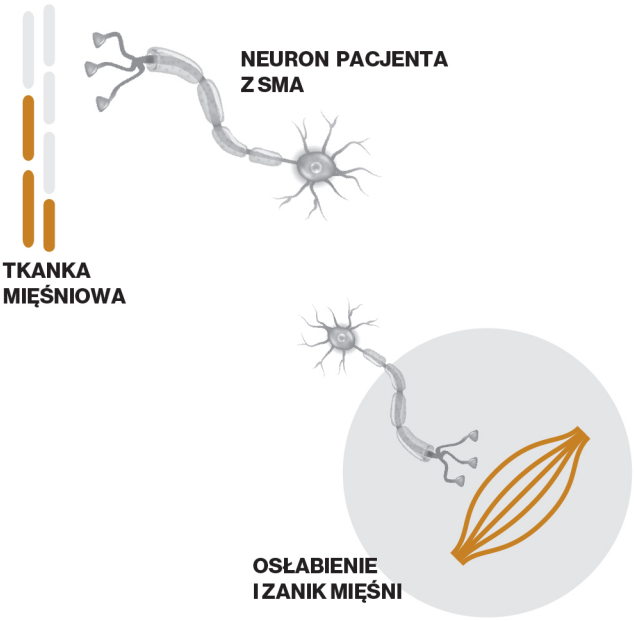
PRAWIDŁOWA SPRAWNOŚĆ RUCHOWA I WYDOLNOŚĆ ODDECHOWA



Pacjent z SMA

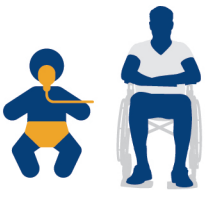






Pacjent z SMA

POSTĘPUJĄCA NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ RUCHOWA I NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA



RYSUNEK 1.
GENETYCZNE PODŁOŻE SMA ORAZ JEGO WPŁYW NA SYNTEZĘ BIAŁKA SMN

że z genu *SMN2* syntetyzowanych jest kilka izoform splicingowych[1] białka SMN, w większości jest to białko niefunkcjonalne, mniej stabilne i ulegające szybkiej degradacji. Jedynie około 5–20% białka kodowanego przez gen *SMN2* stanowi białko funkcjonalne [6–10].

Wśród osób dotkniętych SMA obserwowana jest homozygotyczna delecja (utrata) genu *SMN1* lub funkcja genu jest zaburzona z powodu mutacji punktowej współwystępującej z heterozygotyczną delecją genu *SMN1*. Homozygotyczną delecję stwierdza się u około 95–98% pacjentów, natomiast mutacje punktowe genu *SMN1* występują z mniejszą częstotliwością (około 2–4% chorych). W sytuacji, gdy obecność mutacji genetycznej dotyczy wyłącznie jednej kopii genu *SMN1*, nie dochodzi do rozwoju choroby, a osoba z taką mutacją określana jest mianem nosiciela. Gdy jednak mutacja obejmuje obie kopie genu *SMN1*, nie może on prawidłowo spełniać swojej roli. W wyniku tych zmian genetycznych komórki nie syntetyzują wystarczającej ilości białka SMN, co w konsekwencji powoduje trwałe i nieodwracalne obumieranie neuronów ruchowych [6–9, 11, 12].

Synteza białka SMN u osób z SMA może zachodzić w wyniku ekspresji genu *SMN2*, jednak oparta na nim translacja nie rekompensuje dostatecznie braku funkcjonalnego genu *SMN1*, a jedynie w niewielkim stopniu przyczynia się do zmniejszenia objawów choroby. U osób z łagodnynm fenotypem SMA brakujące kopie genu *SMN1* mogą zostać zastąpione przeciętnie 3–5 kopiami genu *SMN2*. Nie opisano dotychczas sytuacji, w której u chorego stwierdzono by jednocześnie homozygotyczne delecje w genach *SMN1* oraz *SMN2*, co może wskazywać na letalny charakter tego typu zmian genetycznych [6, 8, 12].

2.3. Model dziedziczenia

Choroby genetycznie uwarunkowane są skutkiem uszkodzenia genów zlokalizowanych w chromosomach, które potomstwo dziedziczy od obojga rodziców. Zmiany genetyczne dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, do których należy SMA, objawiają się w sytuacji, gdy dziecko dziedziczy dwie nieprawidłowe wersje genu – po jednym allelu – zarówno od ojca, jak i matki. Otrzymanie wyłącznie jednej nieprawidłowej wersji genu nie powoduje wystąpienia objawów choroby, jednak wiąże się z uzyskaniem statusu nosiciela, co oznacza, że gen ten może zostać przekazany kolejnemu pokoleniu. Zgodnie z modelem dziedziczenia recesywnego prawdopodobieństwo urodzenia się dziecka z SMA, w sytuacji gdy oboje z rodziców są nosicielami nieprawidłowej wersji genu *SMN1*, wynosi 25% [6, 13].

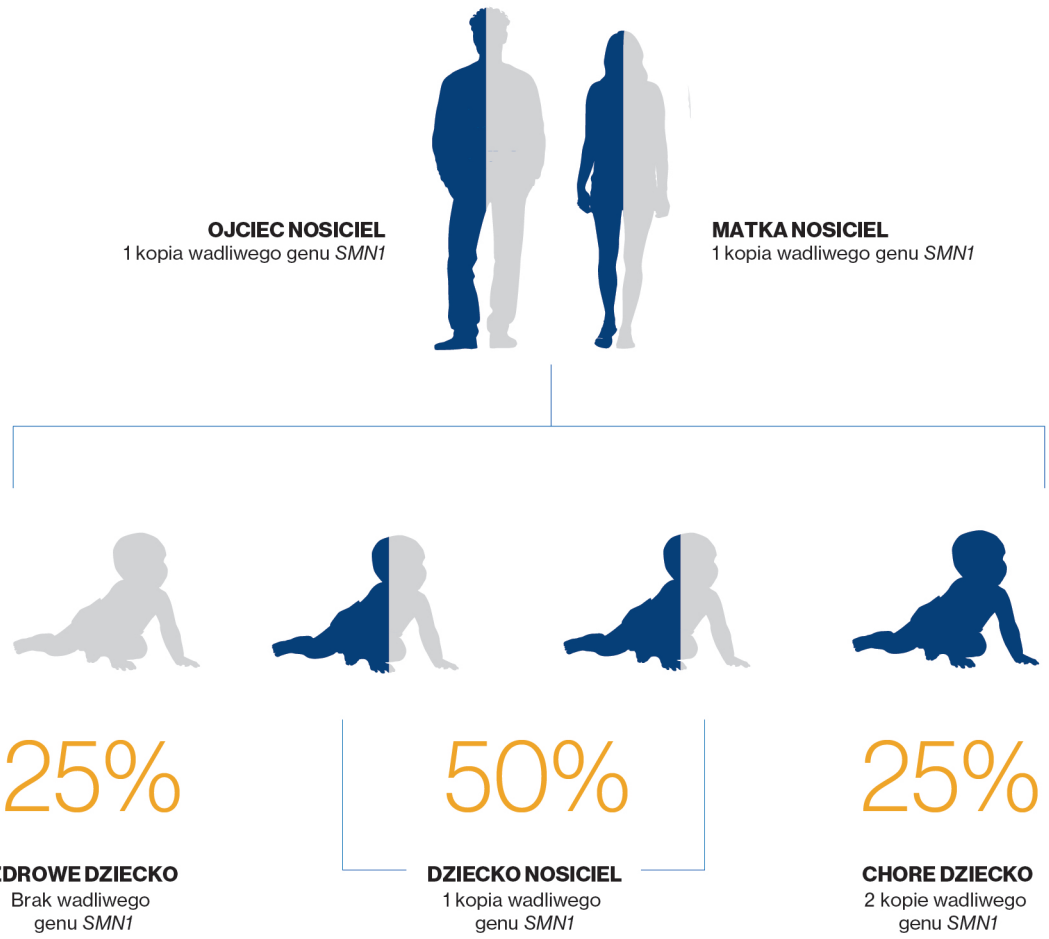
2.4. Klasyfikacja SMA

Rdzeniowy zanik mięśni charakteryzuje się szerokim spektrum objawów i różnym stopniem nasilenia. Zachorowanie w niemowlęctwie (około 60–70% przypadków) prawie zawsze wiąże się z ostrym przebiegiem, związanym z niemal całkowitą utratą siły mięśniowej i pogłębiającą się niewydolnością oddechową, prowadzącą do wczesnej śmierci. Późniejsze zachorowanie wiąże się z przewlekłym przebiegiem choroby, postępujące osłabienie mięśni i komplikacje ortopedyczne prowadzą do trwałej niepełnosprawności fizycznej [14].

Tradycyjny podział objawów proponował 3 typy SMA (SMA typu 1–3). Później został rozbudowany do 5 typów, począwszy od SMA typu 0,

[1] *Różne formy strukturalne białka powstające w wyniku składania genu.*

Model dziedziczenia SMA



RYSUNEK 2.
MODEL DZIEDZICZENIA SMA (DZIEDZICZENIE AUTOSOMALNE RECESYWNE)

z początkiem objawów w okresie prenatalnym, poprzez typy objawiające się w okresie dzieciństwa aż do SMA typu 4, którego objawy zaczynają się w okresie dorosłości. W obrębie głównych typów wyróżnia się niekiedy także podtypy, np. SMA typu 1a, 1b, 1c czy SMA typu 3a i 3b [7, 15]. Ze względu na występowanie objawów choroby pacjentów z SMA można również podzielić na objawowych oraz przedobjawowych. W przypadku tej ostatniej grupy przeprowadzone badanie genetyczne potwierdza obecność choroby, ale jej objawy nie są jeszcze widoczne. Warto podkreślić, że do uszkodzenia neuronów dochodzi, zanim pojawią się pierwsze objawy choroby. W przypadku postaci ostrej nieodwracalna utrata neuronów rozpoczyna się w życiu płodowym i w ciągu 3 pierwszych miesięcy życia przebiega z największą intensywnością. Do końca 6 miesiąca życia może zostać utraconych aż 95% motoneuronów [16].

Europejscy eksperci kliniczni zwracają uwagę, że sama tradycyjna klasyfikacja SMA (typ 0–4), która opiera się na wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz najwyższej osiągniętej funkcji motorycznej, nie jest wystarczająca. Klasyfikację tę należy traktować jako umowną, ponieważ w każdym typie zdarzają się przypadki o cięższym i lżejszym przebiegu. Ponadto, wraz z pojawieniem się terapii modyfikujących przebieg choroby, umożliwiających pacjentom z ciężkimi postaciami SMA rozwinięcie dotychczas nieosiągalnych funkcji motorycznych, tradycyjna klasyfikacja staje się nieaktualna. Przy wyborze terapii istotnymi czynnikami pozwalającymi określić odpowiedź na leczenie u pacjentów objawowych są:

- wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby,
- okres trwania choroby,
- stan funkcji motorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia [17].

Pacjentów z SMA można także podzielić ze względu na aktualny stan funkcjonalny na: leżących, siedzących oraz chodzących. Taki podział ma szczególne znaczenie przy dostosowaniu rodzaju i metod opieki nad chorym (co opisano bardziej szczegółowo w rozdziale poświęconym opiece specjalistycznej w Polsce, Rozdz. 3.4) [18–20].

Stosowanie wspomnianej powyżej typologii pacjentów ze względu na ich stan funkcjonalny rozpowszechniło się znacząco od czasu pojawienia się leków modyfikujących przebieg choroby, które pozwalają dzieciom z ciężką postacią choroby na osiągnięcie zdolności motorycznych, które wcześniej były dla nich nieosiągalne. Aktualnie dostępne terapie sprawiają, że dzieci z SMA typu 1, u których odpowiednio wcześnie rozpoczęto leczenie, mogą samodzielnie siedzieć i chodzić, co wykracza poza tradycyjną klasyfikację choroby i powoduje, że staje się ona nieaktualna [17].

2.5. Objawy i rokowanie pacjentów w zależności od wieku i typu SMA

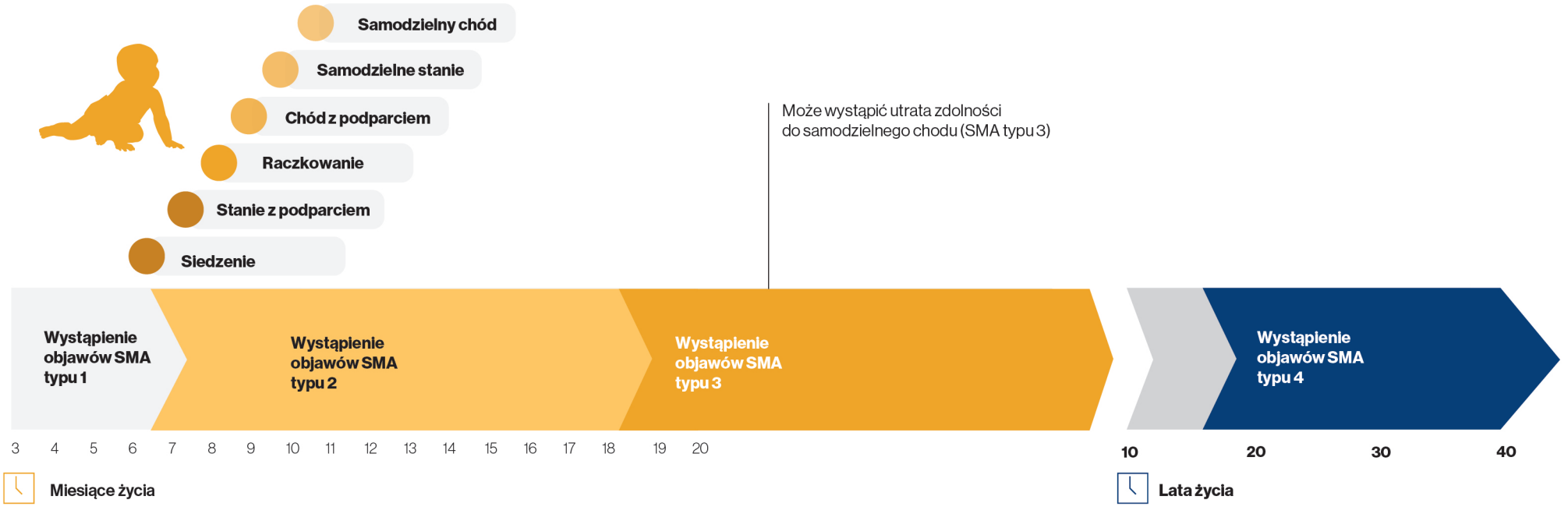
2.5.1. OBJAWY CHOROBY I OGRANICZENIA ZWIĄZANE Z SMA

Najczęściej występujące objawy SMA związane są z zaburzeniem pracy układów:

- mięśniowo szkieletowego.
- oddechowego,
- pokarmowego.

Objawy SMA związane są głównie z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu mięśniowo szkieletowego oraz zahamowanym rozwojem motorycznym i postępującą utratą osiągniętych umiejętności ruchowych. SMA jest chorobą postępującą, która prowadzi do pełnego porażenia, czyli zniesienia ruchów dowolnych u osób z SMA typu 1, a w przypadku SMA typu 2 po latach ruchomość ograniczona jest do drobnych ruchów dłoni. Osłabienie mięśni szkieletowych jest bardziej nasilone w kończynach dolnych, a następnie w kończynach górnych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) opracowała standard rozwoju fizycznego dziecka, w którym przedstawiła 6 najważniejszych osiągnięć motorycznych nazywanych kamieniami milowymi rozwoju motorycznego. W ocenie tych parametrów istotny jest wiek dziecka w momencie osiągnięcia danego kamienia milowego, a także jakość nabytej umiejętności oraz samodzielność przy jej wykonywaniu lub też konieczność pomocy [21, 22]. Dzieci z SMA typu 1 nie osiągają nawet podstawowych kamieni milowych rozwoju motorycznego, takich jak samodzielne siedzenie

Kamienie milowe rozwoju motorycznego według WHO



RYSUNEK 3.
KAMIENIE MILOWE ROZWOJU MOTORYCZNEGO WEDŁUG WHO

U zdrowych osób mięśnie międzyżebrowe oraz przepona pozwalają na rozszerzanie się klatki piersiowej, co pozwala wypełnić płuca powietrzem. Postępujące osłabienie siły mięśniowej utrudnia prawidłowy proces oddychania. Prowadzi także do zaniku efektywnego odruchu kaszlu, a zalegająca w drogach oddechowych wydzielina jest przyczyną pojawiających się często infekcji. Dodatkowo ryzyko infekcji zwiększa się w wyniku przypadkowego przedostania się pokarmu lub płynu do dróg oddechowych. Początkowo trudności z oddychaniem objawiają się w postaci płytkiego oddechu, w szczególności podczas snu. Wraz z postępem choroby, kolejnymi infekcjami i zanikiem mięśni niejednokrotnie konieczne staje się stosowanie wspomagania oddechowego w postaci nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej. W zaawansowanym etapie choroby dochodzi do uzależnienia chorego od wsparcia oddechowego i niewydolności oddechowej, która jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na SMA typu 1 oraz typu 2. Problemy z oddychaniem pojawiają się także u części pacjentów z SMA typu 3 [7, 24].

lub chodzenie. Nawet chorzy, którzy osiągnęli wyższy etap rozwoju motorycznego i potrafią chodzić samodzielnie, wraz z upływem czasu, mogą utracić tę zdolność i wymagać pomocy, np. w postaci konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego. Ograniczenie ruchu i długotrwałe przebywanie w pozycji siedzącej predysponują do wystąpienia skoliozy oraz przykurczy mięśni. Niekiedy komplikacje ortopedyczne wymagają interwencji chirurgicznej [7, 23].

Konsekwencje osłabienia i zaniku mięśni oddechowych



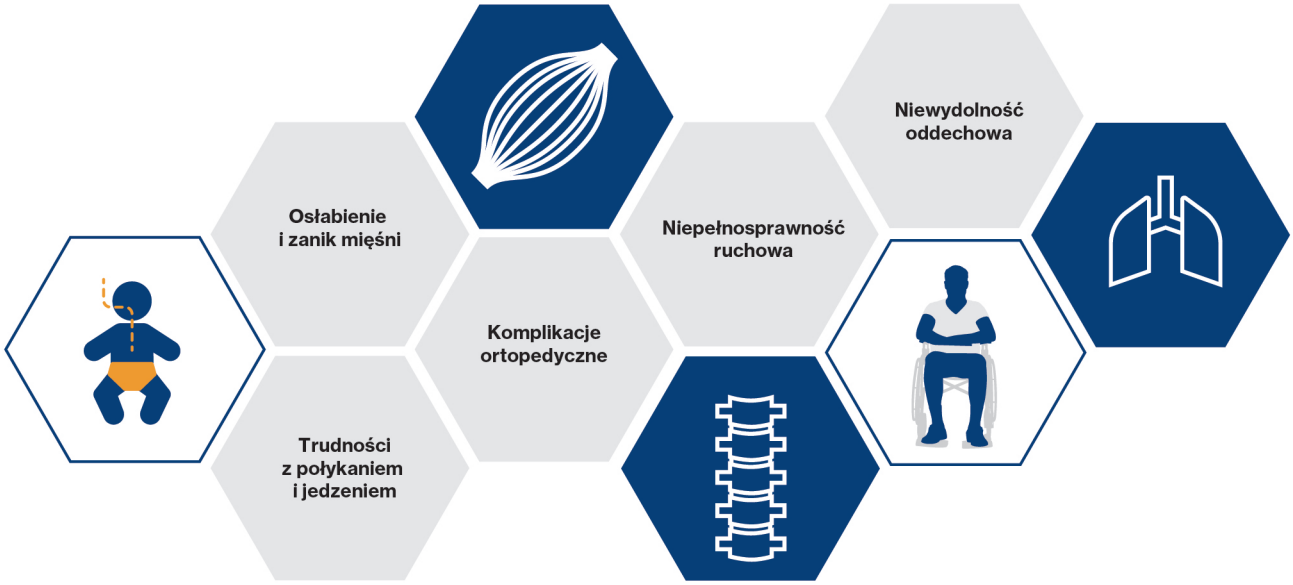
RYSUNEK 4.
KONSEKWENCJE OSŁABIENIA I ZANIKU MIĘŚNI ODDECHOWYCH

SMA objawia się także poprzez trudności z połykaniem i jedzeniem. Słabsi pacjenci szybko męczą się w trakcie jedzenia. Z czasem narastają zaburzenia połykania, krztuszenie się. Większość dzieci w miarę upływu czasu wymaga karmienia dojelitowego (sonda, PEG, gastrostomia). Ponadto, osłabienie mięśni powoduje zahamowanie ruchów perystaltycznych jelit. W konsekwencji często dochodzi do zaburzeń odżywiania, niedoboru wzrostu i wagi. Z kolei w przewlekłych postaciach SMA, ze względu na ograniczoną sprawność ruchową, mogą pojawić się problemy związane z nadwagą [7, 23].

2.5.2. PRZEBIEG CHOROBY I ROKOWANIE W SMA

SMA jest schorzeniem o zróżnicowanym przebiegu i rokowaniu. Ważnymi czynnikami determinującymi przebieg choroby jest wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów oraz najwyższa osiągnięta funkcja motoryczna (np. siedzenie, chodzenie), w oparciu o które powstał klasyczny podział SMA (SMA typu 0–4).

Objawy choroby i ograniczenia związane z SMA



RYSUNEK 5.
OBJAWY CHOROBY I OGRANICZENIA ZWIĄZANE Z SMA

Najcięższą postacią SMA jest typ 0, który objawia się już w życiu płodowym, natomiast najłagodniejszy przebieg jest charakterystyczny dla pacjentów z typem 4 objawiającym się najczęściej dopiero w okresie dorosłości [7, 15, 23]. Należy jednak pamiętać, że niezależnie od typu SMA, nasilenie objawów może się zmieniać w czasie, gdyż choroba ma charakter postępujący, a do uszkodzenia neuronów ruchowych i zaniku mięśni dochodzi stopniowo. SMA charakteryzuje się ciągłym, stałym pogorszeniem stanu zdrowia, nie obserwuje się okresowej remisji choroby, jak w przypadku innych schorzeń układu nerwowego [15].

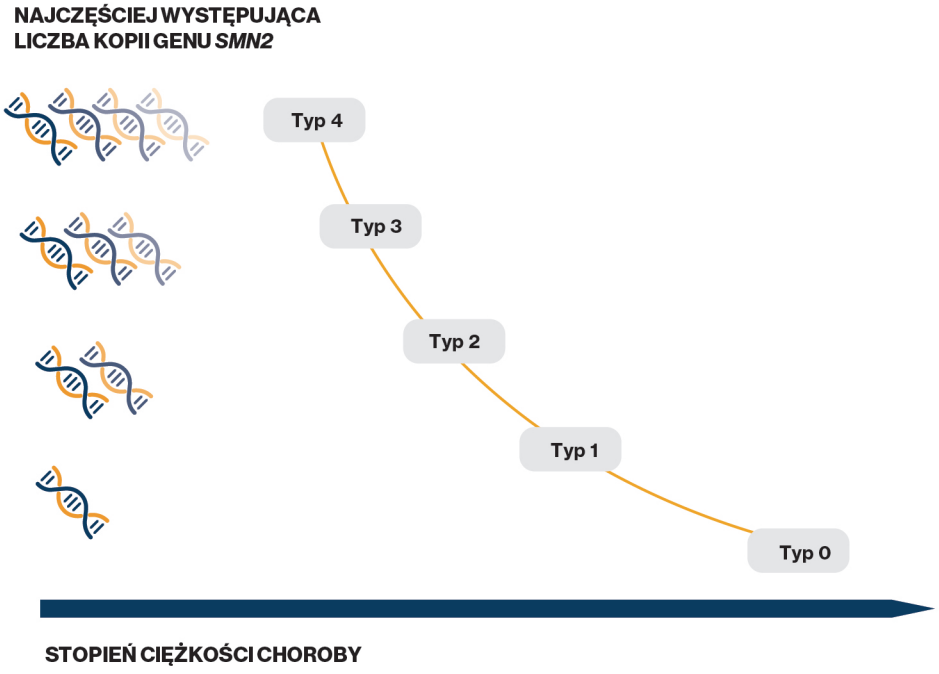
Przebieg choroby i rokowanie zależą nie tylko od typu SMA (tzn. wieku wystąpienia objawów i osiągniętych kroków milowych). W ostatnim czasie podkreślana jest także duża rola liczby kopii genu *SMN2* jako czynnika rokowniczego. Większość ludzi posiada 2 kopie genu *SMN2*, jednak u niektórych liczba ta ulega zwiększeniu nawet do 8 kopii, czego konsekwencją jest zwiększenie syntezy w pełni funkcjonalnego białka SMN. Dla przypomnienia, synteza białka SMN u osób z SMA zachodzi w wyniku ekspresji genu *SMN2*. U osób z SMA liczba kopii genu *SMN2* wykazuje odwrotną korelację z ciężkością przebiegu choroby, co oznacza, że im wyższa jest liczba kopii genu *SMN2*, tym łagodniejszy przebieg choroby, przy czym u każdego pacjenta jest to kwestia indywidualna. Dlatego wśród podstawowych badań diagnostycznych w SMA, poza potwierdzeniem mutacji w genie *SMN1*, ważne jest także określenie liczby kopii genu *SMN2*. Zazwyczaj u pacjentów

z ciężkimi postaciami SMA (typ 0 i 1) obserwuje się niższą liczbę kopii genu *SMN2*, najczęściej 1 lub 2 kopie. Pomimo że tradycyjna klasyfikacja SMA jest wciąż stosowana, zwraca się uwagę na wysoką wartość prognostyczną liczby kopii genu *SMN2*. Stanowisko to jest także podkreślane przez ekspertów klinicznych zajmujących się opracowywaniem standardów opieki nad chorymi z SMA [1, 7, 9, 15, 25, 26].

Rokowanie pacjentów z SMA zależy także od dostępności leczenia oraz czasu jego wdrożenia. W przypadku braku dostępu do terapii modyfikującej przebieg choroby możliwe do zastosowania jest wyłącznie leczenie objawowe i wspomagające. W takiej sytuacji rokowanie pacjentów z najcięższymi postaciami SMA jest niekorzystne, prowadzi do ograniczenia sprawności i często przedwczesnego zgonu. Zastosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby na odpowiednim etapie terapii choroby pozwala na prawidłowy lub zbliżony do prawidłowego rozwój motoryczny, utrzymanie sprawności oraz poprawę jakości życia [27].

SMA typu 0

Najostrzejszy przebieg choroby określa się terminem typ 0. U wszystkich opisanych dotąd pacjentów z SMA typu 0 stwierdzano 1 kopię genu *SMN2*. Pierwsze objawy SMA pojawiają się już w okresie życia płodowego, najczęściej pod postacią osłabionych ruchów dziecka. Noworodki dotknięte tą chorobą rodzą się z deformacjami stawów, obniżonym napięciem mięśniowym, trudnościami



RYSUNEK 6.
KORELACJA POMIĘDZY LICZBĄ KOPII GENU *SMN2*, TYPEM SMA I STOPNIEM CIĘŻKOŚCI CHOROBY

z przełykaniem oraz niewydolnością oddechową. Skrajny niedobór białka SMN powoduje, że rokowanie w przypadku tej postaci jest bardzo niekorzystne i do zgonu dochodzi zazwyczaj w ciągu 6 miesięcy od urodzenia [6, 8, 15, 21, 28, 29].

SMA typu 1

Najczęściej występującą postać SMA stanowi typ 1. Jest to niemowlęca postać choroby, o ostrym przebiegu, której objawy widoczne są w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia dziecka, najczęściej przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Dzieci z SMA typu 1 nie osiągają podstawowych kamieni milowych rozwoju motorycznego, w szczególności zdolności do samodzielnego siedzenia i chodzenia. Większość niemowląt nie jest w stanie unieść główki, a ich krzyk i płacz jest osłabiony. Istotnym problemem są także często obecne trudności z połykaniem, prowadzące do zaburzeń odżywania i wzrostu. Stopniowe osłabienie mięśni oddechowych powoduje narastające problemy z oddychaniem oraz deformację klatki piersiowej. Do pozostałych objawów świadczących o możliwości wystąpienia choroby należą: ciężka hipotonia, czyli zmniejszone napięcie mięśni, brak odruchów głębokich, łatwe męczenie się przy jedzeniu czy zaburzenia połykania. W miarę postępu choroby rozwija się ciężkie porażenie czterokończynowe oraz niewydolność oddechowa, prowadząca do śmierci lub pełnej zależności od wsparcia oddechowego. Większość dzieci umiera przed ukończeniem 2 roku życia [6, 8, 21, 23, 30].

Niekiedy wyróżnia się także 3 podtypy choroby w zależności od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby:

- SMA typu 1a – pierwsze objawy w 1 miesiącu życia,
- SMA typu 1b – pierwsze objawy w okresie od 1 do 3 miesiąca życia,
- SMA typu 1c – pierwsze objawy w okresie od 3 do 6 miesiąca życia [15].

Najcięższym przebiegiem i najgorszym rokowaniem charakteryzuje się SMA typu 1a, w którym dzieci nie potrafią utrzymywać główki, a zgon następuje w ciągu 6 miesięcy od urodzenia. Różnica pomiędzy typem 1b oraz 1c polega na zdolności do kontroli główki, która w przypadku tego pierwszego jest słaba lub nieobecna, natomiast u niemowląt z SMA typu 1c zazwyczaj jest prawidłowa [15].

SMA typu 2

SMA typu 2 stanowi pośrednią postać choroby, występującą równie często, co typ 1, w przebiegu której objawy osłabienia mięśni najczęściej są zauważalne pomiędzy 6 a 18 miesiącem życia. Uwagę zwraca przede wszystkim opóźnienie rozwoju motorycznego. Dzieci z SMA typu 2 potrafią siedzieć samodzielne, nigdy jednak nie osiągają zdolności stania i chodzenia bez pomocy. Ograniczenie ruchu i długotrwałe przebywanie w pozycji siedzącej często skutkują występowaniem przykurczy, zniekształceń klatki piersiowej oraz skoliozy. Efektywny kaszel i usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych ulega stopniowemu pogorszeniu. Często pojawia się także drżenie palców i języka. W miarę wzrostu dziecka wykonywanie podstawowych czynności staje się utrudnione. Z wiekiem dzieci mogą utracić zdolność do raczkowania lub obracania się. Ze względu na osłabienie mięśni, występowanie skoliozy i przykurczy poruszanie się również jest ograniczone. Rokowanie wśród osób z SMA typu 2 jest lepsze niż w przedstawionych wcześniej typach choroby, jednak SMA typu 2 powoduje bardzo nasiloną niepełnosprawność. Mimo że znaczna część pacjentów dożywa

okresu dorosłości, długość życia jest krótsza niż w populacji ogólnej i wynosi najczęściej od 20 do 40 lat. Szacuje się, że u 68% osób cierpiących na tę postać choroby pozostaje przy życiu w momencie ukończenia 25. roku życia [13, 15, 30–32].

SMA typu 3

Charakterystyczną cechą SMA typu 3., który występuje dosyć rzadko, jest prawidłowy początkowy przebieg rozwoju dziecka. Pierwsze objawy choroby obserwowane są najczęściej powyżej 18. miesiąca życia, po osiągnieciu istotnych etapów rozwoju ruchowego, w tym samodzielnego siedzenia i chodzenia. Część dzieci od początku chodzi źle, często się przewraca. Najczęściej jednak pierwsze objawy (problemy z wchodzeniem i schodzeniem po schodach) pojawiają się około 3. roku życia. W niektórych przypadkach choroba pozostaje bezobjawowa przez dłuższy okres. Główne objawy choroby to osłabienie mięśni, obejmujące mięśnie obręczy biodrowej, potem barkowej, stopniowo rozszerzające się na mięśnie dystalne nóg i rąk. Progresja choroby jest wolniejsza niż u chorych z SMA typu 1 czy 2. W pewnym momencie, w wyniku postępującej niepełnosprawności ruchowej, większość pacjentów zaczyna korzystać z wózka inwalidzkiego. Rokowanie w tej grupie choroby odnośnie do przeżycia jest dobre, a długość życia pacjentów z SMA typu 3 nie różni się od tej w populacji ogólnej, jednak u pacjentów bardzo często występuje znaczna niepełnosprawność [8, 15, 23, 30].

TABELA 1.
KLASYFIKACJA SMA Z UWZGLĘDNIENIEM PRZEBIEGU CHOROBY I ROKOWANIA SMA [1, 25, 26, 33]

Kryterium	SMA typu 0 (prenatalny)	SMA typu 1			SMA typu 2	SMA typu 3		SMA typu 4
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów	Okres życia płodowego	Typ 1a: <1. miesiąca życia	Typ 1b: 1–3. miesiąca życia	Typ 1c: 3–6. miesiąca życia	6–18 miesiąca życia	typ 3a: <3. roku życia	typ 3b: >3 roku życia	Okres życia dorosłego, 3 –4 dekada życia
Status rozwoju motorycznego	Nigdy nie siedzi, nie utrzymuje główki	Nigdy nie siedzi, nie utrzymuje główki	Nigdy nie siedzi, słaba lub brak kontroli główki	Nigdy nie siedzi, utrzymuje główkę	Siedzi, nigdy nie chodzi	Chodzi, ale może utracić tę zdolność		Chodzi, utrzymuje tę zdolność
Najczęściej występująca liczba kopii *SMN2*	1	1–3			3	3–4		≥4
Naturalny przebieg choroby	osłabione ruchy dziecka, deformacje stawów, problemy oddechowe prowadzące do niewydolności oddechowej	problemy oddechowe prowadzące do niewydolności oddechowej, trudności z połykaniem i jedzeniem			często pojawia się skolioza, konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, u części pacjentów problemy oddechowe	typ 3a: często pojawia się skolioza, szybka utrata zdolności chodzenia	typ 3b: późna utrata lub utrzymanie zdolności do chodzenia	wolno postępujące łagodne lub umiarkowane osłabienie mięśni
Przewidywana długość życia	<6 miesięcy	Typ 1a: <6 miesięcy	Typ 1b: <2 lat	Typ 1c: <2 lat	20–40 lat	Wiek dorosły		Wiek dorosły

Ze względu na wiek pacjenta w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby wyróżnia się dodatkowo 2 podtypy:

- SMA typu 3a – pierwsze objawy poniżej 3. roku życia,
- SMA typu 3b – pierwsze objawy po ukończeniu 3. roku życia [15].

U chorych z SMA typu 3a częściej niż w typie 3b pojawia się skolioza, a utrata zdolności chodzenia występuje wcześniej [15].

SMA typu 4

Najłagodniejszą postać choroby określa się jako SMA typu 4. Występuje rzadko i objawia się dopiero we wczesnej dorosłości. Pierwsze objawy choroby mogą pojawić się przed 20 rokiem życia, jednak najczęściej ma to miejsce w 3 lub 4 dekadzie życia. Pacjenci doświadczają łagodnego lub umiarkowanego osłabienia mięśni. Większość chorych zachowuje zdolność do samodzielnego chodzenia. Podobnie jak w przypadku osób z SMA typu 3, rokowanie jest korzystne, a sama choroba nie wpływa na długość życia, choć pogarsza jego jakość [6, 8, 15, 21, 23, 30].

2.6. Epidemiologia SMA w Polsce

SMA jako choroba należąca do grupy chorób rzadkich dotyka niewielką liczbę osób w całej populacji. Pomimo że dla wielu takich chorób nie istnieją dane pozwalające na dokładną ocenę częstości ich występowania, w przypadku SMA dostępne są dane epidemiologiczne pozwalające na względnie precyzyjne oszacowanie skali rozpowszechnienia tej choroby.

Zapadalność

Na podstawie danych epidemiologicznych oraz liczby żywych urodzeń (375 tys. w roku 2019 [34]) szacuje się, że rocznie w Polsce rodzi się od 40 do 53 dzieci z SMA rocznie. Powyższe kalkulacje znajdują potwierdzenie w najnowszych opiniach ekspertów, którzy wskazują na około 50 nowych przypadków rocznie [35]. Według danych epidemiologicznych nosicielami mutacji genu *SMN1*, czyli mutacji predysponującej do wystąpienia SMA, jest co 35. osoba (ok. 2,8% populacji ogólnej), co może przełożyć się na hipotetyczną maksymalną zapadalność wynoszącą nawet 1 na 4 900 żywych urodzeń [2].

Według danych epidemiologicznych wśród chorych z SMA dominuje typ 1 stanowiący 69% nowych przypadków, następnie typ 3 – 19% oraz typ 2 – 12% [2]. W badaniach epidemiologicznych, zarówno polskich, jak i zagranicznych, nie raportuje się częstości występowania nowych zachorowań SMA typu 0 oraz typu 4 (pojedyncze przypadki).

W zakresie klasyfikowania SMA dotychczasowe krajowe badania epidemiologiczne opierają się na charakterystyce chorych, u których wystąpiły objawy choroby. W przypadku zdiagnozowania choroby w okresie przedobjawowym na podstawie badań genetycznych nie ma możliwości zaklasyfikowania chorego do danego typu. Dostępne informacje wskazują, że w Polsce udaje się w pojedynczych przypadkach zdiagnozować chorobę (oraz rozpocząć leczenie) na etapie przedobjawowym. Dotyczy to zwykle rodzin, w których jest już dziecko z rozpoznanym SMA [36].

TABELA 2.
ZAPADALNOŚĆ SMA W POLSCE [2, 36]

Parametr	Wartość	Liczba chorych
Zapadalność na 100 tys. żywych urodzeń, w tym:	11–14	około 50 nowych chorych rocznie
SMA typu 1	69%	
SMA typu 2	12%	
SMA typu 3	19%	

Chorobowość

Dokładna liczba wszystkich chorych z SMA w Polsce nie jest znana, a liczba pacjentów stale rośnie, co najpewniej związane jest z poprawą opieki oddechowej i żywieniowej oraz refundacją skutecznej terapii modyfikującej przebieg choroby. W polskim rejestrze SMA w lutym 2019 roku zgłoszonych było 675 chorych [3], w maju 2019 roku liczba ta wzrosła do 830 pacjentów, a we wrześniu 2020 – do około 1 000 chorych [37, 38]. Dostępne dane dotyczące rozpowszechnienia typów SMA pochodzą z lutego 2019 roku i obejmują 675 chorych, spośród których u 48% rozpoznano typ 3, u 26% – typ 2, a u 25% – typ 1. Czterech zarejestrowanych chorych (<1%) zaklasyfikowano jako typ 4.

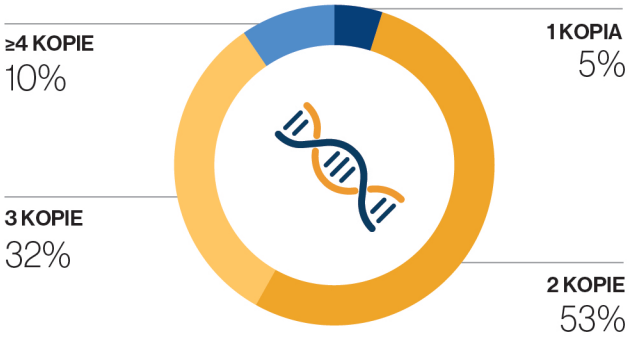
W przypadku zwiększenia dostępu do badań przesiewowych, wraz z pojawieniem się dalszych skutecznych opcji terapeutycznych dla pacjentów przedobjawowych, klasyczna klasyfikacja typów SMA może zostać zastąpiona przez inną oraz będzie zależna od zmian w sytuacji epidemiologicznej (m.in. na podstawie wyników badań przesiewowych).

Liczba kopii genu *SMN2*

W przypadku chorych przedobjawowych za najlepszy biomarker predykcyjny dla rozwoju SMA uznaje się liczbę kopii genu *SMN2* określoną w badaniu genetycznym. Ocena liczby kopii genu SMN2 nie jest zadaniem prostym i może dojść do uzyskania rozbieżnych wyników w zależności od laboratorium oraz wykorzystanej metody. Niemniej w chwili obecnej nie istnieje lepszy biomarker, który pozwoliłby przewidzieć ciężkość przebiegu choroby [17]. Ograniczone dane krajowe w tym zakresie wskazują, że najwięcej chorych (wg stanu na luty 2019) charakteryzowało się występowaniem trzech kopii tego genu (59%), co jest charakterystyczną cechą SMA typu 2 i typu 3, lecz może dotyczyć także pacjentów z SMA typu 1. Wynik ten jest spójny w zestawieniu z krajowymi danymi dotyczącymi chorobowości, gdzie dominującym jest SMA typu 3 [3].

W przypadku chorych nowo zdiagnozowanych, w szczególności na etapie przedobjawowym, dane przedstawiające charakterystykę pacjentów ze względu na typ SMA czy liczbę kopii genu *SMN2* w Polsce nie są dostępne. Na podstawie krajowych danych epidemiologicznych (zapadalność) oraz danych zagranicznych [1] można szacować, że wśród nowych zachorowań na SMA w Polsce dominują chorzy z dwoma kopiami genu *SMN2*, a więc tacy, dla których w przypadku niepodjęcia skutecznego leczenia dalsze rokowanie w zakresie przebiegu choroby jest zawsze niekorzystne.

Liczba kopii genu *SMN2* wśród nowych chorych w Polsce



RYSUNEK 7.
LICZBA KOPII GENU *SMN2* WŚRÓD NOWYCH CHORYCH W POLSCE (OBLICZENIA WŁASNE NA PODSTAWIE POLSKICH [2] I ZAGRANICZNYCH [1] DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH)

2.7. Jakość życia pacjentów z SMA i ich opiekunów

SMA w znacznym stopniu wpływa na jakość życia zarówno pacjentów, jak i ich rodzin. Najczęściej występująca postać SMA, czyli typ 1, objawia się bardzo wcześnie i prowadzi do przedwczesnego zgonu dziecka, dlatego już od momentu diagnozy rodzicom lub opiekunom towarzyszy stres związany z samą diagnozą, a następnie z zapewnieniem dziecku odpowiedniej opieki całodobowej. Obawa związana ze śmiercią dziecka, poczucie bezradności przy wymagającej poświęcenia opiece wpływają na jakość życia we wszystkich jej aspektach i dotyczą wszystkich członków rodziny [39].

Do najczęściej wskazywanych przez opiekunów dzieci z SMA kwestii związanych z wpływem choroby na życie należą:

- przeciwdziałanie przedwczesnej śmierci,
- obawa przed dalszym pogorszeniem stanu zdrowia dziecka,
- trudne wybory związane z leczeniem,
- poczucie lęku i smutku,
- ciągły stres związany z opieką nad dzieckiem,
- trudności związane ze snem,
- konieczność rezygnacji z pracy przynajmniej przez jednego z rodziców,
- konieczność ograniczenia spotkań towarzyskich [39].

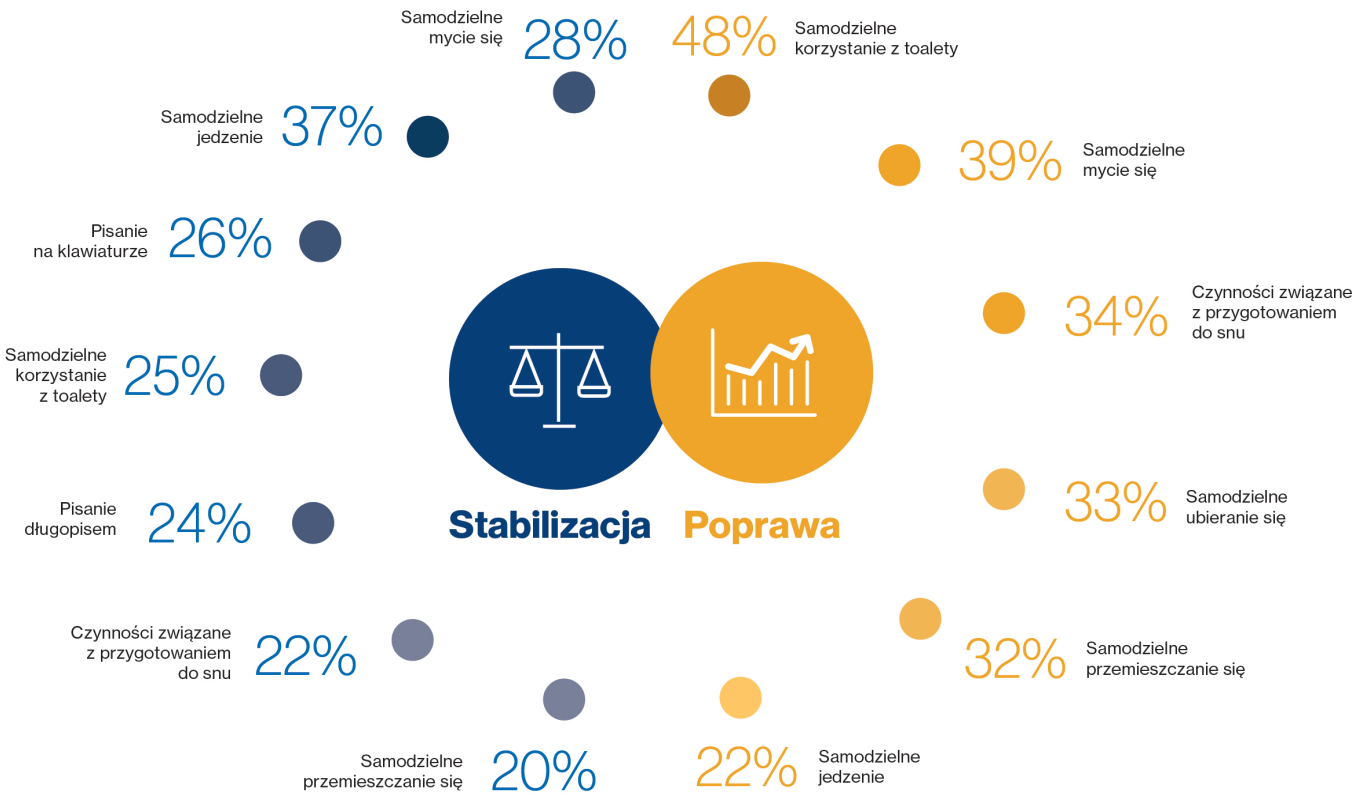
Życie pacjentów z SMA i ich opiekunów wiąże się z licznymi ograniczeniami i utrudnieniami. Często chorzy wymagają pomocy w wykonywaniu podstawowych czynności związanych z codziennym funkcjonowaniem. Badania jakości życia samych chorych wskazują, że prawie wszyscy pacjenci, niezależnie od typu SMA, zgłaszają problemy z pielęgnacją osobistą i poruszaniem się. Niepokój lub depresja w najniższym stopniu dotyczy osób z SMA typu 3, lecz ta grupa również doświadcza bardzo wielu problemów emocjonalnych i psychicznych.

W jednym z badań chorych na SMA typu 2 lub 3 poproszono o wskazanie 3 czynności związanych z życiem codziennym, które ich zdaniem wymagają stabilizacji lub poprawy. Największe znaczenie

miała poprawa w kwestii zdolności do samodzielnego korzystania z toalety, mycia się i przyjęcia odpowiedniej pozycji do snu. Wśród czynności, co do których pacjenci z SMA oczekują stabilizacji, znajdują się przede wszystkim samodzielne jedzenie, mycie się oraz pisanie na klawiaturze [40].

U dorosłych pacjentów dotkniętych chorobami nerwowo-mięśniowymi, w tym SMA, postrzeganie choroby wykazuje silną korelację z ich jakością życia. Inaczej sytuacja wygląda w przypadku młodych pacjentów, u których obraz choroby kształtuje się poprzez ich interakcję z rodzicami. W latach 2014–2015 w Holandii wykazano, że zgodność w postrzeganiu choroby przez dzieci i ich rodziców była na niskim poziomie i to rodzice mieli bardziej pesymistyczne poglądy na temat choroby. Porównując opinię samych dzieci i ich rodziców, uzyskano znaczną rozbieżność, rodzice uważali bowiem, że choroba ma większy wpływ na funkcjonowanie psychiczne i fizyczne dziecka niż deklarowały to same dotknięte chorobą dzieci. Wykazano także, że postrzeganie choroby przez dzieci jest skorelowane z poziomem jakości ich życia [41].

Najczęściej wskazywane przez pacjentów z SMA czynności wymagające stabilizacji lub poprawy



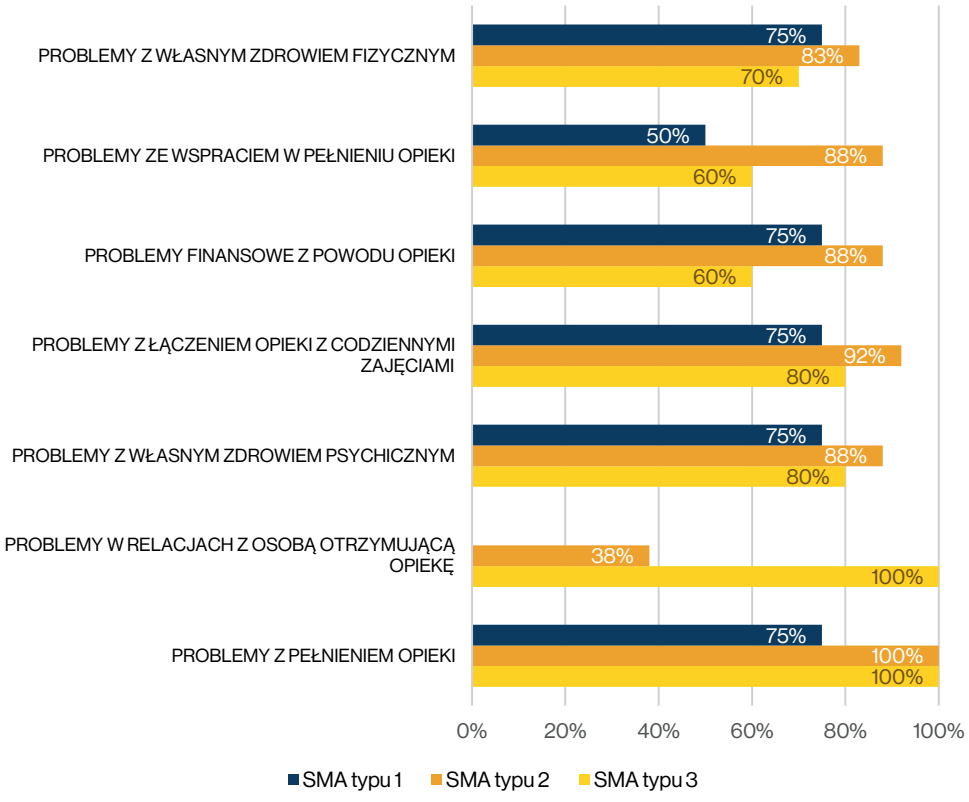
RYSUNEK 8.
NAJCZĘŚCIEJ WSKAZYWANE PRZEZ PACJENTÓW Z SMA CZYNNOŚCI WYMAGAJĄCE STABILIZACJI LUB POPRAWY (RAPORTOWANE PRZEZ CO NAJMNIEJ 20% DOROSŁYCH PACJENTÓW) [40]

Opiekunowie pacjentów z SMA najczęściej wskazują na obecność problemów z pełnieniem opieki. Dane z Australii z lat 2016–2017 wskazują, że ponad połowa z nich odczuwa także problemy związane z własnym zdrowiem fizycznym i psychicznym, problemy finansowe z powodu opieki oraz problemy z łączeniem opieki z codziennymi zajęciami [42].

2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne rodzin

Ze względu na postępujący charakter choroby, w tym także niepełnosprawność dziecka czy dorosłego z SMA, konieczna jest stała, często całodobowa opieka nad pacjentem z SMA, co stanowi nie tylko znaczne obciążenie dla rodziny, lecz także wiąże się z wysokimi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Pacjenci oraz ich opiekunowie muszą mierzyć się z wysokimi kosztami prywatnych usług medycznych, pomimo dostępu do publicznej opieki zdrowotnej. Do tego dochodzą również wydatki ponoszone przez samych pacjentów lub ich opiekunów związane z opieką nieformalną, tzn. sprawowaną przez członków rodziny [43].

Obciążenie ekonomiczne pacjentów oraz ich rodzin wynika z niewystarczającego poziomu finansowania technologii medycznych czy świadczeń przez płatnika publicznego oraz ze specyfiki SMA jako jednostki chorobowej.

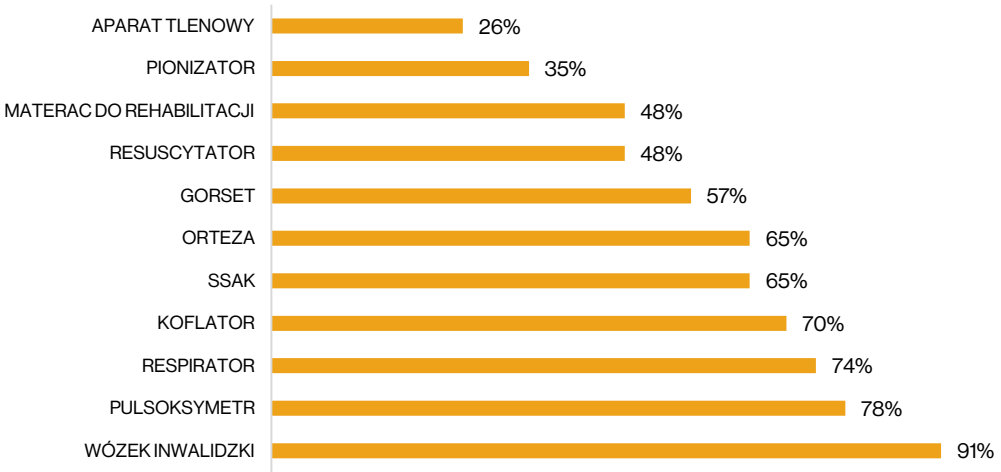


WYKRES 1.
PROBLEMY OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z SMA (AUSTRALIA, 2016–2017) [42]

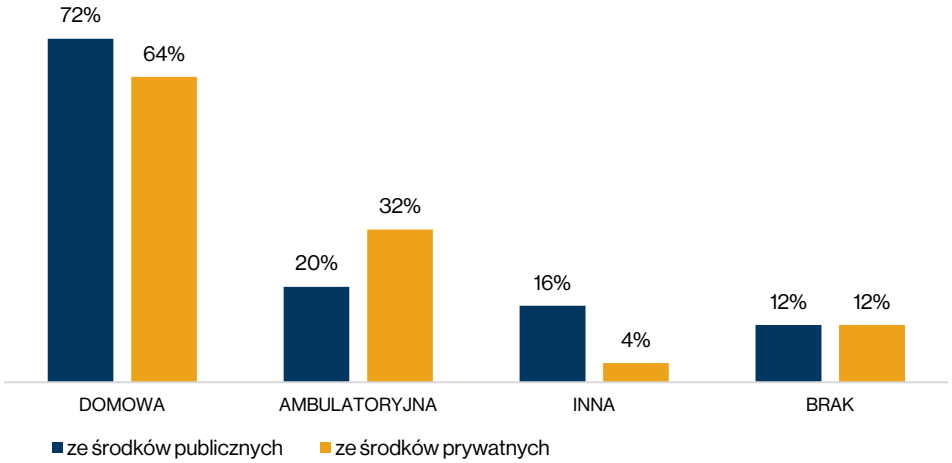
Dla zapewnienia prawidłowego funkcjonowania chorych niezbędne jest korzystanie ze specjalistycznych wyrobów medycznych. Popularnym sprzętem pomocniczym są także laptopy i tablety ze specjalistycznym oprogramowaniem, pozwalającym nawigować za pomocą delikatnych ruchów dłoni lub oczu [44]. Ponadto, do sprzętów ułatwiających funkcjonowanie pacjenta należą np. elektrycznie regulowane łóżko, podnośniki elektryczne, wózki elektryczne z podnośnikiem czy pionizatory. Pomocne jest także posiadanie łazienki, toalety oraz kuchni w pełni dostosowanej do potrzeb osoby niepełnosprawnej. Pomimo że NFZ współfinansuje zakup niektórych niezbędnych urządzeń, dość niskie limity refundacyjne powodują, że nie jest możliwe zakupienie odpowiedniego sprzętu, dostosowanego do indywidualnych potrzeb chorego. Brak jest także dostosowania środków transportu oraz zewnętrznej dostępności lokali (windy, podnośniki schodowe). Według badania ankietowego, przeprowadzonego w 2018 roku, [44] do najczęściej używanych przez chorych z SMA wyrobów medycznych w tamtym czasie należały: wózki inwalidzkie (91%), pulsoksymetry (78%) i respiratory (74%). Do często wykorzystywanych należą także koflatory, ssaki, ortezy i gorsety.

Zdaniem ankietowanych chorych i ich opiekunów zdobycie sprzętu odpowiadającego potrzebom chorych jest trudne, a wśród największych barier wskazano uzyskanie dofinansowania, co powoduje konieczność zakupu specjalistycznego sprzętu ze środków własnych, zebranych w ramach zbiórek, czy przy pomocy działających fundacji.

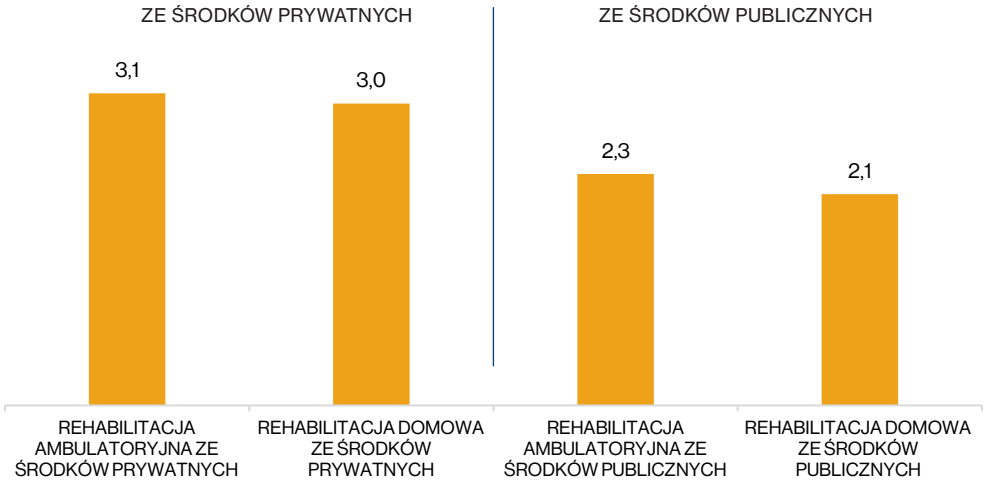
Fizjoterapia (rehabilitacja mięśni) stanowi jeden z podstawowych zabiegów utrzymujących kondycję osoby z SMA. Większość ankietowanych w 2019 roku korzystała z jakiejś stałej formy rehabilitacji i aż 92% ankietowanych korzystało z więcej niż jednej formy. Najczęściej wykorzystywaną formą rehabilitacji jest rehabilitacja domowa, w ramach której ze środków publicznych pacjentom przysługują dwa zabiegi tygodniowo, podczas gdy standardy opieki nad pacjentem z SMA wskazują, że powinno to być minimum 3–5 zabiegów tygodniowo, a najlepiej codziennie. Z tego powodu większość chorych, oprócz świadczeń refundowanych, wykorzystywała inne formy rehabilitacji, opłacane z własnych środków [18, 19, 44].



WYKRES 2.
ODSETEK GOSPODARSTW DOMOWYCH, W KTÓRYCH KORZYSTANO Z NASTĘPUJĄCYCH WYROBÓW MEDYCZNYCH W 2018 ROKU



WYKRES 3.
ODSETEK CHORYCH Z SMA KORZYSTAJĄCYCH Z DANEJ FORMY REHABILITACJI OPŁACANEJ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LUB PRYWATNYCH W 2018 ROKU



WYKRES 4.
ŚREDNIA LICZBA TYGODNIOWYCH SESJI REHABILITACJI CHORYCH Z SMA W PODZIALE NA MIEJSCE I RODZAJ FINANSOWANIA W 2018 ROKU

Konieczność współfinansowania przez chorych i ich rodziny zakupu specjalistycznych wyrobów medycznych oraz zabiegów rehabilitacyjnych stanowi istotne obciążenie budżetów domowych. Według przytoczonego już wcześniej badania kosztowego z 2017 roku średnioroczny koszt nabycia sprzętu medycznego, w zależności od typu SMA, wynosi 3–10 tys. zł, zaś koszt prywatnych zabiegów fizjoterapeutycznych może wynieść nawet 30 tys. zł rocznie. Według obliczeń opartych na opiniach ekspertów klinicznych średni roczny koszt wynikający z bezpośrednich medycznych potrzeb u chorego z SMA jest nieco niższy, ale i tak może wynosić nawet 19 tys. zł rocznie [45].

TABELA 3.
ROCZNE KOSZTY BEZPOŚREDNIE MEDYCZNE Z PERSPEKTYWY PACJENTA WEDŁUG OPINII EKSPERTÓW W 2017 ROKU [ZŁ]

Kategoria	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Roczne koszty bezpośrednie medyczne chorego	19 204	11 388	3 743

TABELA 4.
ROCZNE KOSZTY BEZPOŚREDNIE MEDYCZNE Z PERSPEKTYWY PACJENTA WEDŁUG ANKIETY FUNDACJI SMA W 2017 ROKU [ZŁ]

Kategoria	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Łączny koszt, w tym:	**40 375**	**37 500**	**33 500**
Sprzęt medyczny	10 000	7 000	3 000
Zabiegi fizjoterapeutyczne	30 000	30 000	30 000
Konsultacje lekarskie	375	500	500

Kolejnym istotnym czynnikiem, wpływającym na obciążenie ekonomiczne chorych i ich rodzin, jest potrzeba dostosowania mieszkań i środków transportu. Jednorazowy koszt takiego przedsięwzięcia może sięgać nawet 100-250 tys. zł[2] i niemal w całości pokrywany jest przez chorych lub ich rodziny [46]. Oprócz kosztu początkowego w każdym roku generowane są kolejne koszty cykliczne dla tej kategorii oraz te związane z potrzebami transportowymi do ośrodków medycznych [45].

W 2017 roku niewielki odsetek rodzin z chorym decydował się na zatrudnienie dodatkowej pomocy domowej lub pielęgniarki. Zdecydowanie częstszą decyzją była rezygnacja z pracy przez jednego z opiekunów osoby chorej lub znaczna redukcja czasu pracy. Ponad połowa chorych była objęta tzw. opieką nieformalną [47].

Oprócz kosztów bezpośrednich, najbardziej istotnych z punktu widzenia samych osób dotkniętych chorobą i ich rodzin, choroba generuje koszty mające istotne znaczenie dla całego społeczeństwa, a są one związane z utratą produktywności. Konieczność stałej opieki nad pacjentem z SMA niejednokrotnie zmusza opiekunów do rezygnacji z pracy, w szczególności w przypadku SMA typu 1. W przeprowadzonym w Australii badaniu

TABELA 5.
ROCZNE KOSZTY BEZPOŚREDNIE NIEMEDYCZNE PONOSZONE PRZEZ RODZICÓW/OPIEKUNÓW CHORYCH Z SMA W 2017 ROKU [ZŁ]

Kategoria	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Dostosowanie mieszkania i samochodu do potrzeb chorego [cykliczne]	6 000	6 000	5 000
Transport do ośrodka medycznego	1 000	1 000	1 000
Inne potrzeby wynikające z SMA	4 000	2 000	1 000

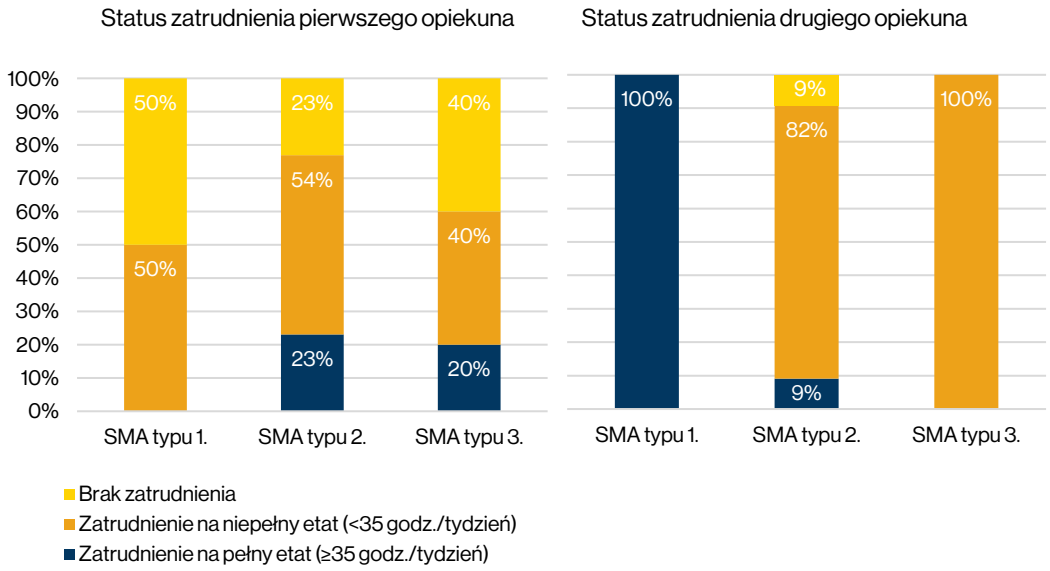
[2] *Na podstawie własnych doświadczeń pacjentów.*

TABELA 6.
CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA KOSZTY POŚREDNIE PACJENTÓW Z SMA I ICH RODZIN

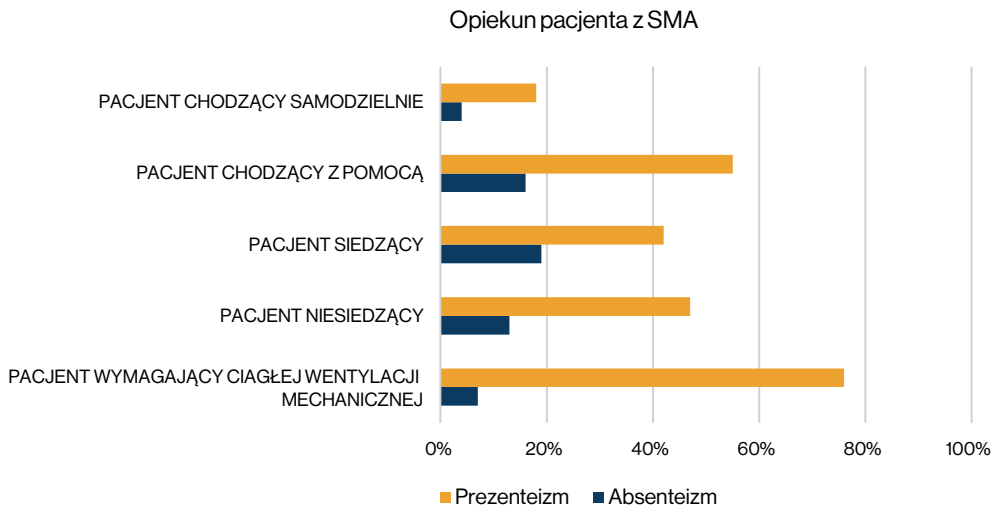
Kategoria	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Odsetek chorych objętych tzw. opieką nieformalną	50%	60%	70%
Odsetek rodzin, zatrudniających płatną pomoc domową / pielęgniarkę	2–5%	5%	5%
Odsetek rodzin, w których jeden opiekun całkowicie rezygnuje z pracy z powodu SMA	95%	90%	10%

wykazano, że wszystkie osoby, które były głównym opiekunem pacjenta z SMA typu 1, nie pracowały lub pracowały na niepełnym etacie. Z kolei wszyscy ankietowani, którzy deklarowali się jako drugi opiekun pacjenta z SMA typu 1, pracowali w pełnym wymiarze godzin i byli głównym żywicielem rodziny. Obciążenia rodzinne przy innych typach SMA są podobne, lecz jest mniejsze prawdopodobieństwo całkowitej utraty pracy.

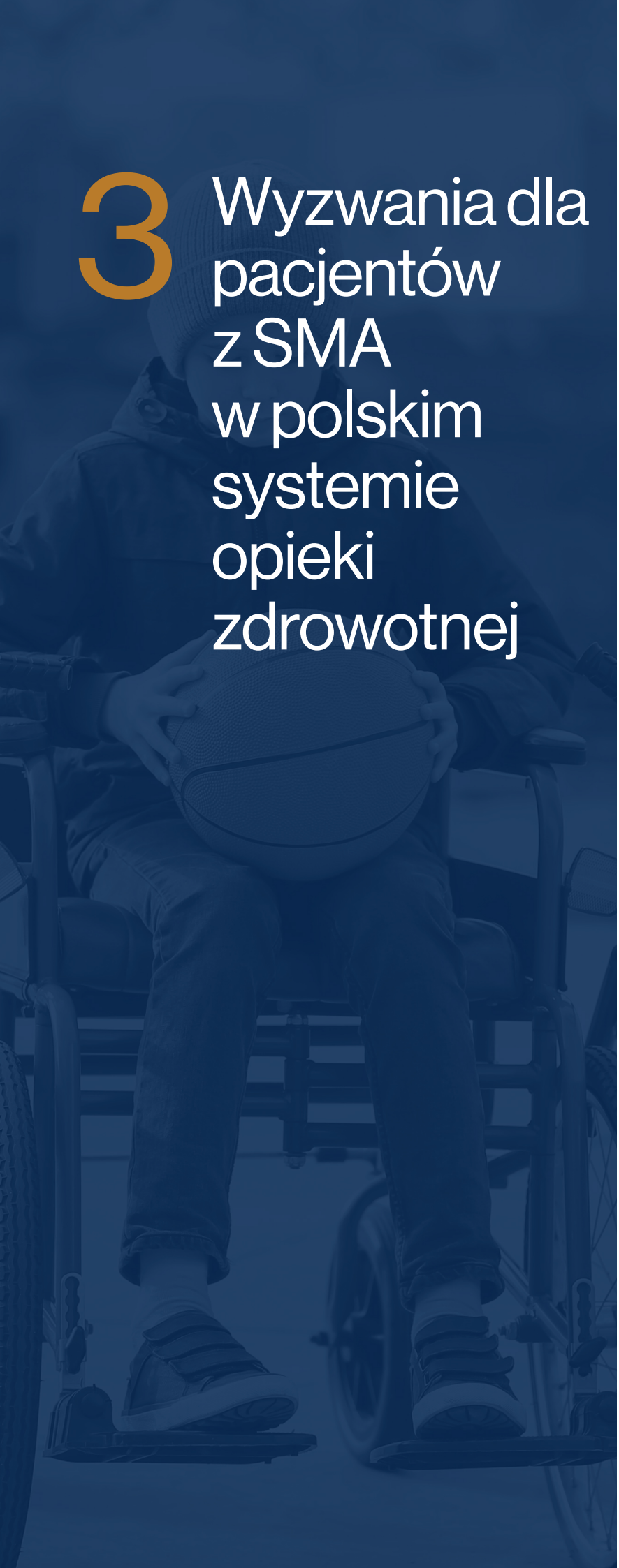
Nawet jeśli opiekunowie pacjentów z SMA decydują się na kontynuację pracy, często wiążę się to z wysokim odsetkiem dni, w trakcie których pracownik jest nieobecny (absenteizm), lub z obniżoną wydajnością pracownika (prezenteizm). W Stanach Zjednoczonych w 2019 roku najwyższy odsetek absenteizmu dotyczył opiekunów pacjentów niesiedzących, siedzących lub chodzących z pomocą. Najwyższy poziom prezenteizmu obserwowano wśród opiekunów pacjentów wymagających ciągłej wentylacji mechanicznej (76%) [42, 48].



WYKRES 5.
STATUS ZATRUDNIENIA OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z SMA (AUSTRALIA, 2016–2017) [42]



WYKRES 6.
ABSENTEIZM I PREZENTEIZM OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z SMA (STANY ZJEDNOCZONE, 2019) [48]



3 Wyzwania dla pacjentów z SMA w polskim systemie opieki zdrowotnej

3.1. SMA a priorytety zdrowotne w Polsce

Racjonalna polityka zdrowotna odnosi się nie tylko do zasad organizacji i finansowania określonego modelu ochrony zdrowia, lecz także do oceny i zmiany warunków wpływających na stan zdrowia w odpowiedzi na potrzeby zdrowotne obywateli [49]. Kompleksowa ocena potrzeb zdrowotnych społeczeństwa nie obejmuje jedynie oceny obiektywnej, dokonanej na podstawie danych epidemiologicznych, demograficznych czy klinicznych, lecz w szerszym znaczeniu odzwierciedla też oczekiwania indywidualne czy społeczne. Realizacja takich potrzeb przez system opieki zdrowotnej wykracza poza ramy farmakoterapii czy systemu dostarczania świadczeń zdrowotnych i jest związana z całym kontekstem kulturowym, oraz szeregiem uwarunkowań socjoekonomicznych, jak również z samym kształtem, jakością i wydajnością opieki zdrowotnej.

Polityka lekowa jest integralną częścią polityki zdrowotnej jako odpowiedzi na potrzeby zdrowotne, możliwe do zaspokojenia poprzez dostęp do skutecznych, bezpiecznych i zarządzanych racjonalnie leków, które można uzyskać w ramach efektywnego systemu ochrony zdrowia. Jednym z aspektów polityki lekowej jest wzrost dostępności, zmierzający do możliwie największego zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów [50]. W czasie ostatnich kilku lat zaczęły się pojawiać dokumenty zarówno europejskie, jak i krajowe, podkreślające znaczenie chorób rzadkich w opiece zdrowotnej ze względu na ich specyfikę, a także wskazujące na konieczność znoszenia ograniczeń w dostępie do diagnostyki i leczenia, w tym farmakoterapii i opieki długotrwałej.

W dokumencie Polityki Lekowej na lata 2018–2022 autorzy podkreślają, iż należy zadbać o chorych cierpiących na schorzenia występujące rzadko, aby uniknąć zjawiska wykluczenia społecznego i zapewnić dostępność terapii, których koszt jednostkowy jest najczęściej bardzo wysoki. Najczęściej też przekracza powszechnie obowiązujący próg opłacalności, który jest oceniany w procesie refundacyjnym leków, a został opracowany dla leków stosowanych w chorobach powszechnych i tym samym nie oddaje specyfiki chorób rzadkich. Proponuje się odstępstwa od ogólnie przyjętej procedury oceny, z zachowaniem oceny ich konsekwencji ekonomicznych i finansowych. W dokumencie Polityki Lekowej wskazano konieczność opracowania szerszego spektrum kryteriów decydujących o akceptowalności terapii, które oprócz aspektów kosztowych uwzględnią specyfikę chorób rzadkich. Wskazano też, iż jednym z zadań jest zbudowanie narzędzia wspierającego proces decyzyjny w oparciu o Wielokryterialną Analizę Decyzyjną (MCDA).

Kolejną wielką zmianą jakościową dotyczącą dostępu do leków w Polsce, którą wprowadzono w ramach ustawy, jest finansowanie z Funduszu Medycznego indywidualnych terapii dla pacjentów ze specjalnymi potrzebami oraz dla leków innowacyjnych w chorobach rzadkich i onkologicznych. Fundusz Medyczny zasilany będzie rocznymi wpłatami z budżetu państwa w wysokości nie niższej niż 4 mld zł. Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie podejścia do chorób rzadkich w poszczególnych dokumentach europejskich i krajowych kształtujących politykę lekową, z uwzględnieniem leczenia SMA.

SMA jako choroba przewlekła należąca do grupy chorób rzadkich ma swoje ugruntowane miejsce wśród priorytetów obowiązujących w Polsce [51]. Do obecnych priorytetów zdrowotnych w Polsce należy opieka nad dziećmi do lat 3 konieczność poprawy koordynacji opieki nad pacjentami niepełnosprawnymi oraz niesamodzielnymi i poszerzenia ich dostępu do rehabilitacji.

3.2. Diagnostyka SMA w Polsce

Istnieją dwa modele diagnostyki genetycznej SMA – po wystąpieniu objawów choroby oraz na etapie przedobjawowym, zanim pojawią się jakiekolwiek objawy (z wyjątkiem SMA typu 0, z początkiem objawów w okresie prenatalnym).

Obecnie w Polsce realizowany jest głównie model diagnostyki dzieci z SMA na etapie objawowym [53], a na etapie przedobjawowym diagnozuje się wyłącznie pojedyncze przypadki. Celem diagnostyki po wystąpieniu objawów jest poszukiwanie ich przyczyn. Początkowo mało charakterystyczne objawy choroby, szczególnie w przypadku jej przewlekłej postaci, mogą być długo niewystarczające do postawienia wstępnej diagnozy SMA. Dlatego w celu jednoznacznego rozpoznania choroby w przypadku wystąpienia objawów wymagane jest przeprowadzenie badań genetycznych [18, 19]. Dane zagraniczne wskazują, że czas, który upływa od wystąpienia pierwszych niepokojących objawów do postawienia diagnozy SMA, może wynosić 3,6 miesiąca, 14,3 miesiąca i 43,6 miesiąca odpowiednio dla SMA typu 1, 2 i 3. [4].

Aby uniknąć takich opóźnień, należy przeprowadzać badania genetyczne, które pozwoliłyby rozpoznać chorobę, zanim wystąpią objawy, aby już na tym etapie móc wdrożyć leczenie. Wprowadzenie do refundacji skutecznych metod terapeutycznych

TABELA 7.
PRIORYTETY ZDROWOTNE A CHOROBY RZADKIE W ŚWIETLE EUROPEJSKICH I POLSKICH DOKUMENTÓW

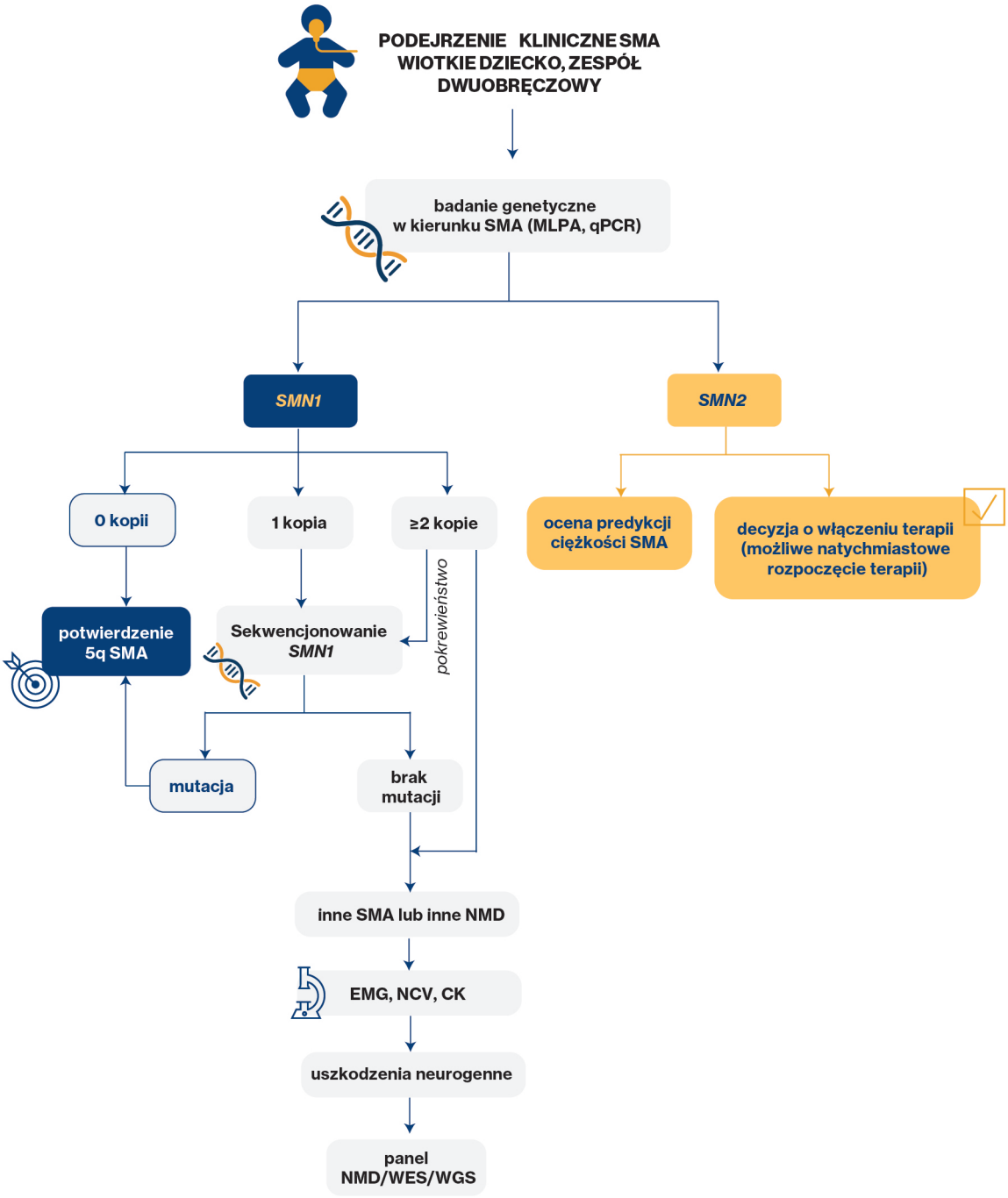
Legislacja europejska	• Choroby rzadkie zostały wskazane jako priorytetowy obszar działań Wspólnoty Europejskiej w zakresie zdrowia publicznego. • Dodatkowo uznano, że pacjenci z chorobami rzadkimi mają prawo do usług tej samej jakości, stopnia bezpieczeństwa oraz efektywności jak ci, którzy cierpią na schorzenia występujące częściej [52].
Polityka zdrowotna	• Na gruncie krajowym dokument Polityka Lekowa w Państwie 2018–2022 odnosi się do kwestii odmiennego potraktowania leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich poprzez odstępstwo od ogólnie przyjętej procedury oceny, z zachowaniem ich kosztowej efektywności i wpływu na budżet. W dokumencie tym wskazano na możliwość zastosowania Wielokryterialnej Analizy Decyzyjnej (MCDA – *Multi Criteria Decision Analysis*).
Plan Chorób Rzadkich	• Wraz z przyjęciem tego programu pacjenci z chorobami rzadkimi otrzymają nowe, zintegrowane podejście do diagnostyki i leczenia. Jednak dopiero nowelizacja ustawy refundacyjnej pozwoli na realne wprowadzenie zmian umożliwiających implementację odmiennego podejścia do leków stosowanych w chorobach rzadkich – np. proponowanych rozwiązań w polityce lekowej MCDA.

Priorytety zdrowotne Ministra Zdrowia	• SMA, jako przewlekła choroba rzadka, mieści się wśród priorytetów zdrowotnych w Polsce w zakresie:
	  • **Poprawy jakości i skuteczności opieki okołoporodowej oraz opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3;**
	  • **Zwiększenia koordynacji opieki nad pacjentami starszymi, niepełnosprawnymi oraz niesamodzielnymi.**

Ustawa refundacyjna	• Aktualnie obowiązująca ustawa refundacyjna wprowadziła jednakowe podejście do oceny wszystkich technologii lekowych, nie różnicując w tym zakresie leków stosowanych we wskazaniach rzadkich. • Od roku 2012 w mediach wielokrotnie pojawiały się informacje o nowelizacji ustawy refundacyjnej (tzw. duża nowelizacja ustawy refundacyjnej; DNUR), która miała wprowadzić dodatkowe kryteria dla leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz tzw. podejście egalitarne. • Dopiero wprowadzenie ustawy o Funduszu Medycznym wprowadziło do ustawy refundacyjnej takie pojęcie, jak choroba rzadka. Oznacza to stworzenie w systemie opieki zdrowotnej oddzielnej ścieżki, między innymi przeznaczonej do finansowania leków sierocych.
Fundusz Medyczny	• Technologie innowacyjne będą finansowane w ramach funduszu terapeutyczno-innowacyjnego. • Pierwszy wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności obejmie leki zarejestrowane po 1 stycznia 2020 roku, stosowane w chorobach rzadkich lub onkologii.

zwiększa szanse na poprawę efektów zdrowotnych u pacjentów z SMA. Wykazano już wysoką skuteczność pierwszych leków zarejestrowanych w Europie (onasemnogen abeparwowek, nusinersen), szczególnie po rozpoczęciu leczenia na etapie przedobjawowym [35, 53]. Należy również zaznaczyć, że czynnikiem decydującym o skuteczności terapii jest nie tylko sam fakt włączenia leczenia, ale również czas do rozpoczęcia leczenia. W przypadku obu kategorii pacjentów (zarówno objawowych, jak i bezobjawowych) nie powinien przekraczać 14 dni, zgodnie z konsensusem europejskich ekspertów z 2020 roku [17].

Algorytm postępowania w diagnostyce SMA



RYSUNEK 9.
ALGORYTM POSTĘPOWANIA W DIAGNOSTYCE SMA [18, 19]

CK – kinaza kreatyniny (ang. creatine kinase); EMG – badanie elektromiograficzne (ang. electromyography); NCV – pomiar prędkości przewodnictwa nerwów (ang. nerve conduction velocity); NMD – choroby nerwowo-mięśniowe (ang. neuromuscular disorders); WES – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing); WGS – sekwencjonowanie całego genonu (ang. whole genome sequencing).

3.3. Badania przesiewowe w SMA

Wdrożenie wczesnej diagnostyki w postaci badań przesiewowych u pacjentów przedobjawowych jest kluczowe i jedynie możliwe do wczesnego wykrycia SMA. Badania przesiewowe obejmujące całą populację noworodków pozwalają na potwierdzenie diagnozy u wszystkich chorych niedługo po urodzeniu i przed rozwinięciem objawów choroby. Wczesne wdrożenie leczenia u tych pacjentów zwiększa szansę na poprawę rokowania (wyleczenie) lub zapobieganie powikłaniom choroby, takim jak np. w fenyloketonurii [54]. Jako jednostka chorobowa SMA spełnia obecnie wszystkie kryteria pozwalające na włączenie jej do programu skriningowego.

Badania przesiewowe SMA charakteryzują się wysoką wiarygodnością i precyzją, co pozwala na identyfikację wszystkich chorych z SMA. W 2020 roku niemiecki instytut IQWiG opublikował raport, którego celem była ocena potencjalnych korzyści wynikających z wprowadzenia powszechnych badań przesiewowych w kierunku SMA [5]. Wartość predykcyjna testów przesiewowych, oceniana za pomocą wskaźnika PPV (ang. *positive predictive value*), wskazuje, że liczba pacjentów z prawdziwym wynikiem SMA jest wśród wszystkich dodatnich wyników bardzo wysoka i wynosi od 90% do 100%. Dodatkowo, nie stwierdzono żadnych wyników fałszywie pozytywnych, czyli wskazujących na obecność SMA wśród osób zdrowych.

W styczniu 2021 roku Europejska Organizacja ds. Rzadkich Chorób (EURORDIS) opublikowała kluczowe zasady dotyczące planowania oraz wdrażania programów przesiewowych noworodków jako standardu dla badań przesiewowych noworodków w Europie (Tabela 8) [55].

Cechy choroby, która może zostać objęta badaniem przesiewowym a SMA:

- istotny problem zdrowotny (dotyka nie tylko chorych, ale również ich rodziny),
- relatywnie częste występowanie (w kontekście innych chorób genetycznych),
- dostęp do czułego i niedrogiego testu diagnostycznego,
- choroba o ciężkim przebiegu,
- dostępność skutecznych i akceptowalnych opcji leczenia [34, 59].

Narodowy „Program badań przesiewowych noworodków na lata 2019–2022" [56] umożliwia już obecnie diagnozowanie 29 chorób. Włączenie SMA do listy chorób objętych programem jest związane z wdrożeniem modelu diagnostyki opartej jedynie na metodach molekularnych [56]. Program badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA ma zostać wdrożony od 2021 roku w 10 województwach, a od 2022 roku na terenie całego kraju [57, 58].

Wobec dostępu do skutecznych terapii, działania mające na celu zapewnienie szerokiego dostępu do badań przesiewowych dla SMA są priorytetem nie tylko dla Polski. Pierwszym krajem, który zarekomendował badania przesiewowe w SMA na poziomie krajowym, była Holandia [59]. Pionierem w zakresie prowadzenia badań przesiewowych SMA wśród noworodków są USA. W 2018 roku taki program uzyskał pozytywną rekomendację instytucji federalnych i wg stanu na listopad 2020 roku zostały objęte nim już 33 stany (68% noworodków) [61].

W kilku europejskich państwach prowadzone są obecnie badania przesiewowe w kierunku SMA

TABELA 8.
KLUCZOWE ZASADY DOTYCZĄCE BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW OPUBLIKOWANE PRZEZ EURORDIS [55]

Lp.	Treść zasady
1.	Badania przesiewowe powinny stwarzać możliwość pomocy noworodkowi oraz jego rodzinie w możliwie najszerszym zakresie. Oznacza to, że winny identyfikować choroby, na które można reagować, w tym choroby uleczalne.
2.	Badania przesiewowe noworodków powinny być zorganizowane w sposób odpowiedzialny, z jasno określonymi rolami i prawidłową komunikacją, powinny być dostosowane do krajowego systemu opieki zdrowotnej.
3.	Rodzina noworodka, u którego zdiagnozowano schorzenie w wyniku przeprowadzonego badania przesiewowego, powinna otrzymać wsparcie psychologiczne, socjalne i ekonomiczne od organów opieki zdrowotnej właściwych dla danego kraju.
4.	Wszyscy interesariusze powinni być włączeni w różne etapy procesu badań przesiewowych noworodków.
5.	Rozszerzanie programów badań przesiewowych noworodków powinno być prowadzone w sposób przejrzysty i stabilny. Każdy kraj lub region powinien posiadać jasno zdefiniowany, przejrzysty, niezależny, bezstronny i oparty na dowodach proces podejmowania decyzji, które schorzenia zostaną objęte programem badań przesiewowych noworodków.
6.	Zarządzanie programami badań przesiewowych noworodków powinno być kompleksowe, przejrzyste i możliwe do rozliczenia przed władzami krajowymi.
7.	Proces dotyczący włączania lub wykluczania schorzeń z programów badań przesiewowych noworodków powinien być oparty na najlepszych dostępnych dowodach odzwierciedlających dowody ekonomiczne w zakresie zdrowia, ale nie determinowanych wyłącznie przez ekonomię zdrowia.
8.	Niezbędne jest informowanie i edukowanie wszystkich interesariuszy na temat chorób rzadkich oraz procesu badań przesiewowych noworodków.
9.	W celu zapewnienia jednolitości i jakości procesu badań przesiewowych noworodków konieczne jest ustalenie ogólnoeuropejskich norm dotyczących czasu, metod pobierania próbek, podejmowania dalszych działań oraz informacji przekazywanych rodzicom.
10.	Próbki krwi powinny być przechowywane w krajowych biobankach do celów badawczych, przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiednich zabezpieczeń w zakresie ochrony danych i dostępu do nich.
11.	Ośrodki afiliowane przez Europejskie Sieci Referencyjne powinny zostać włączone do ścieżek opieki w różnych systemach opieki zdrowotnej, a także powinny być preferowane jako partnerzy przy ustalaniu zaleceń dotyczących polityki w zakresie badań przesiewowych noworodków.

o charakterze pilotażowym (Francja, Belgia, Włochy, Hiszpania). Być może kolejnym krajem, w którym zostanie uruchomione badanie pilotażowe, będzie Wielka Brytania [61–65]. Ponadto w kilku krajach (Austria, Dania, Norwegia, Szwecja, Szwajcaria) trwają prace nad włączeniem SMA jako kolejnej jednostki chorobowej do panelu badań przesiewowych noworodków [informacje uzyskane od firmy Novartis]. Także w Niemczech podjęto decyzję o rozpoczęciu badań przesiewowych noworodków na poziomie krajowym i od 2021 roku wszystkie dzieci rodzące się w Niemczech są badane w kierunku SMA [66]. Od 2022 roku badaniami przesiewowymi w kierunku SMA będą objęte także dzieci rodzące się na terenie całej Belgii [67]. Poza badaniami pilotażowymi dla badań przesiewowych dla SMA w Europie, odnaleziono informację, że takie programy były lub są prowadzone również w Australii [68], Kanadzie [69], Japonii [70], na Tajwanie [71] i Katarze [72]. Z kolei w Izraelu wykonywane są badania w kierunku nosicielstwa SMA u przyszłych rodziców [72, 73].



RYSUNEK 10.
BADANIA PRZESIEWOWE SMA W EUROPIE

Prowadzone są także działania w ramach sektora prywatnego, lecz w skali międzynarodowej, czego przykładem jest stworzenie *Europejskiego Sojuszu na rzecz Badań Przesiewowych Noworodków (NBS) w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni* (ang. *European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy*) [54]. Jego inicjatorem jest SMA Europe, a członkami m.in. European Reference Network, EAMDA, EURORDIS, TREAT-NMD, UMGC, Health-Ecore, Novartis, Biogen, Roche, University of Groningen, PerkinElmer i LaCAR [74]. Głównymi celami Sojuszu jest prowadzenie działań mających na celu skrócenie czasu potrzebnego do zdiagnozowania dziecka z SMA, czyli wprowadzenie badań przesiewowych do 2025 roku w Europie oraz wsparcie organizacji pacjenckich w ich wysiłkach na rzecz systemowego rozwiązania identyfikacji chorych dzieci.

3.4. Dostęp do opieki specjalistycznej w Polsce

W opiece nad pacjentem z SMA istotne znaczenie ma skoordynowana opieka i współpraca specjalistów z różnych dziedzin medycyny.

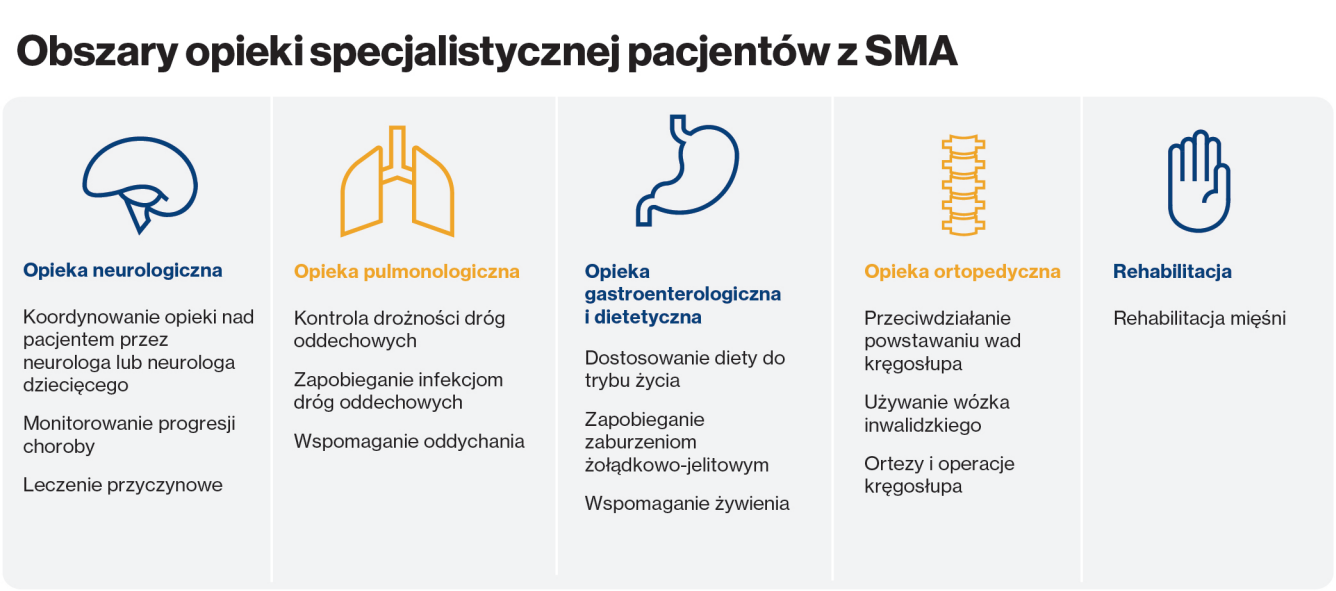
SMA dotyka różnych obszarów zdrowia pacjentów, dlatego bardzo istotne jest, by opieka nad chorymi była prowadzona w sposób skoordynowany i wielospecjalistyczny, odpowiednio do przebiegu choroby i potrzeb pacjentów. Powinna być

ona realizowana w sposób proaktywny, tj. wyprzedzający wystąpienie pewnych zaburzeń, zgodnie z wiedzą o przebiegu SMA. Oznacza to, że opiekę tę powinien sprawować zespół specjalistów znających przebieg SMA i posiadających odpowiednie doświadczenie. Problemy dotykające chorych z SMA bardzo często są ze sobą powiązane. Trudności z oddychaniem powodują, że przyjmowanie posiłków staje się utrudnione. Z kolei w trakcie karmienia istnieje zwiększone ryzyko aspiracji treści pokarmu lub płynu do dróg oddechowych, co może dodatkowo zwiększać ryzyko infekcji dróg oddechowych. Dodatkowo utrzymanie prawidłowej pozycji w trakcie karmienia utrudniają przykurcze i skrzywienia kręgosłupa.

Ważne jest zapewnienie długotrwałej opieki pulmonologicznej, której celem jest utrzymanie drożności dróg oddechowych i zapobieganie uporczywym infekcjom. Wykorzystywane są manualne oraz mechaniczne metody wspomagania kaszlu. U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby w pewnym momencie koniecznie jest wspomaganie oddychania przy użyciu odpowiednich urządzeń i technik zarówno nieinwazyjnych, które nie prowadzą do przerwania ciągłości tkanek jak również inwazyjnych, polegających na wprowadzeniu do tchawicy rurki tracheotomijnej poprzez otwór wykonany u nasady szyi [18, 19, 75].

Osłabienie mięśni powoduje także problemy z połykaniem i przyjmowaniem posiłków. Z kolei ograniczona aktywność fizyczna może prowadzić do powstania otyłości. Kluczowa jest zatem współpraca pacjentów i opiekunów z gastroenterologiem i dietetykiem, a ustalona dieta powinna być dostosowana do trybu życia chorego. Na zaawansowanym etapie choroby w odżywianiu pacjentów może pomóc wspomaganie żywienia z wykorzystaniem zgłębników, przetok odżywczych, lub wdrożenie żywienia drogą dożylną [18, 19, 75].

RYSUNEK 11.
OBSZARY OPIEKI SPECJALISTYCZNEJ NAD PACJENTAMI Z SMA [18, 19, 75, 76]



Zgodnie z aktualnymi standardami opieki nad pacjentem z SMA zalecane jest regularne monitorowanie stanu zdrowia chorego przede wszystkim w zakresie funkcjonowania układu oddechowego, pokarmowego oraz mięśniowo-szkieletowego (Tabela 9). Kontrola powinna być przeprowadzana co 3–6 miesięcy, jednak – w przypadku stabilnych pacjentów chodzących – może odbywać się rzadziej. Z kolei pacjenci niestabilni mogą wymagać częstszej kontroli [18, 19].

Pacjenci z SMA zawsze wymagają również opieki ortopedycznej i rehabilitacyjnej, która powinna być dostosowana do ich aktualnego stanu sprawności. Regularny trening fizyczny, rozciąganie mięśni i stosowanie ortez pozwalają na zachowanie siły mięśniowej i zapobiegają powstawaniu wad kręgosłupa. U pacjentów dotkniętych skoliozą i przykurczami należy rozważyć stosowanie ortez, które mogą wspomagać ich funkcjonowanie. Niekiedy stan pacjenta wymaga interwencji chirurgicznej [18, 19, 76].

Zakres opieki nad pacjentem z SMA powinien być dostosowany do jego aktualnego stanu funkcjonalnego i w związku z tym może się on różnić pomiędzy pacjentami. W przypadku pacjentów leżących istotne jest przede wszystkim utrzymywanie drożności

TABELA 9.
RUTYNOWA OCENA PACJENTÓW Z SMA ZGODNIE ZE STANDARDAMI OPIEKI [18, 19, 76]

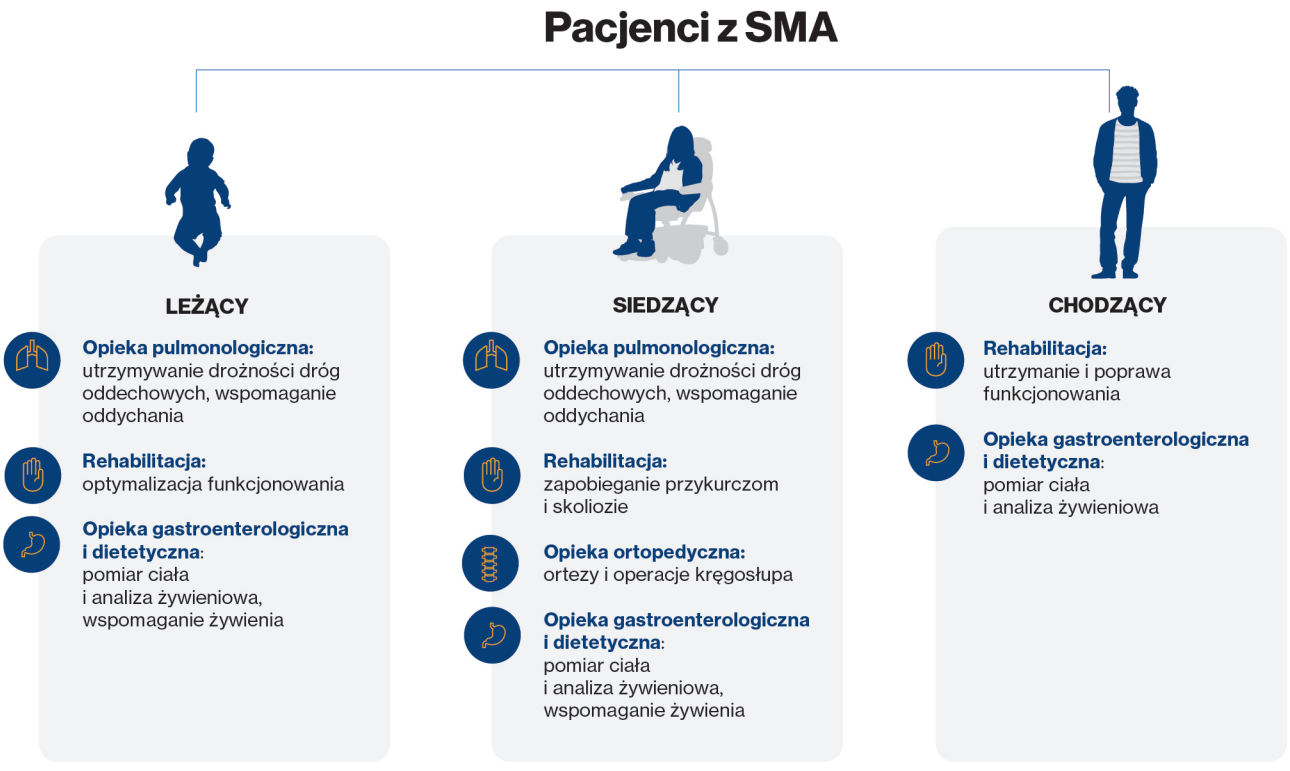
Pacjenci leżący	Pacjenci siedzący	Pacjenci chodzący
Opieka pulmonologiczna		
• Badanie fizykalne • Ocena hipowentylacji • Badanie snu lub polisomnogram[a] u wszystkich pacjentów objawowych lub w celu określenia, czy pacjent wymaga rozpoczęcia wentylacji nieinwazyjnej • Ocena refluksu żołądkowo-przełykowego	• Badanie fizykalne • Spirometria • Badanie snu lub polisomnogram[a] u wszystkich pacjentów z przynajmniej minimalnymi symptomami nocnej hipowentylacji • Ocena refluksu żołądkowo-przełykowego	• Badanie kliniczne z kontrolą wydolności kaszlu oraz symptomów nocnej hipowentylacji
Rehabilitacja/fizjoterapia		
• Ocena postawy ciała, skoliozy, dyslokacji biodra, deformacji klatki piersiowej, przykurczy • Ocena poziomu sprawności funkcjonalnej oraz rozwoju motorycznego	• Ocena postawy ciała, skoliozy, dyslokacji biodra, deformacji klatki piersiowej i stóp, przykurczy • Ocena poziomu sprawności funkcjonalnej oraz rozwoju motorycznego	• Ocena postawy ciała, skoliozy, dyslokacji biodra, przykurczy • Ocena ruchliwości, wytrzymałości, upadków • Ocena poziomu sprawności funkcjonalnej • Ocena osłabienia mięśni
Opieka gastroenterologiczna i dietetyczna		
• Ocena zdolności przełykania • Ocena trudności związanych z karmieniem • Analiza żywieniowa • Pomiar ciała • Ocena poziomu witaminy D • Ocena składu ciała i gęstości kości	• Ocena trudności związanych z karmieniem • Ocena zdolności przełykania – jeśli objawy kliniczne sugerują dysfagię • Analiza żywieniowa • Pomiar ciała • Ocena metabolizmu glukozy oraz poziomu witaminy D	• Analiza żywieniowa w przypadku niedowagi lub nadwagi • Pomiar ciała • Ocena metabolizmu glukozy oraz poziomu witaminy D

a) *Obejmujący pneumogram, zawsze kanał SpO2 (poziom saturacji hemoglobiny tlenem) i czasem kanał EKG.*

dróg oddechowych i ewentualne wspomaganie oddychania, rehabilitacja mająca na celu optymalizację funkcjonowania oraz regularny pomiar ciała i analiza żywieniowa, a w razie potrzeby także wspomaganie żywienia. Z kolei u chorych siedzących bardzo ważne jest zapobieganie przykurczom i skoliozie, stosowanie ortez lub przeprowadzenie operacji kręgosłupa. U osób chodzących najważniejsza jest rehabilitacja warunkująca utrzymanie i poprawę funkcjonowania oraz pomiar wagi ciała i analiza żywieniowa. Warto podkreślić, że przebieg choroby u każdego pacjenta z SMA jest inny, dlatego wymagają oni regularnej kontroli, która pozwoli na dostosowanie rodzaju i metod opieki (Rysunek 12). W celu zapewnienia całościowego podejścia do leczenia należy również uwzględnić konsultacje psychologiczne i psychospołeczne [18, 19].

3.4.1. AMBULATORYJNA OPIEKA SPECJALISTYCZNA (AOS)

W ostatnich latach wzrasta liczba porad udzielonych chorym z SMA w ramach AOS (dane dla rozpoznania ICD-10 G.12: zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne) – z poziomu 4 236 porad w 2015 roku do 5 695 porad w 2019 roku. Chorzy najczęściej korzystają z poradni neurologicznych (4 369 porad w 2019 roku, 77% spośród wszystkich udzielonych), a także genetycznych (532 porad, 9% spośród wszystkich udzielonych). Ponadto względnie często korzystano z pomocy poradni logopedycznych, chirurgii urazowo-ortopedycznej oraz z badań wykonywanych w pracowni rezonansu magnetycznego. Należy jednak zaznaczyć, że kod ICD-10 G.12 obejmuje także inne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego.



RYSUNEK 12.
OBSZARY OPIEKI SPECJALISTYCZNEJ NAD PACJENTAMI Z SMA [18, 19]

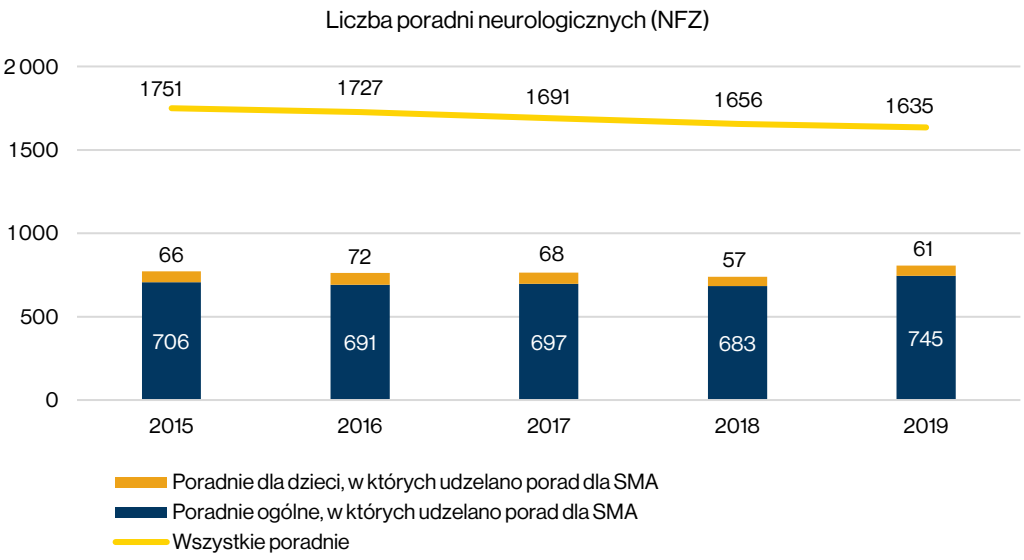
TABELA 10.
LICZBA PORAD UDZIELONYCH W RAMACH AOS DLA CHORYCH Z SMA W LATACH 2015–2019 [77]

Kategoria	2015	2016	2017	2018	2019
Razem, w tym:	**4 236**	**4 388**	**4 818**	**4 785**	**5 695**
Poradnia neurologiczna[a]	3 711	3 711	4 025	3 938	4 369
Poradnia genetyczna[a]	148	162	160	153	532
Poradnia logopedyczna[a]	86	103	195	246	231
Poradnia chirurgii urazowo-ortopedycznej[a]	84	114	103	113	163
Pracowania rezonansu magnetycznego	57	77	76	79	104
Inne poradnie	150	221	259	256	296

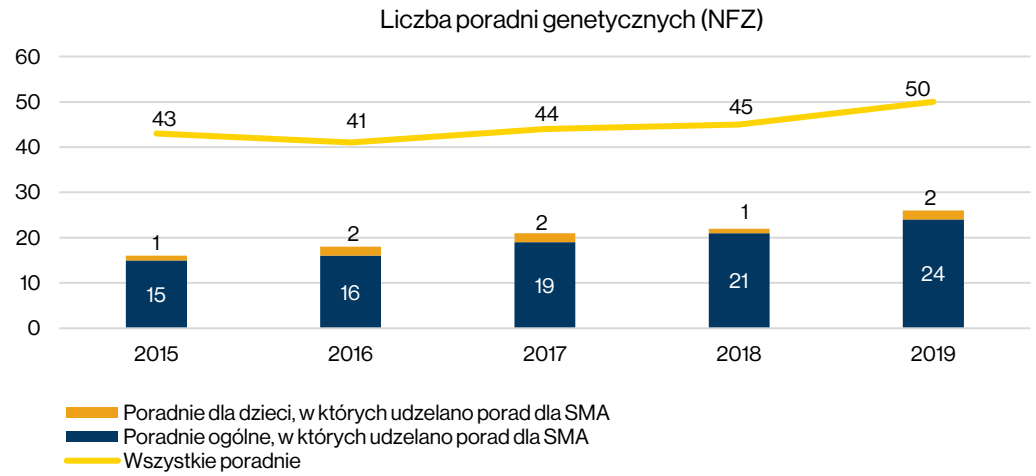
a) *W ramach poradni ogólnej lub dziecięcej.*

W latach 2015–2019 zmniejszyła się łączna liczba wszystkich poradni neurologicznych realizujących świadczenia w ramach NFZ, przy jednoczesnym wzroście liczby poradni, w których udzielano świadczeń chorym z SMA. W tym samym okresie wzrosła liczba wszystkich poradni genetycznych realizujących świadczenia w ramach NFZ, w tym dla chorych z SMA. W 2019 roku około 50% wszystkich poradni neurologicznych i genetycznych działających w ramach NFZ udzieliło co najmniej jednej porady choremu z SMA [77].

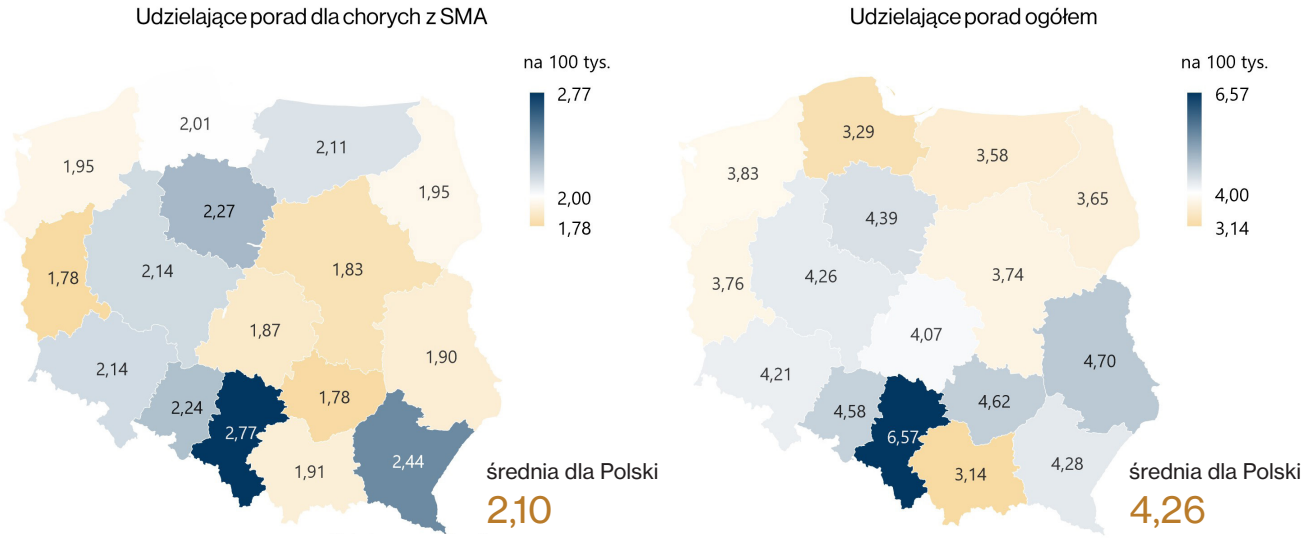
Rozmieszczenie zarówno poradni neurologicznych, jak i genetycznych, udzielających świadczeń w ramach AOS dla chorych z SMA jest zróżnicowane pomiędzy województwami. W przeliczeniu na liczbę mieszkańców najwięcej takich poradni neurologicznych znajduje się w województwie śląskim (2,77 na 100 tys. mieszkańców) a najmniej w województwach lubuskim i świętokrzyskim (1,78 na 100 tys. mieszkańców). W przypadku poradni genetycznych najwięcej znajduje się w województwie łódzkim (0,12) a najmniej w województwie wielkopolskim (0,03) [77].



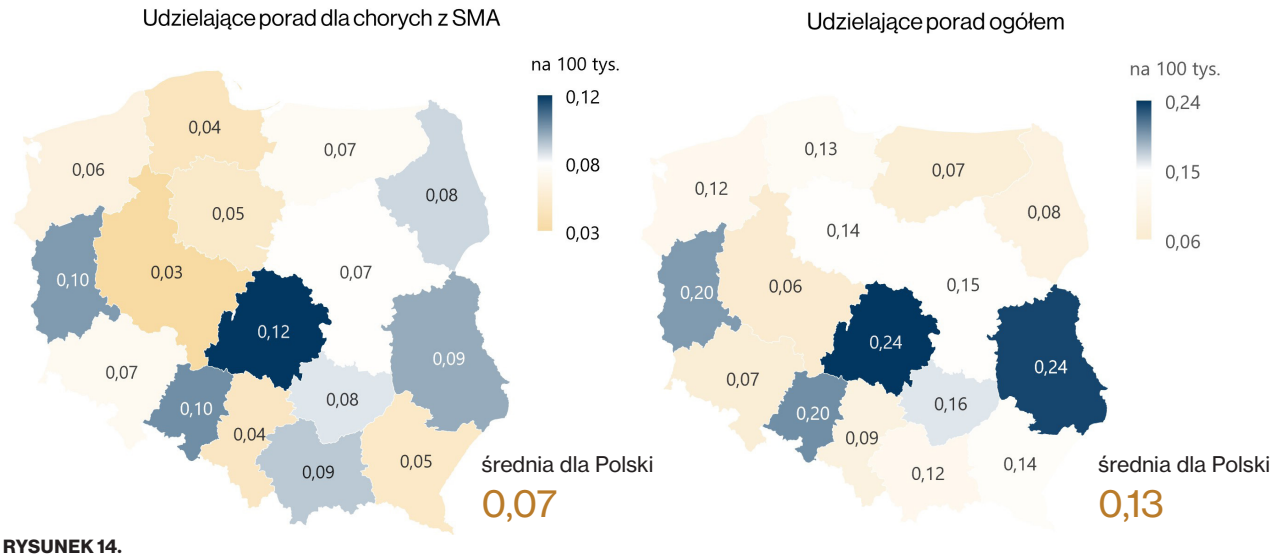
WYKRES 7.
LICZBA PORADNI NEUROLOGICZNYCH ŚWIADCZĄCYCH USŁUGI W RAMACH AOS NFZ [77]



WYKRES 8.
LICZBA PORADNI GENETYCZNYCH ŚWIADCZĄCYCH USŁUGI W RAMACH AOS NFZ [77]



RYSUNEK 13.
LICZBA PORADNI NEUROLOGICZNYCH UDZIELAJĄCYCH PORAD W RAMACH AOS NFZ W PRZELICZENIU NA 100 TYS. MIESZKAŃCÓW W 2019 ROKU [77]



RYSUNEK 14.
LICZBA PORADNI GENETYCZNYCH UDZIELAJĄCYCH PORAD W RAMACH AOS NFZ W PRZELICZENIU NA 100 TYS. MIESZKAŃCÓW W 2019 ROKU [77]

W przypadku innych poradni niż neurologiczne i genetyczne, które udzielają mniejszej liczby porad dla chorych z SMA, również widoczne jest zróżnicowane regionalne między województwami [77].

3.4.2. LECZENIE SZPITALNE

Chorzy z SMA ze względu na stan zdrowia mogą wymagać hospitalizacji. W ostatnich latach wzrasta liczba hospitalizacji w ramach tej grupy dla chorych z rozpoznaniem SMA. Pobyt w szpitalu pacjenta z SMA rozliczany jest w ramach grupy JGP A86 Choroby neuronu ruchowego [78].

W porównaniu z poprzednimi latami, w roku 2019 wzrosła liczba świadczeń udzielonych w ramach leczenia szpitalnego chorym z rozpoznaniem „choroba neuronu ruchowego", wg definicji zgodnej z metodologią zastosowaną w badaniu *Global Burden of Disease*. Wzrosła także liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia. W latach 2015–2018 liczba hospitalizowanych pacjentów wynosiła ok. 3,5 tys., natomiast w roku 2019 przekroczyła 8 tys., liczba hospitalizacji zaś przekroczyła 9,6 tys. Wszystkich świadczeń udzielono w niemal 300 placówkach [78].

Oprócz SMA do grupy chorób neuronu ruchowego należą też inne jednostki chorobowe, np. stwardnienie zanikowe boczne. Nie można jednoznacznie stwierdzić, że cały wzrost liczby udzielanych świadczeń wynika wyłącznie ze zmian, jakie miały miejsce w leczeniu SMA w tym roku (wprowadzenie programu lekowego), niemniej można przypuszczać, że właśnie ta jednostka chorobowa determinuje obserwowane zmiany w największym stopniu [78].

TABELA 11.
LICZBA HOSPITALIZACJI W RAMACH JGP A86 DLA CHORYCH Z SMA [78]

Rozpoznanie	2015	2016	2017	2018
Inne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne	121	128	129	112
Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, nieokreślony	188	162	174	173
Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego dziecięcy typu I	22	29	134	127
Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego	18	25	21	24
Razem SMA	**349**	**344**	**458**	**436**

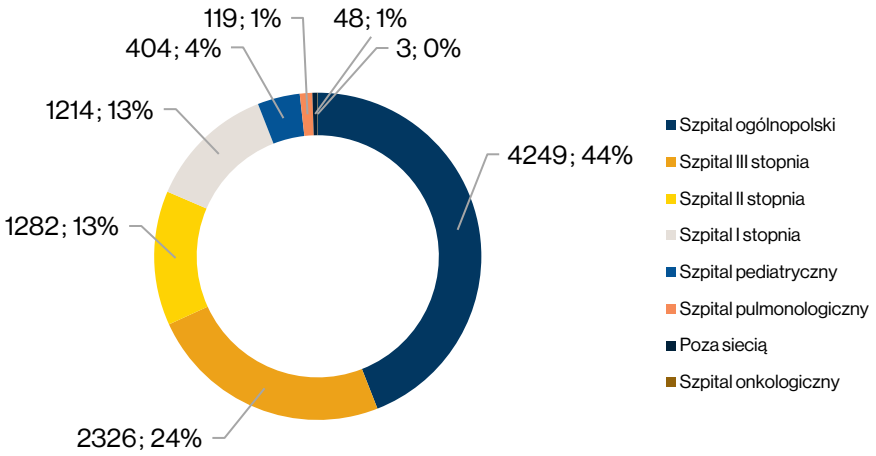
TABELA 12.
LICZBA PACJENTÓW ORAZ HOSPITALIZACJI DLA PACJENTÓW Z CHOROBAMI NEURONU RUCHOWEGO [77]

Kategoria	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów	3 256	3 348	3 440	3 584	8 053
Liczba hospitalizacji	2 973	2 969	3 118	3 231	9 645
Wartość osobodni	57 946	52 472	46 213	46 066	117 273
Liczba szpitali	289	284	294	280	286

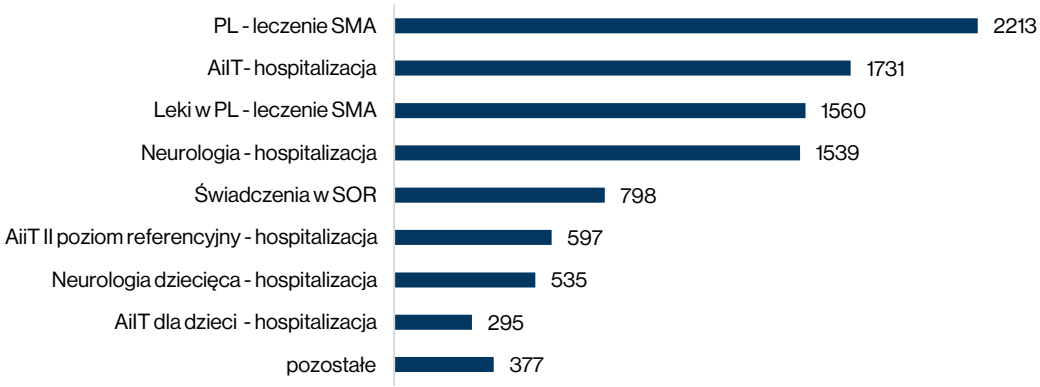
W danych o liczbie pacjentów oraz hospitalizacji za rok 2019 zawarte są dane o hospitalizacjach w ramach świadczenia *Program lekowy – leczenie rdzeniowego zaniku mięśni* oraz *Leki w programie lekowym – leczenie rdzeniowego zaniku mięśni*. Zgodnie ze szczegółowymi danymi dla odpowiednio 884 i 442 pacjentów udzielono 2 213 oraz 1 560 świadczeń (łącznie 3 773), co oznacza około 4 hospitalizacje na pacjenta rocznie związane z realizacją programu lekowego w 2019 roku [78].

Analizując miejsce udzielanych świadczeń spośród wszystkich hospitalizacji w 2019 roku dla osób z chorobą neuronu ruchowego, należy stwierdzić, że najwięcej z nich miało miejsce w szpitalach o poziomie referencyjności 'szpital ogólnopolski', a następnie 'szpital III, II i I stopnia' [78].

Z kolei, analizując zakres udzielanych świadczeń, trzeba zauważyć, iż najwięcej z nich było związanych z realizacją programu lekowego dla chorych z SMA. Ponadto, duża liczba hospitalizacji miała miejsce na oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii lub na oddziałach neurologicznych [78].



WYKRES 9.
LICZBA I ODSETEK HOSPITALIZACJI DLA POSZCZEGÓLNYCH POZIOMÓW SYSTEMU PODSTAWOWEGO SZPITALNEGO ZABEZPIECZENIA ŚWIADCZEŃ OPIEKI ZDROWOTNEJ DLA PACJENTÓW Z CHOROBĄ NEURONU RUCHOWEGO – LECZENIE SZPITALNE [77]



WYKRES 10.
LICZBA HOSPITALIZACJI ZE WZGLĘDU NA MIEJSCE / ZAKRES REALIZOWANEGO ŚWIADCZENIA – LECZENIE SZPITALNE [77]

3.4.3. REHABILITACJA

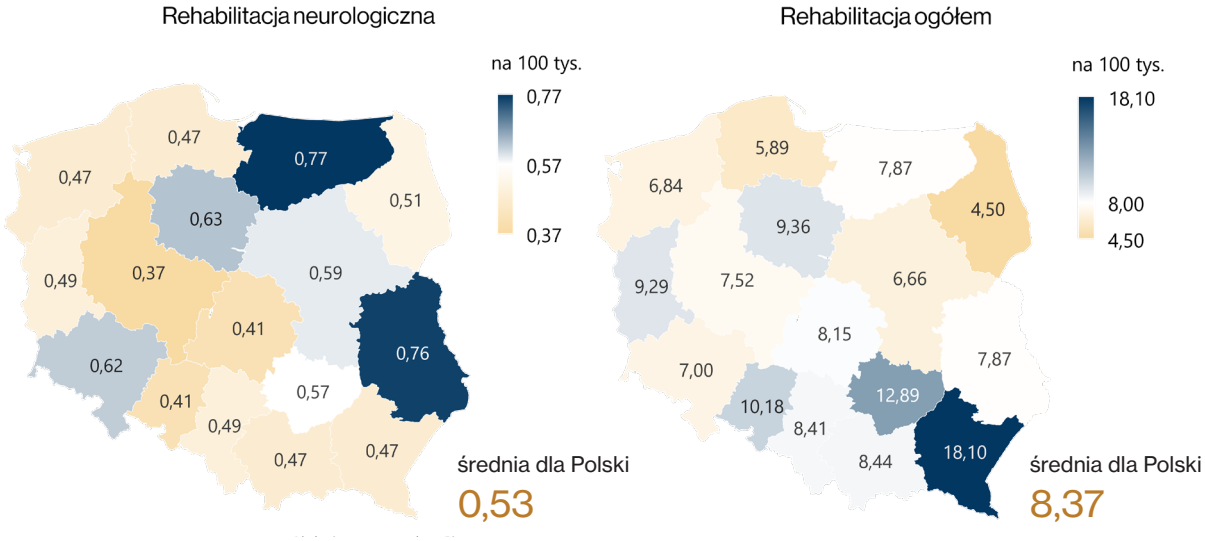
W 2019 roku liczba wszystkich ośrodków realizujących świadczenia w zakresie rehabilitacji na podstawie kontraktów zawartych z płatnikiem publicznym wyniosła 3 212. W większości z nich udzielano świadczeń w trybie ambulatoryjnym lub w warunkach dziennych. W tym samym roku dla rehabilitacji neurologicznej świadczenia realizowano w 202 ośrodkach pracujących wyłącznie w trybie stacjonarnym. W ostatnich latach widoczny jest nieznaczny wzrost liczby zakontraktowanych ośrodków [77].

Rozmieszczenie ośrodków realizujących świadczenia rehabilitacji neurologicznej oraz ogółem w przeliczeniu na liczbę mieszkańców przedstawia poniższy rysunek. Wskazuje on na silne zróżnicowane regionalne między województwami [77].

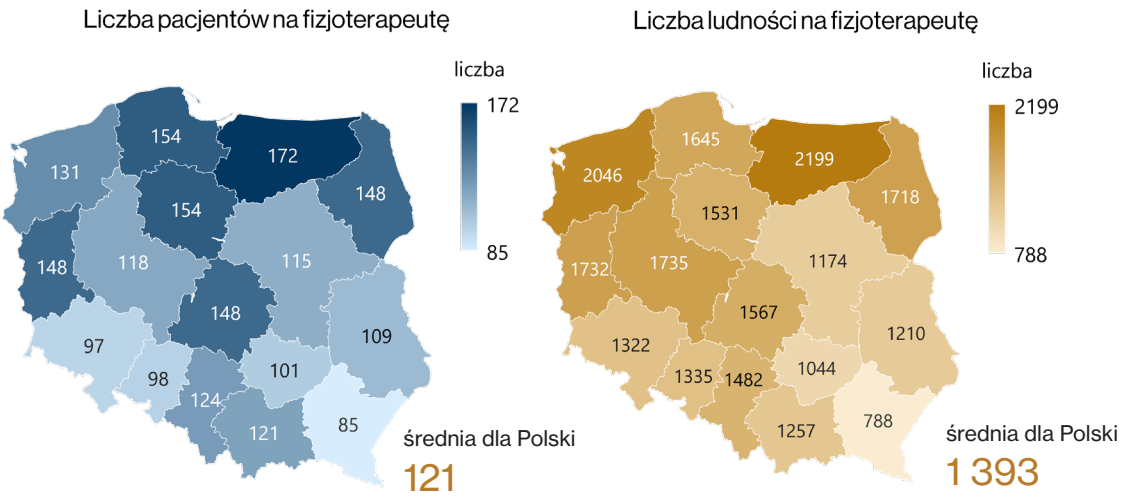
TABELA 13.
LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW ŚWIADCZĄCYCH USŁUGI REHABILITACJI W RAMACH NFZ [77]

Kategoria	2016	2017	2018	2019
Zakres świadczeń: razem				
Wszystkie ośrodki, w tym:	2 897	3 104	3 172	3 212
dzienne	751	782	836	839
stacjonarne	386	398	429	440
domowe	63	268	463	529
ambulatoryjne	2 536	2 704	2 654	2 639
Zakres świadczeń: neurologia				
stacjonarnie	197	198	204	202

część ośrodków udziela świadczeń w ramach więcej niż jednego typu warunku



RYSUNEK 15.
LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW REALIZUJĄCYCH USŁUGI W ZAKRESIE REHABILITACJI W RAMACH NFZ W PRZELICZENIU NA 100 TYS. MIESZKAŃCÓW W 2019 ROKU [77]



RYSUNEK 16.
LICZBA PACJENTÓW / LUDNOŚCI NA JEDNEGO FIZJOTERAPEUTĘ ŚWIADCZĄCEGO USŁUGI W RAMACH NFZ W 2019 ROKU [77]

O dostępności rehabilitacji świadczy także liczba pacjentów (faktycznych i potencjalnych) przypadająca na jednego fizjoterapeutę. Im mniej takich pacjentów, tym więcej czasu rehabilitant może poświęcić na każdego chorego. Łączna liczba wszystkich fizjoterapeutów w NFZ w Polsce w 2019 roku przekroczyła 27,5 tys. [77].

3.4.4. OPIEKA DŁUGOTERMINOWA

W 2019 roku świadczenia w zakresie opieki długoterminowej w ramach NFZ udzielało 1 999 ośrodków. Większość z nich realizowała świadczenia w warunkach domowych. W porównaniu z poprzednimi latami łączna liczba wszystkich ośrodków opieki długoterminowej, których działalność finansowana jest ze środków płatnika publicznego, utrzymuje się na zbliżonym poziomie [77].

W przeliczeniu na liczbę mieszkańców widoczna jest wyraźna koncentracja ośrodków opieki długoterminowej w województwach południowych (z wyłączeniem woj. małopolskiego) [77].

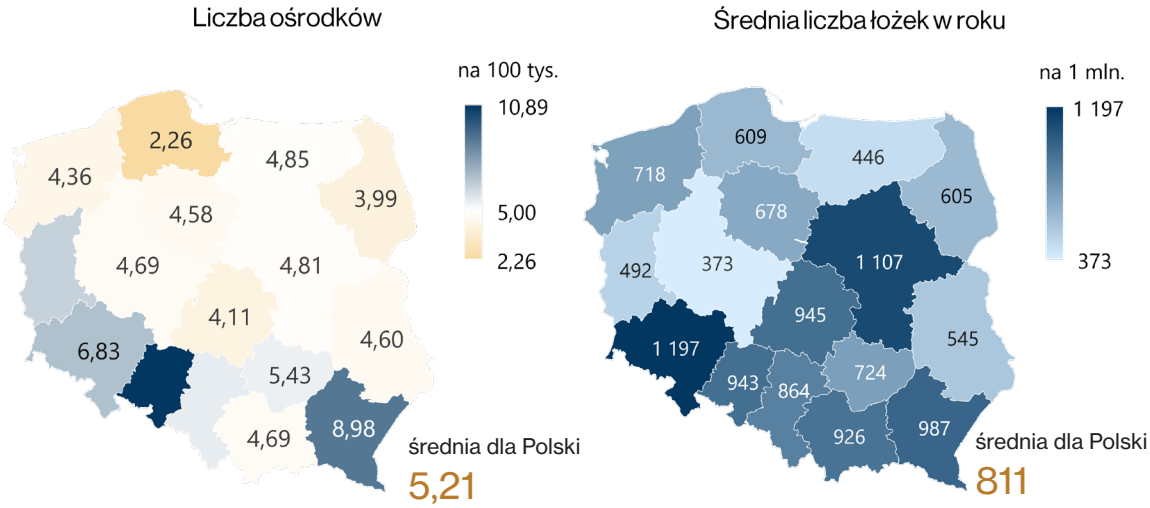
3.4.5. PODSUMOWANIE DOSTĘPU DO OPIEKI ZDROWOTNEJ W SMA

Bez zastosowania terapii modyfikującej przebieg choroby przedwczesny zgon u dzieci z najcięższymi postaciami SMA jest nieunikniony. Do czasu, gdy

TABELA 14.
LICZBA ŚWIADCZENIODAWCÓW ŚWIADCZĄCYCH USŁUGI OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ W RAMACH NFZ [77]

Kategoria	2016	2017	2018	2019
Wszystkie ośrodki, w tym:	**2 029**	**2 143**	**2 003**	**1 999**
stacjonarne	440	463	456	466
domowe	1668	1773	1627	1614

część ośrodków udziela świadczeń w ramach więcej niż jednego typu warunku



RYSUNEK 17.
LICZBA OŚRODKÓW I ŁÓŻEK DLA OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ UDZIELAJĄCYCH ŚWIADCZEŃ W RAMACH NFZ W PRZELICZENIU NA LICZBĘ MIESZKAŃCÓW W 2019 ROKU [77]

żaden lek modyfikujący przebieg choroby nie był dostępny, sytuacja pacjentów z SMA była bardzo ciężka. Wyniki przeprowadzonego w Polsce w 2018 roku badania ankietowego wykazały, że dzieci z SMA najczęściej znajdowały się pod opieką specjalistycznego ośrodka, w którym zostały zdiagnozowane, lecz tylko 33% z nich (lub ich opiekunów) zadeklarowało, że jest objęte opieką lekarza, który koordynuje całość leczenia. Bardzo często chorzy znajdowali się równolegle pod opieką wielu różnych specjalistów. Rodzice często podkreślali, że specjaliści rzadko konsultują się między sobą. Problemem był także brak zaufanego lekarza posiadającego doświadczenie w terapii SMA, który mógłby udzielić odpowiedzi na pytania rodziców i wskazać ośrodki, w których można otrzymać pomoc [44].

W badaniu z 2018 roku, przed wprowadzeniem nusinersenu, większość dorosłych pacjentów była pod stałą opieką tylko jednego lekarza, głównie w celu uzyskania niezbędnych recept, zleceń na wyroby medyczne czy skierowań. Chorzy wskazywali na ogólny brak zaufania do opieki zdrowotnej, co bardzo często argumentowane było brakiem dostatecznej wiedzy wśród lekarzy o SMA. Dostęp do lekarzy specjalizujących się w terapii SMA w populacji niepediatrycznej był bardzo ograniczony. Spośród pacjentów lub ich opiekunów, którzy pamiętali moment diagnostyki choroby, 80% stwierdziło, że w tym okresie nie otrzymało od personelu medycznego wyczerpującej informacji na temat SMA. Do najczęściej przekazywanych informacji należały krótka oczekiwana długość życia, brak możliwości leczenia i konieczność stałej rehabilitacji [44].

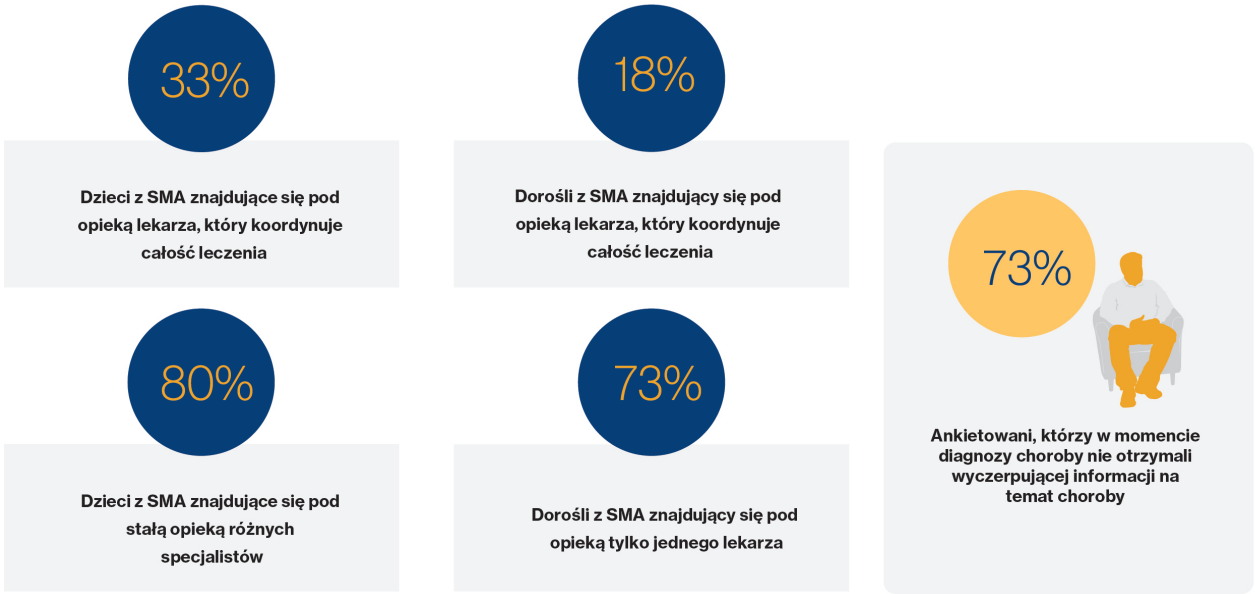
Najbardziej uciążliwym problemem dla osób dotkniętych SMA było zapewnienie opieki zastępczej dla chorego. Koszty usług opiekuńczych na wolnym rynku były wysokie dla rodziny i tak obciążonej już licznymi wydatkami, a opieka domowa dofinansowywana przez gminę lub państwo była niewystarczająca. Problem, na który zwracali uwagę chorzy lub ich rodzice, stanowił także dojazd do specjalisty. Niejednokrotnie organizacja wyjazdu do położonego w dalekiej odległości ośrodka specjalistycznego była wyzwaniem, a ośrodki te najczęściej

nie umożliwiały przeprowadzenia wizyty domowej. Niestety, w obliczu licznych problemów, część rodzin zmuszona była do rezygnacji z danego ośrodka lub całego leczenia. Dorośli cierpiący na SMA wskazywali, że znacznie łatwiej było im uzyskać pomoc lekarza, gdy byli jeszcze dziećmi [44].

W większości przypadków leczenie prowadzono w sposób nieskoordynowany, a niekiedy to pacjent lub jego opiekun odpowiadali za kierunek leczenia i rehabilitacji. Informacje o badaniach klinicznych nad terapiami w SMA otrzymywali od fundacji, a nie od lekarzy [44].

Sytuacja pacjentów z SMA zmieniła się w momencie, gdy pierwsza terapia modyfikująca przebieg choroby, czyli nusinersen została objęta refundacją. Od stycznia 2019 roku terapia nusinersenem jest dostępna w ramach programu lekowego prawie dla wszystkich pacjentów z SMA. Program lekowy wymusza koordynowaną opiekę, jednak stanowi to dopiero zalążek kompleksowej wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami. Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnymi standardami opieki nad pacjentem chorzy powinni regularnie uczestniczyć w wizytach kontrolnych, badaniach oceniających sprawność układu oddechowego, pokarmowego czy mięśniowo-szkieletowego, a także mieć dostęp do rehabilitacji. Zakres kompleksowej opieki zapisanej w ramach programu lekowego nie obejmuje jednak wszystkich działań zgodnych ze standardami międzynarodowymi, takich jak ustalenie planu opieki, planu rehabilitacyjnego albo konsultacje specjalistyczne.

Opiekę nad chorym prowadzą obecnie ośrodki specjalistyczne, w którym dostępne jest leczenie nusinersenem. Według danych Fundacji SMA do 27 ednostek szpitalnych w Polsce prowadzi program leczenia nusinersenem pacjentów z SMA (według danych dotyczących kontraktowania świadczeń przez NFZ realnie jest to 26 ośrodków [79]). Prawie wszystkie województwa, z wyjątkiem opolskiego, lubuskiego i świętokrzyskiego, dysponują przynajmniej jednym ośrodkiem, w którym dostępna jest terapia nusinersenem [80–82].



RYSUNEK 18.
WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO, DOTYCZĄCEGO OPIEKI NAD PACJENTAMI Z SMA, PRZEPROWADZONEGO W 2018 ROKU [44]

Obecna wycena świadczeń w opinii ekspertów klinicznych nie pozwala jednak na pełną realizację już przyjętych założonych działań dotyczących koordynacji leczenia. Nie jest to możliwe również z powodu braku finansowania dodatkowych konsultacji specjalistycznych, niedoboru specjalistów z doświadczeniem w leczeniu SMA, braku koordynatorów czy ograniczeń w dostępie do rehabilitacji.

Wprowadzenie programu lekowego z elementami opieki kompleksowej jest początkiem zmian systemowych prowadzących do wypracowania docelowego modelu opieki medycznej dla SMA. Co istotne, poza wprowadzeniem programu lekowego, w ostatnich latach obserwuje się stopniowy wzrost dostępu do świadczeń specjalistycznych w chorobach rzadkich. Wzrosła liczba ośrodków neurologicznych oraz genetycznych udzielających świadczeń dla chorych z SMA w ramach AOS, poprawia się także, wprawdzie bardzo powoli, dostęp do rehabilitacji. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo ogólnej poprawy sytuacji, szczególnie pacjentów włączonych do programu, nadal istnieją obszary wymagające zmian w zakresie integracji opieki, w tym dla pacjentów poza programem, opieki długoterminowej oraz rehabilitacji.

3.5. Dostęp do leków modyfikujących przebieg choroby w SMA

3.5.1. STATUS REJESTRACYJNY LEKÓW

Do niedawna postępowanie terapeutyczne u pacjentów z SMA sprowadzało się wyłącznie do leczenia objawowego. W ostatnich latach sytuacja się zmieniła i na rynku pojawiają się kolejne preparaty dedykowane chorym z SMA.

Pierwszym lekiem modyfikującym przebieg choroby, zarejestrowanym we wskazaniu SMA, był **nusinersen (ISIS396443)**. Terapia ta stała się dostępna najpierw na terenie Stanów Zjednoczonych, dzięki rejestracji przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) w 2016 roku, a rok później została zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), co umożliwiło stosowanie jej na terenie Unii Europejskiej. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego nusinersenu jest szerokie i obejmuje chorych z SMA niezależnie od wieku, typu choroby czy liczby kopii genu *SMN2* [83–85].

Mechanizm działania nusinersenu polega na zwiększeniu poziomu komórkowego białka SMN poprzez jego syntezę z pełnej długości mRNA *SMN2*, uzyskiwanego przez odpowiednią modyfikację procesu składania genu. Czasowe zwiększenie syntezy białka SMN prowadzi do zahamowania postępu choroby i poprawy stanu ruchowego, natomiast nie eliminuje głównej przyczyny SMA. Ze względu na krótki okres półtrwania leku jego podanie jest konieczne kilka razy w roku i może okazać się, że jego stosowanie będzie wymagane do końca życia pacjenta, przy czym decyzję o zakończeniu leczenia podejmuje lekarz na podstawie oceny korzyści i bezpieczeństwa terapii. Cząsteczki nusinersenu nie przekraczają bariery krew-mózg, dlatego lek musi być podawany bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego w kanale kręgowym, co związane jest z koniecznością wykonania punkcji lędźwiowej i wymaga zapewnienia odpowiedniej infrastruktury umożliwiającej aplikację leku. Niestety, u chorych na SMA często występuje skolioza, co znacznie utrudnia, a niekiedy nawet uniemożliwia podanie leku [36, 81, 83, 84].

Terapie zarejestrowane w leczeniu SMA

Terapia	Data rejestracji	Wskazanie rejestracyjne	Rodzaj terapii	Metoda podania	Dawkowanie	Dystrybucja leku w organizmie
Nusinersen	 2016	Pacjenci z SMA	Oligonukelotyd antysensowny, produkcja białka SMN na podstawie genu *SMN2*	 Punkcja lędźwiowa	4 dawki wysycające, następnie co 4 miesiące	 Układ nerwowy
	 2017	Pacjenci z SMA				
Onasemnogen abeparwowek	 2019	Pacjenci z SMA w wieku poniżej 2 lat	Terapia genowa, produkcja białka SMN na podstawie geny *SMN1*	 Podanie dożylne	1 raz w ciągu życia	 Ogólnoustrojowa
	 2020	Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjenci z SMA i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*				
Risdiplam	 2020	Pacjenci z SMA w wieku co najmniej 2 miesiące	Drobnocząsteczkowy lek, produkcja białka SMN na podstawie genu *SMN2*	 Podanie doustne	1 raz dziennie	 Ogólnoustrojowa
	 Procedura rejestracyjna w toku					

RYSUNEK 19.
TERAPIE ZAREJESTROWANE W LECZENIU SMA [83–88]

Kolejną przełomową terapią SMA okazał się **onasemnogen abeparwowek (AVXS-101),** który został dopuszczony do stosowania w Europie w 2020 roku u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub u pacjentów z SMA i nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2* bez względu na typ SMA. Wskazanie rejestracyjne obejmuje zatem pacjentów z najcięższą postacią choroby, czyli SMA typu 1. Rok wcześniej terapia ta została zarejestrowana przez FDA do stosowania u pacjentów z SMA w wieku poniżej 2 lat [15, 86, 88].

Onasemnogen abeparwowek to podawana jednorazowo terapia genowa ukierunkowana na wyeliminowanie skutków błędów genetycznych poprzez zapewnienie zastępczej czynności brakującego lub dysfunkcyjnego genu *SMN1*. Lek podawany w trakcie pojedynczego, trwającego około godziny wlewu dożylnego, podczas którego do organizmu chorego dostarczana jest nowa, funkcjonalna kopia genu *SMN1*. Przejmuje ona funkcję nieprawidłowego genu, zatrzymując postęp choroby. W przeciwieństwie do terapii nusinersenem, powtarzanej kilka razy w roku, onasemnogen abeparwowek podawany jest tylko raz, a istota jego działania polega na dostarczeniu do jądra komórkowego neuronu pełnej długości cDNA genu *SMN1*, który przejmuje funkcję brakującego lub uszkodzonego genu, zapewniając jego stałą ekspresję w komórkach postmitotycznych, co warunkuje wydajną syntezę białka SMN, niezbędnego do prawidłowego rozwoju neuronów ruchowych. Na szczególną uwagę zasługuje też fakt, że transgen dostarczany przez wektor AAV9 funkcjonuje w transdukowanej komórce w postaci episomu, bez konieczności integracji z genomem jądrowym gospodarza, ograniczając tym samym ryzyko ewentualnego zaburzenia integralności i funkcji genów pacjenta oraz zapewniając wysoki profil bezpieczeństwa [89].

Ostatnim z aktualnie dostępnych na rynku leków modyfikujących przebieg choroby jest **risdiplam (RG7916)**. Obecnie preparat ten zarejestrowany jest wyłącznie w Stanach Zjednoczonych, Chile, Brazylii, Ukrainie, Korei Południowej, Gruzji i Rosji. Procedura rejestracyjna w Unii Europejskiej jest w toku, a dopuszczenie leku na rynek europejski spodziewane jest w pierwszej połowie 2021 roku. W lutym 2021 roku Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą dopuszczenia risdiplamu na terenie Unii Europejskiej. Pomimo że lek nie jest jeszcze oficjalnie dostępny w Europie, niektórzy pacjenci mogą z niego skorzystać w ramach globalnego programu dostępu przedrejestracyjnego / humanitarnego (ang. *Global Pre-Approval Access / Compassionate Use Programme*). Warunkiem otrzymania leczenia w ramach programu jest wykazanie istotnych przyczyn medycznych uniemożliwiających terapię nusinersenem. Może to być na przykład problem z dooponowym podaniem leku, brak odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii [87, 90–92].

Mechanizm działania risdiplamu jest zbliżony do mechanizmu nusinersenu, celem obu terapii jest modyfikacja splicingu pre-mRNA transkrybowanego z genu *SMN2*, co przyczynia się do zwiększenia poziomu komórkowego pełnej długości białka SMN. Różnica dotyczy budowy molekularnej pomiędzy cząsteczkami – nusinersen to oligonukleotyd antysensowny, a risdiplam stanowi lek drobnocząsteczkowy, który wymaga wprawdzie codziennego stosowania, ale dostępny jest w postaci syropu, co znacznie poprawia komfort pacjenta oraz zmniejsza obciążenie dla systemu ochrony zdrowia [87].

3.5.2. OCENA SKUTECZNOŚCI ZAREJESTROWANYCH TERAPII

Nusinersen

Pierwsze badanie, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii modyfikującej przebieg SMA, dotyczyło nusinersenu i rozpoczęło się w 2011 roku.

Celem pierwszych badań, CS1 i CS2, którymi objęto pacjentów z objawowym SMA typu 2 lub 3 było przede wszystkim ustalenie odpowiedniej dawki leku. Po ich zakończeniu przewidziano możliwość kontynuacji leczenia w ramach badań CS10 oraz CS12. Kolejnym etapem, po dostosowaniu dawki, było sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii na większej grupie chorych. W tym celu przeprowadzono 2 duże badania – ENDEAR, wśród dzieci z objawowym SMA typu 1 w wieku 7 miesięcy lub młodszych, oraz CHERISH – wśród dzieci z SMA w wieku od 2 do 12 lat, które potrafiły siedzieć samodzielnie. Oba badania stanowiły randomizowane próby kliniczne i składały się z dwóch grup, z których jedna otrzymywała aktywne leczenie, a druga placebo.

Wstępne wyniki badań ENDEAR i CHERISH wykazały znaczną przewagę nusinersenu nad placebo, dlatego zostały zakończone przedwcześnie, a wszyscy pacjenci mieli możliwość stosowania nusinersenu w ramach badania SHINE. Dla dzieci, które z jakiegoś powodu nie mogły wziąć udziału w badaniach ENDEAR lub CHERISH, utworzono badanie CS3A. Nusinersen był także przedmiotem oceny w badaniu EMBRACE, jednak informacji dotyczących tego badania jest bardzo niewiele. Dzieci, które otrzymywały nusinersen w trakcie badań CS10, CS12, CS3A i EMBRACE, po ich zakończeniu także mogły kontynuować terapię w ramach badania SHINE. Efekty terapii nusinersenem oceniane są także wśród dzieci z przedobjawowym SMA z 2 lub 3 kopiami genu *SMN1* w aktualnie toczącym się badaniu klinicznym o akronimie NURTURE [93–98].

Wykazano skuteczność leku zarówno w terapii dzieci z objawowym, jak i przedobjawowym typem choroby. Spośród pacjentów z objawowym SMA typu 1, leczonych nusinersenem w badaniu ENDEAR, 64% dzieci siedziało samodzielnie, lecz tylko 1 dziecko (2%) potrafiło chodzić samodzielnie. Odsetek pacjentów, którzy pozostali przy życiu i nie wymagali stałej wentylacji mechanicznej wynosił 20%, co w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby jest sukcesem. Warto podkreślić, że w ramach badania ENDEAR przeprowadzono analizę skuteczności terapii w zależności od momentu rozpoczęcia terapii. Potwierdzono, że istotnie statystycznie większe korzyści odnosiły dzieci, u których terapię zainicjowano do 12 tygodni od rozpoznania choroby w porównaniu z grupą rozpoczynającą leczenie powyżej 12 tygodni od rozpoznania choroby (p dla interakcji = 0,008).

Terapia okazała się skuteczna także u osób z SMA typu 2 lub 3, u których zaobserwowano poprawę stanu funkcjonalnego ocenianego zgodnie ze skalami oceny przystosowanymi do pacjentów z SMA. Bardzo dobre wyniki osiągnięto wśród dzieci z przedobjawową postacią SMA, które biorą udział w badaniu NURTURE – zgodnie z ostatnimi wynikami prawie wszystkie dzieci potrafiły siedzieć i chodzić samodzielnie, żadne nie wymagało stałej wentylacji mechanicznej.

Profil bezpieczeństwa nusinersenu jest korzystny, mogą występować zdarzenia niepożądane związane ze sposobem podania leku (punkcja lędźwiowa), takie jak obrzęk pozabiegowy, wymioty, ból pleców, ból głowy [93–95, 97, 99, 100]. Uruchomione zostało także badanie kliniczne DEVOTE, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu stosowanego w znacznie wyższych dawkach [101].

TABELA 15.
DOSTĘPNE BADANIA KLINICZNE DLA TERAPII ZAREJESTROWANYCH W LECZENIU SMA [27, 94, 96, 98, 102–109]

Terapia	Badanie	Liczba pacjentów	Typ SMA	Liczba kopii genu *SMN2*	Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	Droga podania	Status badania	Przedłużenie badania
Nusinersen	CS1	28	Objawowy SMA typu 2 lub 3	3–5	2–14 lat	Punkcja lędźwiowa (podanie jednorazowe)	Zakończone	CS10, a następnie CS12 i SHINE (w toku)
	CS2	34	Objawowy SMA typu 2 lub 3	2–4	2–15 lat	Punkcja lędźwiowa (3 dawki wysycające)	Zakończone	CS12, a następnie SHINE (w toku)
	ENDEAR	121, w tym 80 otrzymało nusinersen	Objawowy SMA typu 1	2	≤ 7 mies.	Punkcja lędźwiowa (4 dawki wysycające, następnie co 4 mies.)	Zakończone	SHINE (w toku)
	CHERISH	126, w tym 84 otrzymało nusinersen	Objawowy SMA typu 2 lub 3, pacjenci samodzielnie siedzący	2–4	2–12 lat	Punkcja lędźwiowa (4 dawki wysycające, następnie co 4 mies.)	Zakończone	SHINE (w toku)
	CS3A	20	Objawowy SMA, pacjenci niewłączeni do badania ENDEAR lub CHERISH	2–3	3 tyg.–7 mies.	Punkcja lędźwiowa (3 dawki wysycające, następnie co 4 mies.)	Zakończone	SHINE (w toku)
	EMBRACE	21	Objawowy SMA	Nieokreślona	Nieokreślony	Punkcja lędźwiowa (brak danych)	Zakończone	SHINE (w toku)
	NURTURE	25	Przedobjawowy SMA	2–3	≤ 6 tyg.	Punkcja lędźwiowa (4 dawki wysycające, następnie co 4 mies.)	Badanie w toku	Brak
	DEVOTE	152 (planowana)	Objawowy SMA	Nieokreślona	≥ 2 lata	Punkcja lędźwiowa Część 1: 3 dawki wysycające, następnie co 4 mies.; Część 2: 2 dawki wysycające, następnie co 4 mies.; Część 3: co 4 mies.	Rekrutacja w toku	Brak
Onasemnogen abeparwowek	START	15	Objawowy SMA typu 1	2	< 6 mies.	Dożylna (podanie jednorazowe)	Zakończone	LT-001 (w toku)
	STR1VE-US	22	Objawowy SMA typu 1	2	< 6 mies.	Dożylna (podanie jednorazowe)	Zakończone	LT-002 (planowane)
	STR1VE-EU	33	Objawowy SMA typu 1	2	< 6 mies.	Dożylna (podanie jednorazowe)	Badanie w toku	LT-002 (planowane)
	SPR1NT	29	Przedobjawowy SMA	2–3	≤6 tyg.	Dożylna (podanie jednorazowe)	Badanie w toku	LT-002 (planowane)
	STRONG	31	Objawowy SMA typu 1	3	6 mies. – 5 lat	Punkcja lędźwiowa (podanie jednorazowe)	Częściowo wstrzymane	Brak

Terapia	Badanie	Liczba pacjentów	Typ SMA	Liczba kopii genu *SMN2*	Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	Droga podania	Status badania	Przedłużenie badania
Risdiplam	FIREFISH	Część 1. – 21 Część 2. – 41	Objawowy SMA typu 1	2	1–7 mies.	Doustna (codziennie)	Badanie w toku (część 2)	Brak
	SUNFISH	Część 1. – 51 Część 2. – 180, w tym 120 otrzymało risdiplam	Objawowy SMA typu 2 lub 3	2–4	2–25 lat	Doustna (codziennie)	Badanie w toku (część 2)	Brak
	JEWELFISH	174	Objawowy SMA, pacjenci uprzednio leczeni innymi aktywnymi lekami	Nieokreślona	6 mies.– 60 lat	Doustna (codziennie)	Badanie w toku	Brak
	RAINBOWFISH	25 (planowana)	Przedobjawowy SMA	Nieokreślona	≤ 6 tyg.	Doustna (codziennie)	Rekrutacja w toku	Brak

Onasemnogen abeparwowek

Program badań klinicznych nad terapią genową rozpoczął się w 2014 roku wraz z pierwszym badaniem START, które dotyczyło pacjentów z objawowym SMA typu 1. Następnie powstały dwa badania, STR1VE-US w Stanach Zjednoczonych i STR1VE-EU w Europie, do których włączono dzieci z objawowym SMA typu 1, oraz badanie SPR1NT, którym objęto dzieci z przedobjawową postacią SMA. Po zakończeniu tych badań pacjenci mają możliwość wzięcia udziału w ich przedłużeniach, LT-001 – dla dzieci z badania START, i LT-002 – dla dzieci z badań STR1VE-US, STR1VE-EU i SPR1NT. We wszystkich wspomnianych powyżej badaniach onasemnogen abeparwowek podawany był drogą dożylną. FDA zarekomendowała przeprowadzenie dodatkowego badania, które stanowiłoby uzupełnienie badania STRONG i potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii genowej podawanej metodą punkcji lędźwiowej [27, 102, 110, 111].

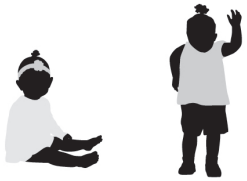
W badaniu START, po 2 latach od podania terapii genowej, wszystkie dzieci, które otrzymały terapeutyczną dawkę leku, pozostawały przy życiu, nie wymagały stałej wentylacji mechanicznej i osiągały także kolejne kamienie milowe rozwoju motorycznego – 75% z nich siedziało samodzielnie, a 17% chodziło bez pomocy. Skuteczność terapii potwierdzono także w drugim zakończonym już badaniu, STR1VE-US, w którym odsetek pacjentów wolnych od zdarzenia, zdefiniowanego jako zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej, pozostawał na wysokim poziomie (91%). Podobne wyniki obserwowano w badaniu STR1VE-EU, jednak jest ono wciąż w toku, a czas, który upłynął od podania leku, jest jeszcze stosunkowo krótki. W momencie udostępnienia ostatnich wyników badania średni okres obserwacji wynosił 10,6 miesiąca. Pomimo krótkiego okresu obserwacji, należy nadmienić, że ponad połowa dzieci (66%) osiągnęła w tym okresie kolejne kamienie milowe rozwoju motorycznego, które zazwyczaj nie są obserwowane u chorych z SMA typu 1, w tym 6 dzieci (19%) potrafiło już samodzielnie siedzieć. Prawie wszystkie dzieci, z wyjątkiem jednego, pozostały wolne od zdarzenia.

Pomimo że badanie SPR1NT, w którym onasemnogen abeparwowek podawano dzieciom przed wystąpieniem objawów choroby, jest jeszcze

Nusinersen

ENDEAR/SHINE
(mediana okresu obserwacji: około 3,4 roku)

58 pacjentów SMA typu 1



64% 2%

20% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej)

CHERISH/SHINE
(mediana okresu obserwacji: około 4,5 roku)

84 pacjentów SMA typu 2 lub 3



Poprawa stanu funkcjonalnego pacjentów

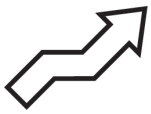
+4,6 punktu w skali HFMSE‡

+6,4 punktu w skali RULM‡

99% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu)

CS3A
(okres obserwacji: 2–27 mies.)

16 pacjentów SMA (typ nieokreślony) z 2 lub 3 kopiami *SMN2*



Poprawa w ocenie osiągniętych kamieni milowych rozwoju motorycznego

69%

63% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej)

*Po 24 mies. od rozpoczęcia leczenia, dane estymowane.

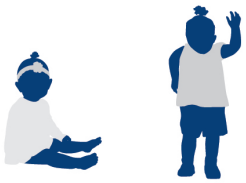
‡Skale służące do oceny stanu funkcjonalnego. pacjentów.

#W badaniu CS3A 16 pacjentów otrzymało terapeutyczną dawkę leku, natomiast 4 pacjentów otrzymało niższą dawkę.

Onasemnogen abeparwowek

START
(okres obserwacji: 24 mies. od podania terapii)

12* pacjentów SMA typu 1

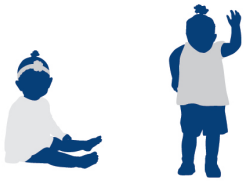


75% 17%

100% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej)

STR1VE-US
(okres obserwacji: 24 mies. od podania terapii)

22 pacjentów SMA typu 1

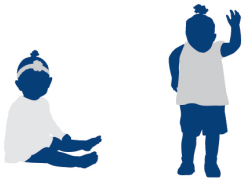


64% 5%

91% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej)

STR1VE-EU
(średni okres obserwacji: 10,6 mies.)

33 pacjentów SMA typu 1



19% 0%

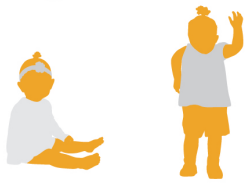
97% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej)

*W badaniu START 12 pacjentów otrzymało terapeutyczną dawkę leku, natomiast 3 pacjentów otrzymało niższą dawkę.

Risdiplam

FIREFISH część 2
(okres obserwacji: 12 mies. od rozpoczęcia terapii)

41 pacjentów SMA typu 1



29% 0%

85% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej)

SUNFISH część 2
(okres obserwacji: 12 mies. od rozpoczęcia terapii)

120 pacjentów SMA typu 2 lub 3



Poprawa poziomu niezależności opiekunów i pacjentów (≥ 12 lat)

Poprawa stanu funkcjonalnego pacjentów

100% Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu)

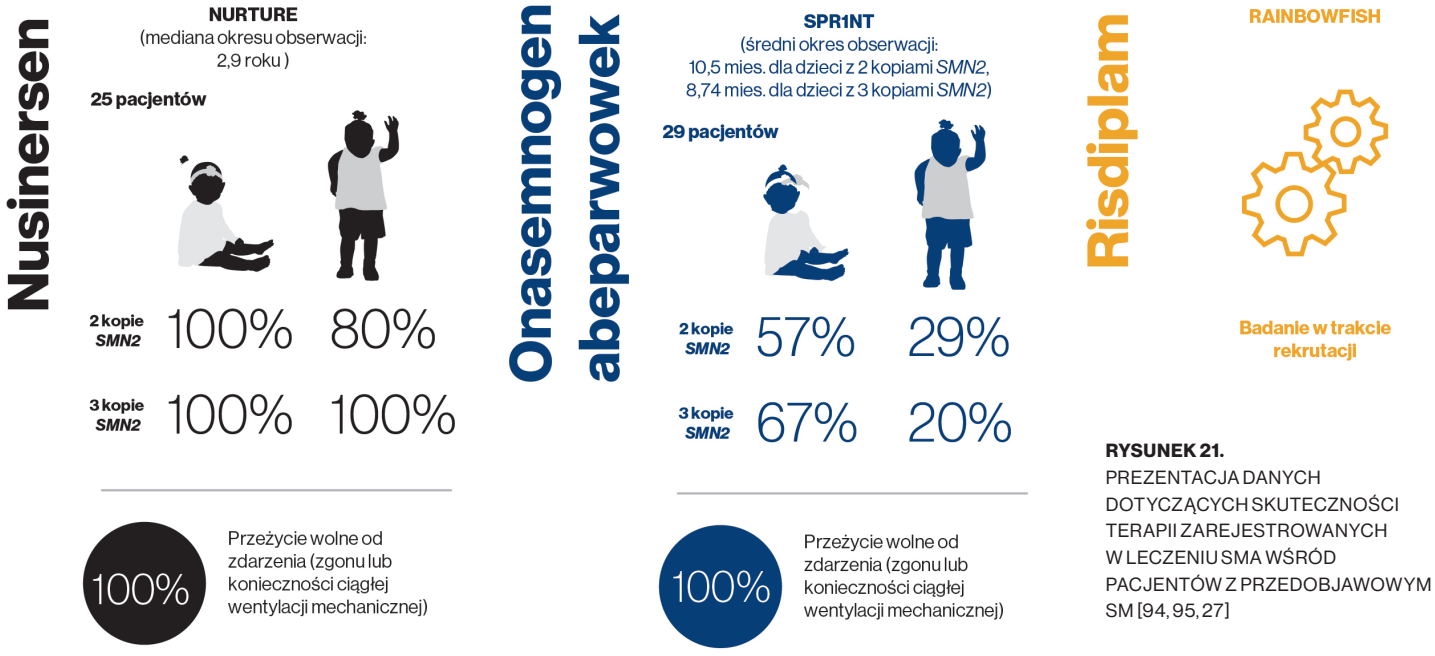
RYSUNEK 20.
PREZENTACJA DANYCH DOTYCZĄCYCH SKUTECZNOŚCI TERAPII ZAREJESTROWANYCH W LECZENIU SMA WŚRÓD PACJENTÓW Z OBJAWOWYM SMA [93, 94, 99, 27, 117–119, 100, 120, 112]

w toku, jego wstępne wyniki są obiecujące. Ponad połowa dzieci siedziała samodzielnie, część z nich potrafiła także samodzielnie chodzić, a wszyscy pozostali wolni od zdarzeń (zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej). Należy się spodziewać, że w kolejnych punktach czasowych odsetek pacjentów samodzielnie siedzących i chodzących będzie się stale zwiększał. Profil bezpieczeństwa (hepatotoksyczność, ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego) terapii genowej był korzystny i spójny we wszystkich dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych [27, 112–115]. W toku jest badanie RESPOND, które ma ocenić skuteczność terapii nusinersenem u chorych, którzy wcześniej otrzymali terapię genową, jednak w opinii lekarza wciąż mogą doświadczyć poprawy klinicznej [116].

Risdiplam

Badania kliniczne nad preparatem risdiplam prowadzone są od 2015 roku. W badaniu FIREFISH uczestniczyły dzieci z objawowym SMA typu 1, a w badaniu SUNFISH – dzieci i dorośli cierpiący na SMA typu 2 lub 3. Aktualnie trwa także badanie JEWELFISH, w którym risdiplam podawany jest pacjentom z różnymi typami SMA, uprzednio leczonymi innymi aktywnymi lekami lub preparatami eksperymentalnymi, w tym nusinersenem lub terapią genową. Badanie RAINBOWFISH, które jest w fazie rekrutacji chorych obejmie dzieci z przedobjawowym SMA [103].

Do chwili obecnej wyniki badań dotyczących risdiplamu zostały opublikowane jedynie częściowo. Terapia risdiplamem okazała się skuteczna w badaniu FIREFISH wśród dzieci z objawowym SMA typu 1. Pomimo że żadne dziecko nie potrafiło jeszcze chodzić samodzielnie, prawie 1/3 z nich siedziała samodzielnie. Odsetek dzieci, które przeżyły i nie wymagały stałej wentylacji mechanicznej, wynosił 85%. W trakcie trwania badania zmarło 3 dzieci. Badanie SUNFISH składa się z 2 części, w tym do pierwszej z nich włączano osoby już siedzące lub chodzące, natomiast do drugiej – pacjentów siedzących, ale niechodzących. Wyniki wykazały poprawę stanu funkcjonalnego oraz poprawę poziomu niezależności opiekunów i pacjentów w wieku co najmniej 12 lat. Głównym celem badania JEWELFISH jest ocena bezpieczeństwa i farmakodynamiki risdiplamu. Jego wyniki są ograniczone, jednak dowodzą, że risdiplam powoduje znaczny



RYSUNEK 21.
PREZENTACJA DANYCH DOTYCZĄCYCH SKUTECZNOŚCI TERAPII ZAREJESTROWANYCH W LECZENIU SMA WŚRÓD PACJENTÓW Z PRZEDOBJAWOWYM SM [94, 95, 27]

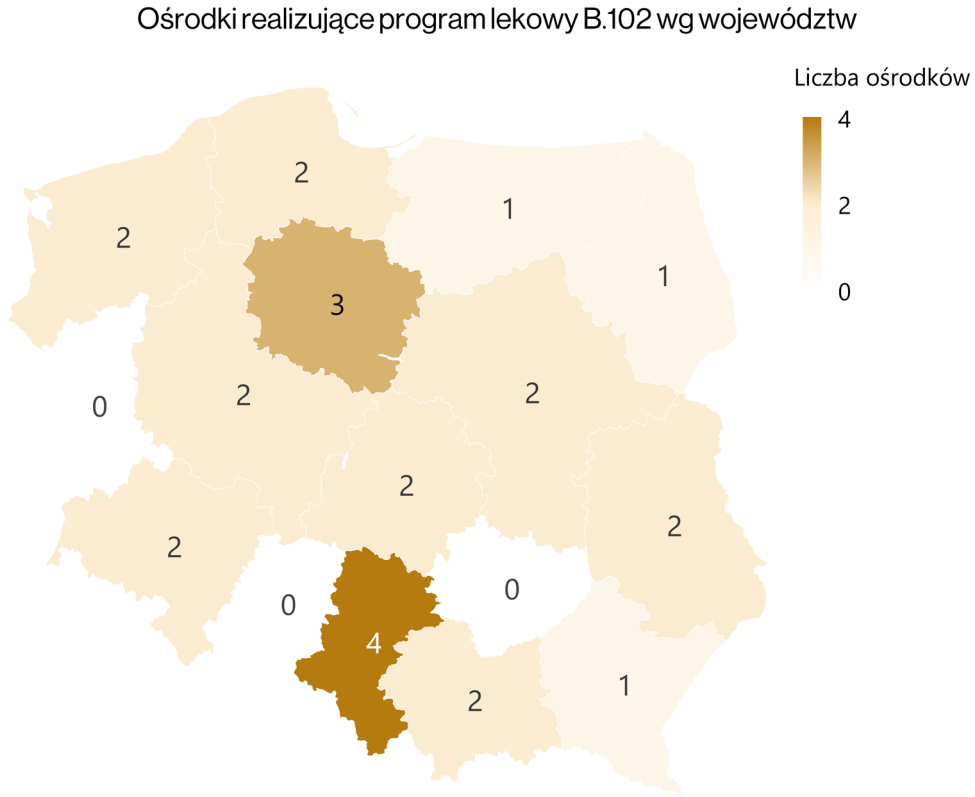
Obecnie wyniki badań NURTURE i SPR1NT nie są porównywalne, ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji pomiędzy badaniami.
W chwili ukazania się ostatnich dostępnych wyników badań dzieci, które otrzymały onasemnogen abeparwowek, znajdowały się na wcześniejszym etapie rozwoju niż dzieci leczone nusinersenem, w związku z czym nie osiągnęły jeszcze odpowiedniego wieku dla uzyskiwania kolejnych kamieni milowych rozwoju motorycznego. Należy się spodziewać, że w kolejnych wynikach badania SPR1NT odsetek pacjentów siedzących i chodzących samodzielnie będzie się stale zwiększał.

wzrost ilości białka SMN, a profil bezpieczeństwa leku jest korzystny i spójny z badaniami FIREFISH i SUNFISH. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane były z samą chorobą i dotyczyły zakażeń dróg oddechowych, bólu głowy czy gorączki. Badanie RAINBOWFISH wśród dzieci z przedobjawowym SMA jest w trakcie rekrutacji. Ponadto w Stanach Zjednoczonych uruchomiono badanie dotyczące biorównoważności risdiplamu w formie syropu z risdiplamem w formie tabletek rozpuszczalnych [103, 117–119, 121].

3.5.3. REFUNDACJA LEKÓW W POLSCE

Spośród leków zarejestrowanych dotychczas w leczeniu SMA nusinersen był pierwszym, który znalazł zastosowanie w praktyce klinicznej w Polsce, poza badaniami klinicznymi. Od 1 stycznia 2019 roku lek nusinersen jest w pełni refundowany w Polsce w ramach programu lekowego (B.102) w całym wskazaniu rejestracyjnym [121], a więc dla objawowych chorych z każdym zdiagnozowanym typem SMA, ale i dla chorych zdiagnozowanych na etapie przedobjawowym choroby.

W latach 2019–2020 program lekowy realizowany był odpowiednio w 25 i 26 ośrodkach [79] zlokalizowanych w 13 województwach, co oznacza średnio 2 ośrodki w każdym z województw. Niemal wszyscy świadczeniodawcy realizujący program lekowy zlokalizowani są w miastach wojewódzkich. Jedynym wyjątkiem jest województwo śląskie, gdzie leczenie można otrzymać w trzech miastach. W trzech województwach (lubuskie, opolskie, świętokrzyskie) żaden z ośrodków nie prowadził leczenia dla chorych ze SMA w ramach programu lekowego.



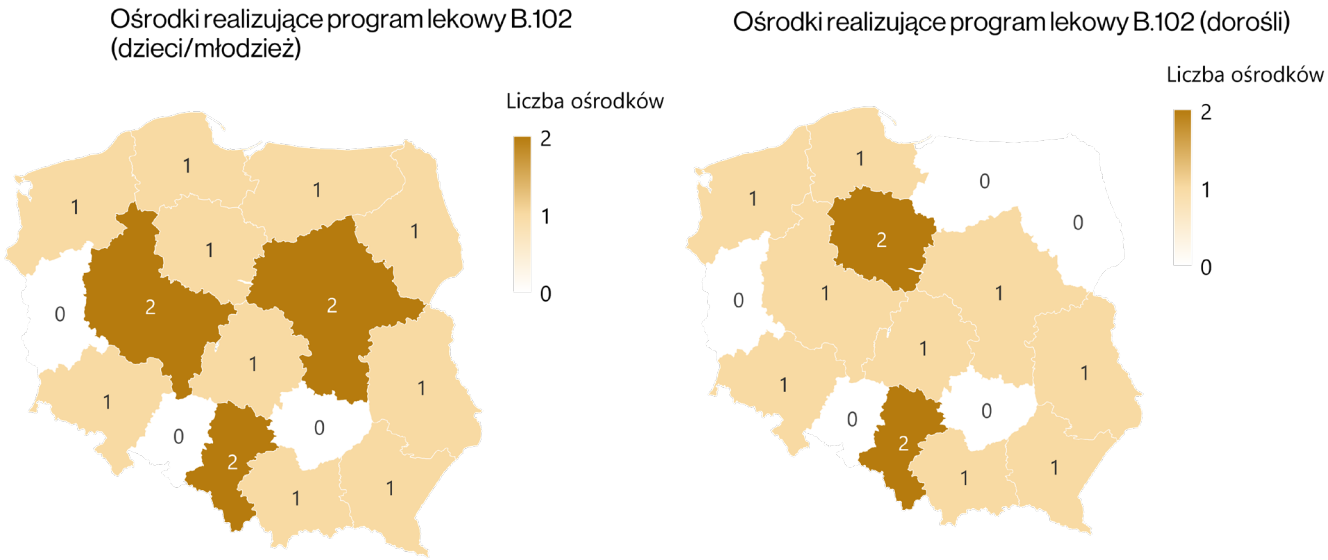
RYSUNEK 22.
OŚRODKI REALIZUJĄCE PROGRAM LEKOWY B.102 WG WOJEWÓDZTW - OGÓŁEM

W 11 z 13 województw, w których realizowany jest program lekowy, ośrodki zajmujące się jego realizacją udzielają świadczeń dla dzieci lub dorosłych. W województwach podlaskim i warmińsko-mazurskim realizowany jest program lekowy tylko dla dzieci. Łącznie, dzieci z SMA leczone są w 16 ośrodkach (zlokalizowanych w 13 województwach), a dorośli chorzy w 13 ośrodkach (zlokalizowanych w 11 województwach).

Nusinersen

W samych badaniach klinicznych poza granicami Polski leczenie otrzymali chorzy z 30 rodzin [123]. Po uruchomieniu tzw. programu wczesnego dostępu (ang. *Expanded Access Programme*)[3], umożliwiającego leczenie dzieci z najcięższą postacią choroby, czyli SMA typu 1, w marcu 2017 roku w Klinice Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" leczenie otrzymało 10 dzieci [124, 125]. W lipcu 2017 roku leczenie umożliwiono kolejnym 20 dzieciom, a do programu dołączone zostały kolejne dwa ośrodki terapeutyczne [126, 127].

Od 1 stycznia 2019 roku, lek nusinersen jest w pełni refundowany w Polsce w ramach programu lekowego w całym wskazaniu rejestracyjnym, a więc dla objawowych chorych z każdym zdiagnozowanym typem SMA, ale i dla chorych zdiagnozowanych na etapie przedobjawowym choroby. Według danych NFZ w pierwszym roku jego funkcjonowania leczenie otrzymało 442 pacjentów [128]. Według opinii ekspertów w 2020 roku do programu lekowego zakwalifikowano około 730 chorych, co oznacza, że leczenie otrzymało aż 2/3 chorych. Dane z 2020 roku wskazują, że na ponad 750 zgłoszonych wniosków, 20 pacjentów zostało wyłączonych z programu lekowego, głównie z powodu skoliozy lub rezygnacji i podjęcia innej terapii. W jednym z ośrodków, w których realizowany jest program lekowy – Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka", spośród 76 aktualnie leczonych pacjentów, 8 chorych wymaga podania leku pod kontrolą radiologiczną, a 6 – w znieczuleniu ogólnym. Inwazyjna droga podania nusinersenu stanowi jedno z ograniczeń tej terapii. Konieczność stosowania kontroli radiologicznej lub znieczulenia ogólnego stanowi obciążenie dla pacjenta, a także dla budżetu płatnika.



RYSUNEK 23.
OŚRODKI REALIZUJĄCE PROGRAM LEKOWY B.102 WG WOJEWÓDZTW - DZIECI I DOROŚLI

[3] *Mechanizm umożliwiający chorym nieodpłatne otrzymywanie leku jeszcze przed jego rejestracją, jego koszt ponoszony jest przez producenta leku. Takie same programy, pod inną nazwą, istnieją dla pozostałych leków stosowanych w terapii SMA.*

Dane gromadzone przez płatnika w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) potwierdzają skuteczność terapii [81, 129].

Onasemnogen abeparwowek

Dzięki staraniom Fundacji SMA w badaniach klinicznych wzięło udział udział 5 niemowląt z Polski [130]. Ponadto, dotychczas leczenie otrzymało kilkanaścioro dzieci w ramach podania komercyjnego leku, z czego 6 podań miało miejsce w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Lublinie [131, 132].

W grudniu 2019 roku ogłoszono wieloletni globalny program dostępu do onasemnogenu abeparwowek (ang. *AveXis [Novartis Gene Therapies] Managed Access Program*) [133]. Dzięki niemu powstała możliwość nieodpłatnego otrzymania leku dla chorych mieszkających w krajach, w których lek nie jest dopuszczony do obrotu, a którzy spełniają kryteria włączenia do terapii.

Risdiplam

W ramach badań klinicznych risdiplam otrzymuje 33 chorych z SMA typu 2 lub typu 3 oraz kilkoro dzieci z SMA typu 1. (informacje ze strony Fundacji SMA [134]). Jest to jeden z pierwszych leków, w przypadku którego polskie ośrodki biorą czynny udział w jego badaniach klinicznych.

W kwietniu 2020 roku firma Roche uruchomiła Globalny program dostępu przedrejestracyjnego / humanitarnego (ang. *Global Pre-Approval Access / Compassionate Use Programme*), który początkowo w Polsce pozwalał na leczenie chorych z SMA typu 1, którzy z przyczyn medycznych nie mogli otrzymać leczenia nusinersenem (niemożliwe podanie leku lub lek okazał się nieskuteczny wg kryteriów programu lekowego). Pod koniec sierpnia 2020 roku w ramach tego programu leczenie otrzymał pierwszy polski chory z SMA typu 1. Obecnie w programie mogą wziąć udział także chorzy z SMA typu 2. Zgodnie z danymi z lutego 2021 roku risdiplam w ramach programu dostępu przedrejestracyjnego otrzymuje prawie 50 dzieci i dorosłych w Polsce [90, 135–137].

3.5.4. TERAPIE W TRAKCIE BADAŃ

W ostatnich latach prace nad terapiami stosowanymi u pacjentów z SMA postępują bardzo intensywnie. Poza opcjami terapeutycznymi, przedstawionymi w poprzednim rozdziale, trwają badania nad kolejnymi metodami leczenia SMA. Przedmiotem obserwacji są preparaty testowane w ramach badań klinicznych, zarówno cząsteczki, których celem jest zwiększenie produkcji białka SMN, jak i leki, których celem jest bezpośrednie działanie na komórkę mięśniową [7, 138].

Jednym z preparatów eksperymentalnych jest **branaplam (LMI070)**, którego mechanizm działania jest podobny do mechanizmu risdiplamu, i polega na zwiększeniu produkcji białka SMN otrzymanego z genu *SMN2*. Lek ma postać syropu i podawany jest jeden raz w tygodniu. Aktualnie w toku jest badanie branaplamu wśród dzieci z SMA typu 1. W 2016 roku zaobserwowano poważne zdarzenia niepożądane u zwierząt, którym podawano wysokie dawki leku, co spowodowało zmniejszenie dawki w badaniu klinicznym i wstrzymanie dalszej rekrutacji. Prace nad preparatem zostały zintensyfikowane i ostatecznie udało się ustalić, że niekorzystny profil bezpieczeństwa obserwowany był wyłącznie w przypadku konkretnego gatunku zwierząt. W 2018 roku badanie zostało wznowione i trwa nadal [138–141].

Osobną grupę leków, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów z SMA, stanowią preparaty stosowane w celu wzmacniania siły mięśniowej poprzez bezpośredni wpływ na komórkę mięśniową. W 2014 roku rozpoczęto prace nad oceną skuteczności preparatu tirasemtiv wśród pacjentów z SMA, a w trakcie postępu prac doszło do powstania nowej cząsteczki – **reldesemtiv (CK-2127107).** W 2016 roku rozpoczęto badanie kliniczne, którego celem była ocena reldesmtiv w leczeniu pacjentów z SMA typu 2–4. Badanie zostało zakończone, a dalsze losy leku nie są znane. Innym preparatem, którego mechanizm oparty jest na działaniu na komórkę mięśniową, jest **apitegromab (SRK-015)**. Aktualnie lek ten jest przedmiotem badania, którym objęto pacjentów z SMA typu 2 i 3 [138, 141–143].

Terapie SMA w trakcie badań klinicznych

	Zwiększenie produkcji białka SMN	Bezpośredni wpływ na komórkę mięśniową	
	BRANAPLAM (LMI070)	RELDESEMTIV (CK-2127107)	APITEGROMAB (SRK 015)
POPULACJA DOCELOWA	SMA typ 1	SMA typ 2-4	SMA typ 2 i 3
METODA PODANIA	Podanie doustne	Podanie doustne	Podanie dożylne
DAWKOWANIE	1 raz tygodniowo	2 razy dziennie	Co 4 tygodnie
DYSTRYBUCJA LEKU W ORGANIZMIE	Ogólnoustrojowa	Ogólnoustrojowa	Ogólnoustrojowa
STATUS	Badanie w toku	Badanie zakończone	Badanie w toku

RYSUNEK 24.
TERAPIE SMA W TRAKCIE BADAŃ KLINICZNYCH [138, 140, 142, 143]

3.6. Dostęp do innowacyjnych leków w chorobach rzadkich w Polsce

Wprowadzenie Funduszu Medycznego w 2020 jest odpowiedzią na oczekiwania społeczne dotyczące finansowania leków i świadczeń medycznych, szczególnie w obszarze chorób rzadkich i onkologicznych. Ustawa o Funduszu Medycznym po raz pierwszy w Polsce wprowadza oficjalnie pojęcie innowacyjności w zakresie technologii lekowej i dedykowany im specjalny budżet.

Pierwszy wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności obejmie produkty zarejestrowane po 1 stycznia 2020 roku, stosowane w chorobach rzadkich lub onkologii. Zostanie on opracowany przez AOTMiT w ciągu 3 miesięcy po wejściu w życie ustawy o Funduszu Medycznym. Z kolei pierwszy wykaz leków o wysokiej wartości klinicznej obejmie leki zarejestrowane po 1 stycznia 2017 roku. Zostanie on opracowany przez AOTMiT w ciągu 9 miesięcy po wejściu w życie ustawy o Funduszu Medycznym.

Lista leków zarejestrowanych po 1 stycznia 2020 roku we wskazaniu onkologicznym lub we wskazaniu dotyczącym chorób rzadkich (na podstawie kategorii wprowadzonej przez EMA) obejmuje 22 pozycji, zaś lista leków zarejestrowanych po 1 stycznia 2017 roku (we wszystkich wskazaniach) obejmuje ponad 200 pozycji (stan na 12 października 2020 roku).

W dniu 26 lutego 2021 roku ukazał się pierwszy wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Znalazła się na nim m.in. terapia genowa – onasemnogen abeparwowek we wskazaniu SMA 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2* [144].

Ustawa nie precyzuje, jakie kryteria będą brane pod uwagę przy tworzeniu tych list i ocenie innowacyjności. Zasadniczo innowacje w medycynie dzieli się na innowacje terapeutyczne, farmakologiczne oraz technologiczne. Najważniejsze z punktu widzenia pacjenta są innowacje terapeutyczne, gdyż one odpowiadają na niezaspokojone potrzeby wynikające z braku dostępności skutecznych alternatyw terapeutycznych lub też ich niewystraczającej skuteczności czy bezpieczeństwa. Pozostałe 2 rodzaje innowacyjności odnoszą się głównie do poprawy procesu produkcyjnego, ale również do zmiany sposobu leczenia pacjentów (np. poprzez modyfikację sposobu podawania).



RYSUNEK 25.
PODZIAŁ INNOWACJI W MEDYCYNIE

Jeszcze niedawno jedyną opcją leczenia SMA było postępowanie objawowe, obejmujące m.in. konieczność prowadzenia wentylacji mechanicznej (metody nieinwazyjne i inwazyjne), interwencje żywieniowe i rehabilitację. W 2016 roku pojawił się pierwszy lek modyfikujący przebieg SMA, a od 1 stycznia 2019 roku jest on również refundowany w Polsce. Obecnie do leczenia nusinersenem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q, potwierdzonego badaniem genetycznym.

W modelu MCDA [145] terapia genowa onasemnogenem abeparwowek uzyskała wynik powyżej 70% w populacji objawowej oraz blisko 40% w populacji przedobjawowej, co oznacza silną rekomendację do finansowania w leczeniu SMA, ze względu na punkt odcięcia do finansowania leku na poziomie 21,7%.

3.6.1. OCENA INNOWACYJNOŚCI NA ŚWIECIE

Aktualnie terapia genowa onasemnogenem abeparwowek jest przedmiotem oceny dokonywanej przez kilka agencji HTA na świecie, takich jak NICE, CADTH, PBAC, ZIN oraz IQWIG. Pozytywnie do finansowania ze środków publicznych terapii onasemnogenem abeparwowek odniosły się agencje HTA Anglii (NICE), Szkocji (SMC), i Francji (HAS). Rekomendacja SMC obejmuje chorych z kliniczną diagnozą SMA typu 1 oraz przedobjawowych pacjentów z maksymalnie 3 kopiami genu *SMN2*, o ile można podejrzewać, że rozwinie się u nich SMA typu 1. Z kolei rekomendacja HAS dotyczy pacjentów z SMA typu 1, u których objawy rozpoczęły się po 3 mies. życia, pacjentów z SMA typu 2 oraz przedobjawowych z 2 lub 3 kopiami genu *SMN2*.

TABELA 16.
OCENA INNOWACYJNOŚCI ONASEMNOGENU ABEPARWOWEK

Rodzaj innowacji	Preparat onasemnogen abeparwowek jest innowacyjny we wszystkich wymienionych obszarach.
Innowacja terapeutyczna	Stosowanie terapii genowej onasemnogenem abeparwowek w SMA cechuje się wysoką skutecznością w populacji pacjentów z objawowym SMA1. Ponadto istnieją przesłanki, że wysoka skuteczność terapii onasemnogenem abeparwowek obejmuje także pacjentów z przedobjawowym SMA. W odniesieniu do rozwoju motorycznego wyrażonego osiągniętymi kamieniami milowymi odnotowano przewagę terapii onasemnogenem abeparwowek nad nusinersenem wśród dzieci z objawowym SMA1. Pomimo krótkiego okresu obserwacji w badaniu dla onasemnogenu abeparwowek w populacji przedobjawowej, wyniki rozwoju motorycznego wydają się bardzo obiecujące. Terapia ta stanowi stosunkowo bezpieczną terapię, a jej profil bezpieczeństwa jest łagodny i akceptowalny.
Innowacja technologiczna	Onasemnogen abeparwowek to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (*SMN1*) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny choroby.
Innowacja farmakologiczna	Onasemnogen abeparwowek podaje się w postaci pojedynczej dawki we wlewie dożylnym, podczas gdy jedyna dotychczas dostępna terapia modyfikująca przebieg choroby podawana jest w postaci dokonałowej, co wiąże się z uciążliwością dla pacjenta oraz obciążeniem szpitali prowadzących terapię.

TABELA 17.
OCENA MCDA ONASEMNOGENU ABEPARWOWEK

Kryterium	Populacja objawowa		Populacja przedobjawowa	
	Poziom realizacji	Waga	Poziom realizacji	Waga
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania (nieobejmującego nowej terapii)	3,9 QALY / 10,4 LYG	7,62%	22,8 QALY / 26,02 LYG	2,95%
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie (tj. bez nowej terapii)	Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%	Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%
Populacja objęta leczeniem	W większości dzieci	2,6%	W większości dzieci	2,6%
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (wydłużenie życia lub poprawa jakości)	6,04 QALY	27,02%	0,0 QALY	0,0%
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem)	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4%	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4%
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	0,5 mln zł	13,3%	0,3 mln zł	13,3%
Suma		**70,34%**		**38,65%**

Ocenianą technologię analizuje się pod kątem wszystkich siedmiu kryteriów, wybierając dla każdego z nich odpowiedni poziom realizacji. Wynikiem oceny jest suma wag dla wybranych poziomów – wartość na skali 0–100%, gdzie wyniki 0 i 100% przypisane są interwencjom, które realizują odpowiednio najniższy i najwyższy poziom wszystkich kryteriów. Uzyskany wynik zestawia się z progiem odcięcia, po przekroczeniu którego rekomenduje się refundację danej interwencji.

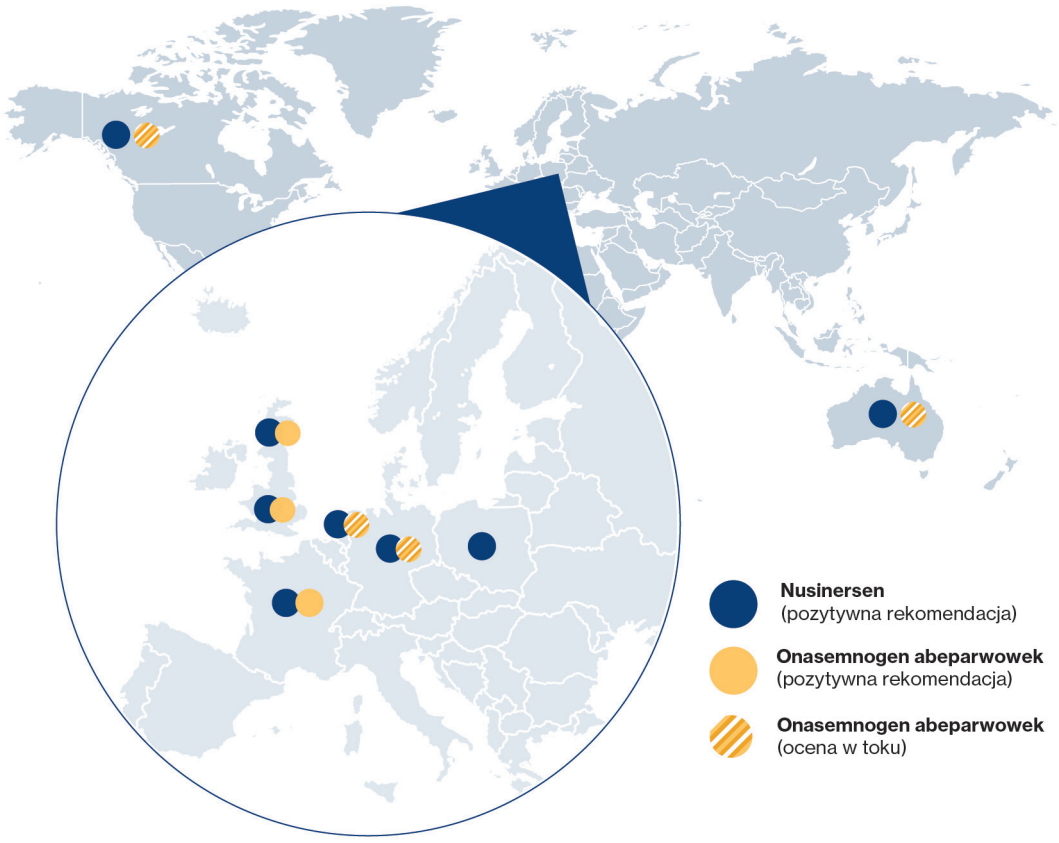
Ponadto wstępną pozytywną rekomendację wydała także brytyjska NICE, zgodnie z którą terapia genowa ma być dostępna dla dzieci z SMA typu 1 w wieku do 6 mies. lub w wieku 7–12 mies. – w przypadku zgody multidyscyplinarnej komisji, a także warunkowo u dzieci przedobjawowych z maksymalnie 3 kopiami genu *SMN2* [146–153].

Na świecie wiele instytucji ocenia nowe terapie nie tylko z czystej perspektywy HTA, ale także pod względem innowacyjności. W ten sposób oceniane są leki w ramach Cancer Drug Fund w Wielkiej Brytanii, nowe leki w AIFA, w wytycznych ESMO, w Holandii oraz w Polsce w ramach Funduszu Medycznego. Do tej pory w Polsce nie określono kryteriów, przy pomocy których AOTMiT będzie

oceniał innowacyjność leków w ramach Funduszu Medycznego. Z tego powodu poniżej przedstawiono przykład oceny przeprowadzonej przez Włoską Agencję Leków AIFA, która stanowić może wzór analizy leku pod kątem innowacyjności.

W listopadzie 2020 roku Włoska Agencja Leków (AIFA) wydała zgodę na refundację terapii genowej onasemnogenem abeparwowek w następującym wskazaniu: leczenie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia pacjentów przedobjawowych (z rozpoznaniem genetycznym mutacji w genie *SMN1* i do 2 kopii genu *SMN2*) lub objawowych z klinicznym rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni typu 1 (SMA 1). Jednocześnie został uruchomiony dedykowany rejestr mający na celu zbieranie odpowiednich danych klinicznych. W marcu 2021 roku zarząd AIFA zatwierdził refundację terapii onasemnogenem abeparwowek dla wszystkich dzieci z SMA typu 1 o masie ciała do 13,5 kg. Decyzja ta powoduje rozszerzenie refundacji terapii genowej do populacji dzieci przedobjawowych z maksymalnie 2 kopiami genu *SMN2* oraz dzieci z diagnozą SMA typu 1 o masie ciała nieprzekraczanej 13,5 kg [161–163].

Aktualnie terapia genowa onasemnogenem abeparwowek refundowana jest także w Anglii, Austrii, Czechach, Holandii (w ramach wczesnego dostępu), Francji (w ramach wczesnego dostępu), Niemczech (*free pricing*), Słowacji, Szkocji oraz Szwajcarii (w ramach wczesnego dostępu) [147, 164–166].



RYSUNEK 26.
REKOMENDACJE AGENCJI HTA DOTYCZĄCE FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH TERAPII NUSINERSENEM I ONASEMNOGENEM ABEPARWOWEK WŚRÓD PACJENTÓW Z SMA [146–160]

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania terapii onasemnogenem abeparwowek wydały także inne instytucje (nie tylko agencje HTA) np. Włoska Agencja Leków – AIFA.

TABELA 18.
KRYTERIA OCENY STOPNIA INNOWACYJNOŚCI WE WŁOSZECH

Domena	Ocena				
Potrzeba terapeutyczna	**Maksymalny**	**Ważny**	**Umiarkowany**	**Mierny**	**Brak**
	Brak alternatywnej opcji terapeutycznej.	Dostępne alternatywne opcje terapeutyczne, bez wpływu na klinicznie istotne wyniki.	Dostępne alternatywne opcje terapeutyczne o ograniczonym wpływie na klinicznie istotne wyniki i / lub niepewnym lub niezadowalającym profilu bezpieczeństwa.	Dostępne alternatywne opcje terapeutyczne o dużym wpływie na klinicznie istotne wyniki i o zadowalającym profilu bezpieczeństwa.	Dostępne alternatywne opcje terapeutyczne, które są w stanie spowolnić postęp choroby i mają zadowalający profil bezpieczeństwa.
Dodatkowa wartość terapeutyczna	**Maksymalny**	**Ważny**	**Umiarkowany**	**Mierny**	**Brak**
	Większa skuteczność niż alternatywne opcje terapeutyczne (jeśli są dostępne) w istotnych klinicznie wynikach, idealnie wyleczenie choroby lub zmiana jej naturalnego przebiegu.	Większa skuteczność w oparciu o klinicznie istotne wyniki lub alternatywnie jedna z następujących opcji: • (i) lek może zmniejszyć ryzyko powikłań poważnie osłabiających lub zagrażających życiu; • (ii) lek ma lepszy stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi; • (iii) lek pozwala uniknąć stosowania procedur klinicznych wysokiego ryzyka; • (iv) lek może znacząco zmienić naturalną historię choroby w subpopulacji pacjentów; • (v) lek może zapewnić klinicznie istotną wartość dodaną, np. pod względem jakości życia i okresu wolnego od choroby w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi.	Nieco lepszy profil skuteczności lub lepsza skuteczność w niektórych subpopulacjach pacjentów lub na podstawie zastępczych punktów końcowych i ograniczony wpływ na jakość życia. W sytuacjach, w których brak komparatora badania jest akceptowalny, należy wziąć pod uwagę dowody wskazujące na względną skuteczność w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi.	Większa skuteczność tylko w przypadku wyników nieistotnych klinicznie lub w oparciu o niewielki efekt. Lek oferuje niewielkie korzyści (np. lepsze drogi podania) w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi.	Brak dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z alternatywnymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi.

Domena	Ocena			
Jakość dowodów naukowych	**Wysoka**	**Umiarkowana**	**Niska**	**Bardzo niska**
	Jesteśmy przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.	Mamy umiarkowaną pewność, co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny.	Nasze zaufanie do oszacowanego efektu jest ograniczone: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.	Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.
Status innowacyjności	**W pełni innowacyjne**	**Warunkowo innowacyjne**	**Nieinnowacyjne**	
Implikacje biznesowe	Finansowane w ramach funduszu innowacyjnych leków. Wyłączenie spod mechanizmu *payback*. Natychmiastowe włączenie do regionalnych receptariuszy. Czas przyznanych korzyści: 36 miesięcy.	Czasowe włączenie do regionalnych receptariuszy .	Brak korzyści.	

3.7. Podsumowanie dostępu do farmakoterapii

Przełomem w terapii pacjentów z SMA okazało się wprowadzenie na rynek leków modyfikujących przebieg choroby. Pierwszym z nich i jednym dotychczas dostępnym w Polsce jest nusinersen. Okres półtrwania leku powoduje, że konieczne jest jego podawanie trzy razy w ciągu roku przez długi okres, a nawet do końca życia pacjenta. Terapia podawana jest dooponowo poprzez punkcję lędźwiową. Ograniczeniem w podaniu leku może być także występująca u części pacjentów z SMA skolioza, która niekiedy nawet uniemożliwia podanie nusinersenu [27].

Zgodnie ze stanowiskiem EMA alternatywną terapią dla najmłodszych dzieci z SMA jest onasemnogen abeparwowek, który wymaga wyłącznie jednorazowego podania drogą dożylną. Przyczynić się może do ograniczenia niedogodności związanych z wielokrotnym podawaniem leku w ciągu życia pacjenta, oraz liczby hospitalizacji, a także korzystnie wpłynąć na jakość życia pacjentów i ich opiekunów [27].

Oczekiwania co do kierunku zmian wynikają zarówno z potrzeb pacjentów, jak i lekarzy prowadzących leczenie. W ostatnim czasie kluczową zmianą z punktu widzenia całego systemu było uruchomienie programu lekowego dla chorych z SMA. Skuteczna terapia nusinersenem bez wątpienia przyczyniła się do poprawy sytuacji

chorych. Z drugiej strony, należy zwrócić uwagę na kolejne ważne aspekty, które pojawiły się po jej wprowadzeniu.

Przedstawione w raporcie dane wskazują na zróżnicowanie regionalne w zakresie dostępu do świadczeń finansowanych ze środków NFZ, w tym w ramach programu lekowego. Leczenie w programie lekowym jest prowadzone prawie w każdym województwie (ośrodki znajdują się w 13 z 16 województw) i wprowadzenie tak szerokiego dostępu dla pacjentów w miastach wojewódzkich docenili również sami pacjenci. Uruchomienie ośrodków prowadzących leczenie w programie stanowi również ważny krok w kierunku szeroko rozumianej opieki koordynowanej.

Dostęp do skutecznych terapii będzie powodować spadek zapotrzebowania na korzystanie przez chorych na SMA ze świadczeń w zakresie rehabilitacji czy opieki długoterminowej. W kontekście znacznego zróżnicowania w zakresie dostępu do takich świadczeń jest to dobra informacja, szczególnie dla chorych mieszkających w województwach, gdzie liczba ośrodków realizujących takie świadczenia jest niska. Z drugiej strony, dzięki dostępowi do skutecznych terapii wydłużających przeżycie chorych, zwiększy się zapotrzebowanie na opiekę wysokospecjalistyczną w innych obszarach (przy braku aktywnej terapii, szczególnie dla chorych z SMA typu 1 opieka koncentrowała się głównie wokół opieki szpitalnej i paliatywnej). W pierwszym roku działania programu lekowego widoczny był wzrost liczby porad udzielonych w poradniach neurologicznych i genetycznych dla chorych z SMA w ramach AOS NFZ, przy jednocześnie zmniejszającej się liczbie zakontraktowanych poradni neurologicznych. Także realizacja programu lekowego wymaga zaangażowania opieki wysokospecjalistycznej (m.in. neurolog, anestezjolog, pulmonolog, genetyk, fizjoterapeuta i inni) [81].

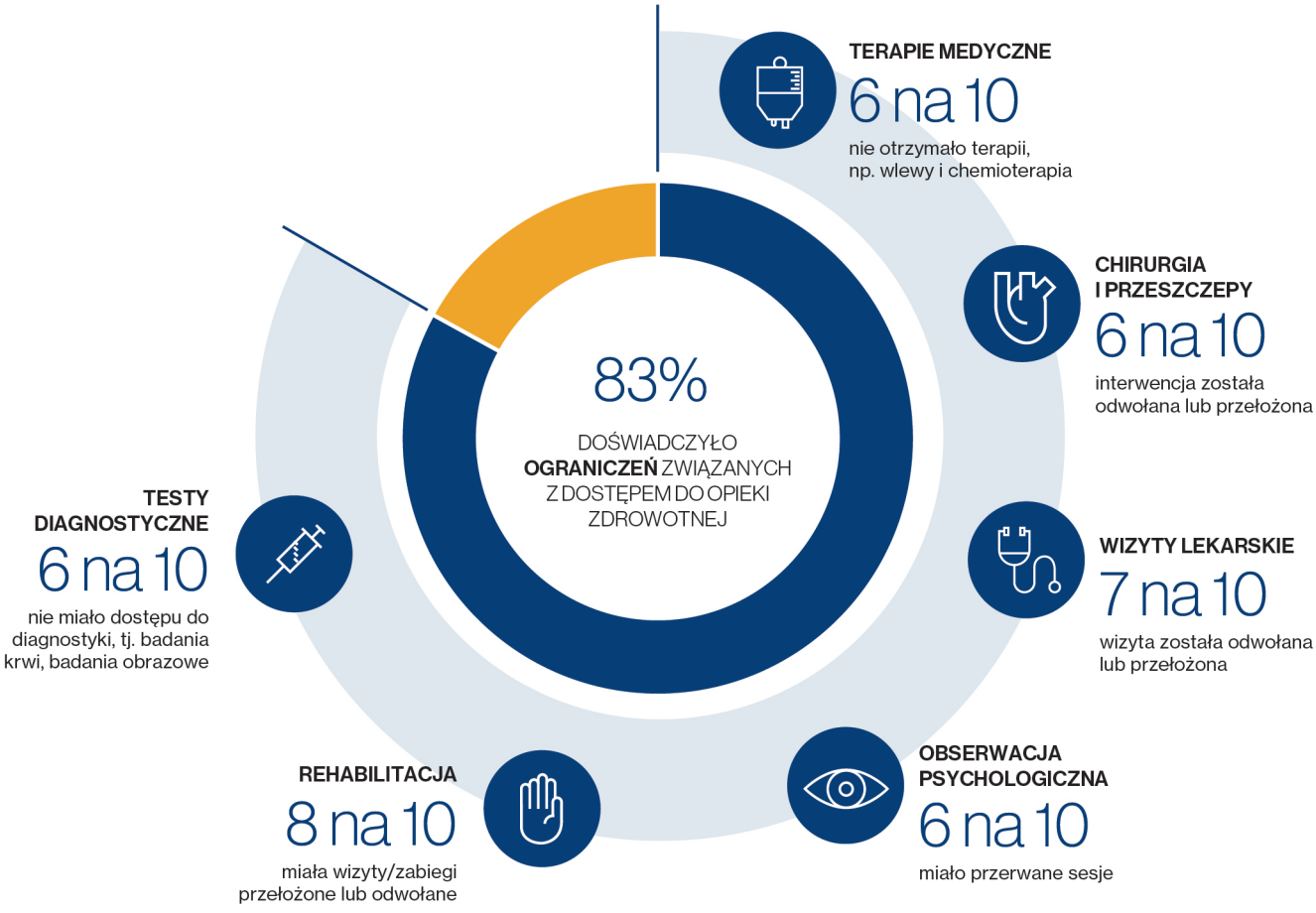
Należy zaznaczyć, że ośrodki zajmujące się leczeniem SMA prowadzą także terapię pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, np. stwardnienie rozsiane, parkinsonizm, dla których w ostatnich latach również dokonuje się postęp w zakresie dostępu do terapii, który jest zjawiskiem pozytywnym, ale – podobnie jak w przypadku SMA – prowadzi do wzrostu zapotrzebowania na specjalistów zajmujących się leczeniem i opieką. Biorąc pod uwagę niedobory kadry specjalistycznej, pielęgniarek, wyposażania szpitali (łóżka, transport medyczny) [81, 166], należy dążyć do zwiększenia liczby ośrodków sprawujących opiekę nad chorymi z SMA. Pozwoli to uniknąć opóźnienia rozpoczęcia leczenia lub przesunięcia pomiędzy kolejnymi podaniami leku, co z kolei może mieć negatywny wpływ na uzyskane efekty zdrowotne. Konieczne jest wdrożenie działań poprawiających współpracę między specjalistami a lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i zapewnienie dobrego codziennego wsparcia chorych z SMA w pobliżu miejsca zamieszkania. Kolejnym czynnikiem wymagającym poprawy jest dostęp do systematycznej, regularnej rehabilitacji dostępnej zarówno ambulatoryjnie jak i w warunkach domowych. Ograniczenie dostępności lub brak ciągłości w realizacji tych świadczeń nasila aktualna sytuacja epidemiologiczna spowodowana pandemią COVID-19.

Wprowadzenie do refundacji kolejnych leków o innych mechanizmach działania (terapia genowa podawana tylko jeden raz, lek podawany doustnie) spowoduje nie tylko poszerzenie się spektrum terapeutycznego dla chorych, ale może przyczynić się do poprawy satysfakcji chorych i ich rodzin/opiekunów, indywidualizacji terapii oraz potencjalnie odciąży świadczeniodawców zajmujących się opieką nad chorymi z SMA.

3.7.1. WPŁYW COVID-19 NA DOSTĘP DO LECZENIA DLA CHORYCH Z SMA

Przedstawione dotychczas dane wskazują na możliwe utrudnienia w zakresie realizacji programu lekowego oraz w zakresie dostępu do innych świadczeń finansowanych ze środków publicznych dla chorych z SMA, wynikające z organizacji systemu ochrony zdrowia. W marcu 2020 roku dotarła do Polski epidemia SARS-CoV-2, wywołująca chorobę COVID-19. Pojawienie się nowej, wysoce zakaźnej, choroby spowodowało znaczne utrudnienie dostępu do świadczeń zdrowotnych, w tym regularnej rehabilitacji stanowiącej podstawową potrzebę objawowych chorych z SMA.

Niedobry obraz sytuacji wyłania się także z badania przeprowadzonego przez EURORDIS, która skupiła się na ocenie wpływu COVID-19 na dostęp do świadczeń u chorych z chorobami rzadkimi w 36 krajach [168]. Łącznie aż 83% chorych z chorobami rzadkimi doświadczyło ograniczeń związanych z dostępem do opieki zdrowotnej, z czego najczęściej występującym był problem z dostępem do rehabilitacji. Wyniki badania przedstawia poniższa grafika.



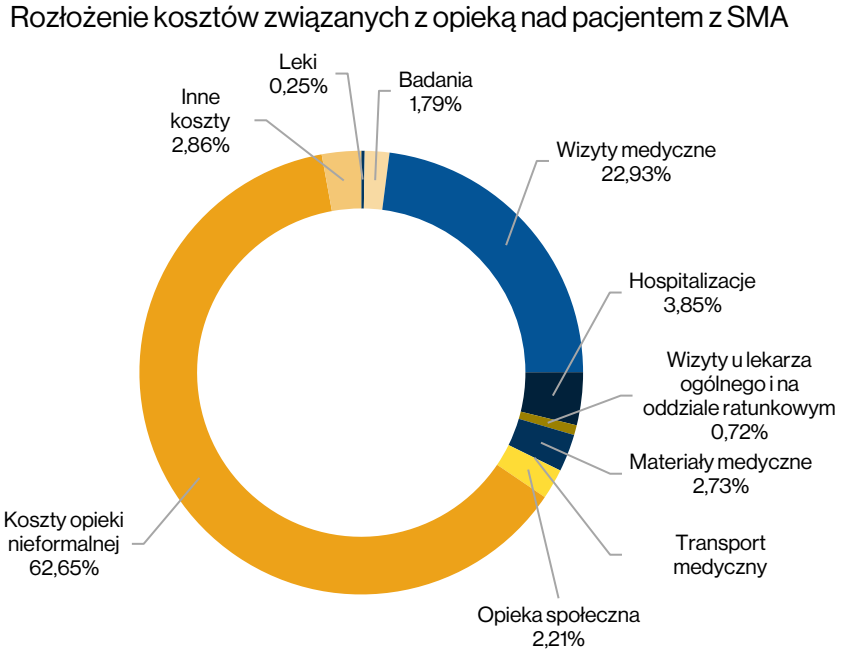
RYSUNEK 27.
ODSETEK I LICZBA PACJENTÓW Z CHOROBAMI RZADKIMI WSKAZUJĄCA NA PROBLEMY Z DOSTĘPEM DO ŚWIADCZEŃ Z POWODU COVID 19 – BADANIE EURORDIS

3.8. Obciążenie ekonomiczne SMA w Polsce

Na obciążenie ekonomiczne SMA w warunkach polskich składają się wydatki ponoszone przez płatnika publicznego, związane z finansowaniem leczenia chorych w programie lekowym oraz z zapewnieniem opieki specjalistycznej, POZ czy długoterminowej poza programem lekowym. Ze względu na specyfikę choroby oraz strukturę i poziom finansowania części świadczeń przez NFZ koszty ekonomiczne ponoszone są również przez chorych i/lub ich opiekunów. Wynika to ze współpłacenia czy ponoszenia wydatków pacjentów przez ich opiekunów, by zapewnić im odpowiedni poziom opieki w domu, a także z faktu występowania kosztów pośrednich, takich jak np. utrata produktywności (przedstawione w rozdziale 2.8).

3.8.1. OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE SMA NA ŚWIECIE

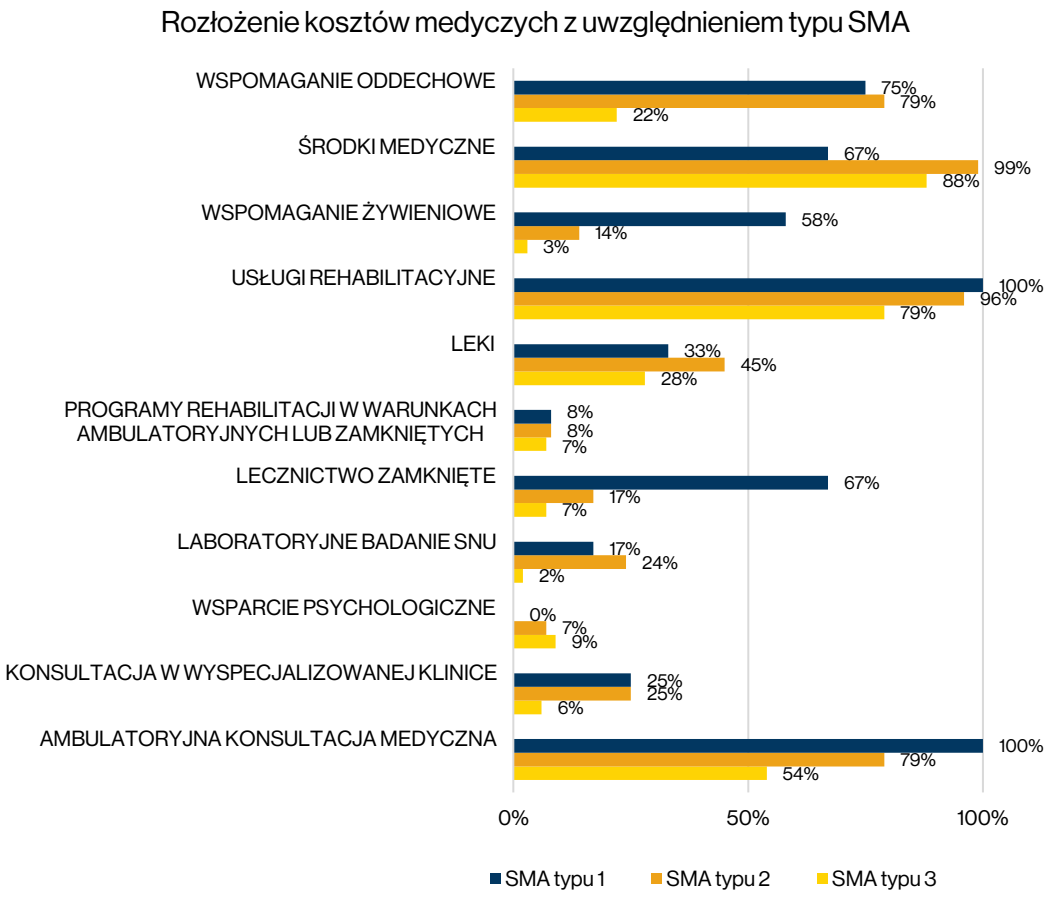
Koszty bezpośrednie ponoszone przez system opieki zdrowotnej czy pacjentów zmieniły swój obraz wraz z wprowadzeniem leków modyfikujących przebieg choroby u osób z SMA w 2016 roku. Wykazano, że w Hiszpanii w 2014 roku średni całkowity roczny koszt opieki nad pacjentem z SMA typu 1–3, pokrywany ze źródeł publicznych lub prywatnych, wyniósł 33 721 EUR (odchylenie standardowe 38 700 EUR), z czego leki stanowiły mniej niż 1% całkowitego kosztu opieki. Ponad 60% całkowitej kwoty stanowiły koszty związane z opieką nieformalną. Wśród kosztów medycznych największy udział miały wizyty medyczne. Inne koszty obejmują np. transport niemedyczny, a także adaptację mieszkania oraz samochodu do potrzeb chorego [43].



WYKRES 11.
ROZŁOŻENIE KOSZTÓW ZWIĄZANYCH Z OPIEKĄ NAD PACJENTEM Z SMA PRZED WPROWADZENIEM LEKÓW MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY (HISZPANIA, 2014) [43]

Koszty medyczne związane z opieką nad pacjentem różnią się z zależności od typu choroby i dostępu do leczenia modyfikującego przebieg choroby. Typ SMA najczęściej określa przebieg choroby, a także wydolność oddechową, ruchową czy stan odżywienia. Pacjenci z cięższą postacią choroby, SMA typu 1, znacznie częściej wymagają wspomagania oddechowego oraz żywieniowego niż pacjenci z pozostałymi typami choroby. W tej grupie chorych także koszty związane z lecznictwem zamkniętym oraz ambulatoryjną konsultacją medyczną są najwyższe, natomiast, ze względu na młody wiek, najrzadziej wymagają oni wsparcia psychologicznego. Znaczną część kosztów medycznych opieki nad osobami z SMA, niezależnie od typu choroby (typ 1–3), stanowią usługi rehabilitacyjne oraz środki medyczne [169, 170].

Wpływ SMA na zdrowie pacjentów wiąże się z koniecznością odbywania częstych wizyt lekarskich oraz hospitalizacji. Osoby te korzystają z usług medycznych znacznie częściej niż pacjenci bez SMA. Dane ze Stanów Zjednoczonych z lat 2003–2012 wskazują, że większość chorych na SMA (85,4%) wymaga przynajmniej jednej wizyty u neurologa lub pulmonologa, a aż 69,5% z nich przynajmniej 1 raz w życiu wymaga hospitalizacji. Średni roczny koszt leczenia osoby z SMA jest ponad 25-krotnie wyższy niż koszt leczenia pacjenta bez SMA [170]. Obciążenie systemu opieki zdrowotnej



WYKRES 12.
ROZŁOŻENIE KOSZTÓW MEDYCZNYCH Z UWZGLĘDNIENIEM TYPU SMA (NIEMCY, 2013) [168]

jest związane także z hospitalizacjami – w Hiszpanii wykazano, że sumarycznie w latach 1997–2015 hospitalizacje pacjentów z SMA częściej stanowiły przyjęcia zaplanowane (58%) niż przyjęcia ratunkowe (42%) [171]. Ponadto, część chorych, w szczególności z ciężką postacią SMA, potrzebuje ciągłej wentylacji mechanicznej. W 2019 roku w Stanach Zjednoczonych zastosowanie ciągłej wentylacji mechanicznej było konieczne u 32% pacjentów z SMA typu 1, 4% pacjentów z SMA typu 2, natomiast nie była potrzebna u pacjentów z SMA typu 3 [48].

W 2016 roku w USA, a rok później w Europie, zarejestrowana została pierwsza terapia modyfikująca przebieg choroby – nusinersen. Od tej pory koszty leczenia SMA znacznie wzrosły ze względu na cenę leczenia nusinersenem czy kolejnych leków w niektórych krajach. Zgodnie z danymi z 2020 roku





	PACJENCI Z SMA	PACJENCI BEZ SMA
Przynajmniej 1 wizyta u neurologa lub pulmonologa	85,4%	7,3%
Przynajmniej 1 hospitalizacja	69,5%	17,2%
Średni roczny koszt leczenia	47 862 $	1 861 $
Średni całkowity koszt leczenia	281 785 $	11 771 $

RYSUNEK 28.
PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI WIZYT LEKARSKICH I HOSPITALIZACJI ORAZ ŚREDNICH ROCZNYCH I CAŁKOWITYCH KOSZTÓW LECZENIA PACJENTÓW Z SMA I BEZ SMA (STANY ZJEDNOCZONE, 2003–2012) [170]

TABELA 19.
KOSZTY TERAPII NUSINERSENEM W WYBRANYCH KRAJACH EUROPY [173-175]

Kraj	Koszt terapii nusinersenem		
	Jedna dawka	Dzienny	10-letni
Belgia	88 298,00 – 88 305,11 €	Brak danych	2 913 834,00 – 2 914 068,63 €*
Holandia	Brak danych	756,64 €	2 761 736,00 €**
Szwajcaria	87 627,02 – 90 063,70 €	Brak danych	2 891 693,66 – 2 972 102,10 €*

** Koszt 1 dawki pomnożony przez 33: 6 dawek w pierwszym roku terapii i 3 dawki w kolejnych latach, zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.*
*** Dzienny koszt terapii pomnożony przez 365 dni, a następnie przez 10 lat.*

szacunkowe skumulowane koszty opieki nad jednym dzieckiem z SMA w głównych krajach Europy wynoszą obecnie od 2,5 do 4 mln EUR za okres pierwszych 10 lat życia, gdzie szacowany koszt leczenia nusinersenem wynosi około 2,83 mln EUR [173–176].

3.8.2. KOSZTY BEZPOŚREDNIE OPIEKI ZDROWOTNEJ W POLSCE

Dla chorych z SMA w Polsce ze środków publicznych finansowane są świadczenia związane z podstawową i specjalistyczną opieką nad pacjentami. Najważniejsze obecnie świadczenia są związane z realizacją programu lekowego. Do pozostałych istotnych świadczeń należą m.in. świadczenia z zakresu opieki długoterminowej, zapewniające możliwość dostępu do przewlekłej wentylacji mechanicznej i żywienia dojelitowego, a także świadczenia w zakresie rehabilitacji i fizjoterapii oraz zakup sprzętu medycznego. Świadczenia z zakresu opieki długoterminowej są w pełni refundowane ze środków NFZ.

W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego (2019) na jego realizację przeznaczono 60,7 mln zł. Wg danych przedstawionych przez płatnika publicznego [177] niemal 99% tego kosztu (60,0 mln zł) stanowiły wydatki związane z finansowaniem nusinersenu. W drugim roku funkcjonowania programu lekowego wydatki płatnika publicznego były ponad dwukrotnie wyższe a na jego realizację wydano 131,82 mln zł, z czego ponownie 99% to wydatki były związane z finansowaniem leku.

Na Rysunku 29 przedstawiono opis dla innych niż program lekowy najważniejszych świadczeń dla chorych z SMA, które są finansowane ze środków płatnika publicznego.

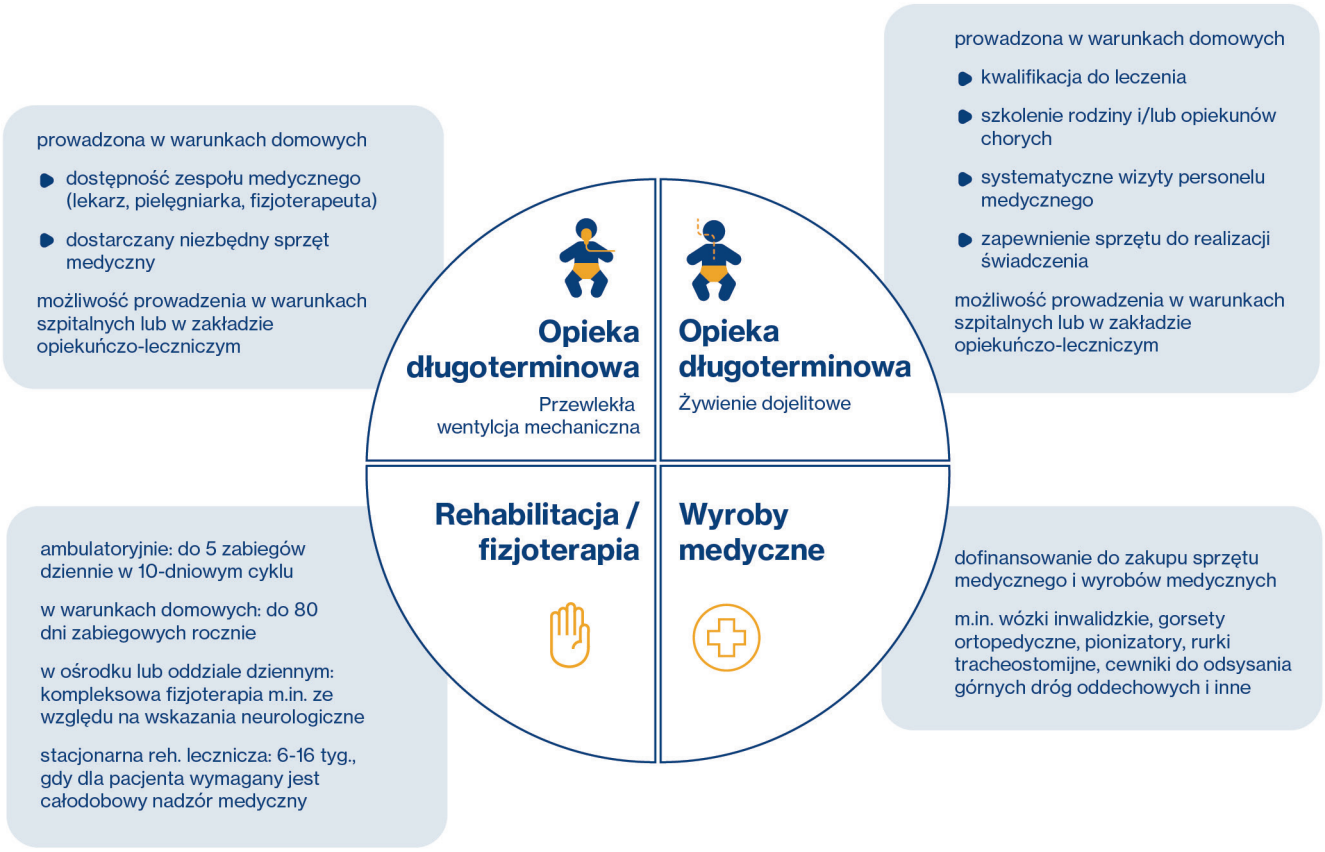
Według opracowania kosztowego z 2017 roku, opracowanego na potrzeby analiz HTA dla nusinersenu [45] obliczono, że dla koszt płatnika publicznego dla omówionych rodzajów świadczeń może wynosić od 20 tys. zł do ponad 80 tys. zł rocznie, w zależności od typu SMA. Przedstawione wyniki nie obejmują wszystkich świadczeń dotyczących leczenia chorych z SMA w Polsce.

Wysokie koszty płatnika związane z zapewnieniem opieki nad pacjentem z SMA odpowiadają sytuacji, gdy dla chorych nie jest dostępne skuteczne leczenie. Obecnie, gdy dla pacjentów w Polsce refundowana jest terapia nusinersenem, koszty NFZ mogą krótkoterminowo wzrosnąć, lecz w długoterminowej perspektywie mogą spadać koszty świadczeń wentylacji mechanicznej i żywienia dojelitowego, które stanowią główne składowe łącznego kosztu opieki medycznej.

Nusinersen oraz inne leki zapewniają m.in. wydłużenie czasu przeżycia wolnego od wspomagania oddechowego. W tym świetle szczególnie istotne jest zapewnienie w przyszłości szerokiego dostępu do kolejnych opcji terapeutycznych dla chorych z SMA.

TABELA 20.
ŁĄCZNY KOSZT PROGRAMU LEKOWEGO B.102 NA PODSTAWIE DANYCH NFZ

Kategoria	I połowa 2019	2019	I połowa 2020	2020
Łączne wydatki, w tym:	**54,74 mln zł**	**60,73 mln zł**	**123,52 mln zł**	**131,82 mln zł**
Liczba pacjentów otrzymujących nusinersen	131	442	602	130,56 mln zł
Nusinersen	54,61 mln zł	60,01 mln zł	122,93 mln zł	1,26 mln zł
Pozostałe (kwalifikacja, hospitalizacje, diagnostyka)	0,12 mln zł	0,72 mln zł	0,59 mln zł	708



RYSUNEK 29.
NAJWAŻNIEJSZE ŚWIADCZENIA POZA PROGRAMEM LEKOWYM REALIZOWANE DLA CHORYCH Z SMA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH [177–181]

TABELA 21.
ROCZNE KOSZTY PŁATNIKA PUBLICZNEGO ZWIĄZANE Z OPIEKĄ NAD PACJENTEM Z SMA W 2017 ROKU [ZŁ]

Kategoria kosztowa	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Łączny koszt, w tym:	**83 101**	**39 201**	**19 625**
Wentylacja mechaniczna	51 136	19 552	12 032
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	27 221	3 203	107
Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych	1 401	0	0
Rehabilitacja w ośrodku dziennym	311	2 580	1 165
Rehabilitacja w domu	1 157	491	70
Rehabilitacja stacjonarna	674	11 460	6 067
Wyroby medyczne	1 200	1 916	185



Rekomendacje

Diagnostyka SMA



1. **Rekomendowane jest, po decyzji o wdrożeniu w Polsce programu powszechnego przesiewu noworodków w kierunku SMA, wypracowanie procedur pozwalających na jak najszybsze wdrożenie terapii modyfikującej przebieg SMA u przedobjawowych dzieci wymagających takiej terapii.**

W roku 2021 planowane jest stopniowe wprowadzanie badania przesiewowego noworodków w kierunku SMA w Polsce. W drugiej połowie 2022 roku program ma objąć wszystkie nowo narodzone dzieci na terenie całego kraju. Po raz pierwszy do realizacji programu przesiewowego noworodków zostaną zastosowane wyłącznie metody diagnostyki molekularnej. Wprowadzenie powszechnego badania przesiewowego noworodków w kierunku SMA jest najważniejszym działaniem pozwalającym na uzyskanie optymalnego efektu leczenia.

Celem przesiewu jest wczesne wdrożenie leczenia przyczynowego. Ze względu na stopniowe obejmowanie kraju badaniami przesiewowymi wskazana jest nadal czujność kliniczna, prowadzenie szkoleń pediatrów, neonatologów, neurologów dziecięcych i ortopedów, a także diagnostyka w kierunku SMA w trybie pilnym u każdego pacjenta z podejrzeniem SMA. Badania przesiewowe w kierunku SMA wykazują czułość na poziomie 96%, co oznacza, że w przesiewie nie zostaną zidentyfikowani pacjenci z mutacjami punktowymi (szacunkowo jedno-dwoje dzieci/rok). Z tego względu zalecana jest także czujność diagnostyczna u dzieci z prawidłowym wynikiem badań przesiewowych, u których pojawiają się objawy wskazujące na podejrzenie SMA.

Należy jednak podkreślić, że wówczas powinna istnieć możliwość kierowania na badania diagnostyczne. Zagrożeniem wynikającym z przesiewu jest uśpienie czujności diagnostycznej i błędne uznanie, że daną chorobę można z pewnością wykluczyć u pacjenta, ponieważ nie potwierdzono jej w badaniu przesiewowym.

2. **„Czas to motoneuron" – pacjenci z objawami wskazującymi na SMA powinni mieć w trybie pilnym wykonane diagnostyczne badanie genetyczne, w tym przypadku jest to badanie genetyczne w kierunku delecji/mutacji genu *SMN1* z równoczasową oceną liczby kopii genu *SMN2*.**

Badanie genetyczne u pacjentów z objawami i podejrzeniem SMA powinno być wykonywane w trybie pilnym. Badanie to powinno być wykonane metodą ilościową (MLPA, qPCR), z równoczasową oceną liczby kopii genu *SMN1* i *SMN2*. W przypadku uzyskania 1 kopii genu *SMN1* wskazane jest poszerzenie diagnostyki genetycznej o badanie w kierunku mutacji punktowych genu *SMN1*. Czas oczekiwania na wynik badania genetycznego nie powinien przekraczać 3 tygodni. W przypadku podejrzenia ostrej postaci SMA wskazane jest zlecenie badania w trybie pilnym.

Zlecenie badania genetycznego w przypadku małych dzieci powinien móc wystawić pediatra, po zweryfikowaniu podstawowych objawów (np. obniżone napięcie + osłabione odruchy głębokie) i po zdalnej konsultacji z neurologiem dziecięcym lub genetykiem (najlepiej w ośrodku referencyjnym). U bezobjawowych dzieci mających starsze rodzeństwo z potwierdzonym SMA konieczne jest również przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku tego schorzenia. Istotna jest także kwestia finansowania przewidywanych procedur diagnostycznych możliwych w ramach danej poradni specjalistycznej.

3. **Jeśli diagnoza SMA zostanie potwierdzona, dla każdego pacjenta powinien zostać opracowany indywidualny plan opieki, uwzględniający leczenie modyfikujące przebieg choroby. Zespół lekarski powinien również ustalić, jak szybko pacjent z SMA powinien zostać skierowany do leczenia modyfikującego przebieg choroby. Od początku choroby zakres informacji przekazywanych pacjentom i ich rodzinom/opiekunom powinien być możliwie najpełniejszy.**

W przypadku potwierdzenia diagnozy w trakcie pierwszej wizyty należy rodzicom/pacjentowi wyjaśnić patogenezę procesu chorobowego i postawione rozpoznanie kliniczne, omówić wstępne prognozy, możliwości leczenia.

Lekarz powinien przedstawić wielodyscyplinarne potrzeby pacjenta i konieczność udziału różnych specjalistów w opiece nad chorym, poinformować o istniejących organizacjach pacjenckich i grupach wsparcia. Rodzina pacjenta powinna być poinformowana o długoterminowych następstwach choroby oraz o możliwości terapii. Ważne jest omówienie ograniczeń poszczególnych terapii, także w zakresie bezpieczeństwa.

Po postawieniu diagnozy pacjent powinien zostać objęty opieką zespołu interdyscyplinarnego, obejmującego pulmonologa, anestezjologa, ortopedę, fizjoterapeutę, gastrologa i neurologa. Celem programu jest ograniczenie występowania powikłań SMA. Konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, szczególnie pacjentów z 2–3 kopiami genu *SMN2*. U pacjentów objawowych w chwili ustalenia rozpoznania należy wykonać badania diagnostyczne oraz przeprowadzić konsultacje specjalistyczne, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi i zapisami programu lekowego oraz natychmiast rozpocząć leczenie, niezależnie od liczby kopii genu *SMN2*.

Odmienne postępowanie dotyczące konieczności natychmiastowego leczenia może dotyczyć pacjentów z 4 i więcej kopiami genu *SMN2*. U tych pacjentów zamiast leczenia farmakologicznego (modyfikującego przebieg choroby) może zostać zaproponowane postępowanie w postaci obserwacji. W przypadku decyzji dotyczącej tylko obserwacji kolejne badania kontrolne powinny być prowadzone do wykrycia pierwszych objawów (niemowlęta co 3 miesiące lub w momencie wystąpienia niepokojących objawów, a następnie nieco rzadziej). Rodziców lub opiekunów dziecka należy uwrażliwiać na wczesne objawy SMA, takie jak drżenie języka lub wiotczenie mięśni. W razie wystąpienia objawów należy umożliwić bezzwłoczną konsultację neurologiczną w ośrodku referencyjnym.



Dostęp do leków

4. **Należy dążyć do poprawy dostępności wszystkich zarejestrowanych leków. Wybór leku powinien pozostać w gestii lekarza prowadzącego lub – w razie wątpliwości – zespołu lekarskiego, z uwzględnieniem preferencji pacjenta lub jego rodziców/opiekunów.**

W Polsce powinien być zapewniony dostęp do wszystkich leków modyfikujących przebieg SMA w oparciu o wskazania zgodne z charakterystyką produktu leczniczego i w zgodzie z decyzją lekarza prowadzącego. Korzystne jest wprowadzenie wszystkich zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg SMA do programu lekowego jako opcji terapeutycznych, z uwzględnieniem ich charakterystyk. Trzeba podkreślić, że konieczne jest monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w ramach rejestru, w celu ustalenia profili pacjentów i populacji odnoszących korzyści z konkretnego algorytmu postępowania klinicznego. Biorąc pod uwagę charakterystykę produktu oraz dostępne dane kliniczne, należy stwierdzić, że onasemnogen abeparwowek może być korzystną opcją dla pacjentów zidentyfikowanych w badaniu przesiewowym w kierunku SMA, którzy mają 1–3 kopie genu *SMN2*. W porównaniu z leczeniem nusinersenem, terapia genowa wymaga tylko jednorazowego podania, przez co ogranicza liczbę hospitalizacji oraz powikłań związanych z inwazyjną drogą podania, a także niesie za sobą korzyści ekonomiczne, zmniejszając zaangażowanie personelu ochrony zdrowia oraz rodzin pacjentów. Jednorazowe podanie onasemnogen abeparwowek u pacjentów przedobjawowych daje szanse na uzyskanie tzw. zdrowego fenotypu pacjenta z SMA. Konieczna jest długofalowa, wieloletnia obserwacja bezpieczeństwa i skuteczności tej terapii.

Terapia nusinersenem, dostępna w Polsce od 2019 roku w ramach aktualnego programu lekowego, jest niewątpliwie skuteczna i bezpieczna. Może być również zastosowana u pacjentów leczonych przedobjawowo. Do programu lekowego zgłoszono około 750 pacjentów, z czego wyłączono z powodu niemożliwości lub trudności w podaniu leku 13 (1,7%). Ta sama okoliczność decyduje zapewne o bardzo wysokim odsetku pozostawania w programie – tylko 3 pacjentów zrezygnowało z niego z powodu niedogodności związanych z nakłuciami lędźwiowymi i częstymi hospitalizacjami. Należy podkreślić, że w okresie ponad półtora roku funkcjonowania programu lekowego żaden pacjent nie został z niego wyłączony z powodu spełnienia kryteriów nieskuteczności terapii. Obecnie kryteria te obejmują stabilizację objawów.

Zarówno onasemnogen abeparwowek, jak i risdiplam (po rejestracji w Unii Europejskiej), są lekami oczekiwanymi przez środowisko i pacjentów w programie lekowym. Niewątpliwie, ich dostępność, w połączeniu z identyfikacją chorych w badaniach przesiewowych noworodków i leczeniem pacjentów przedobjawowych są bardzo potrzebne do objęcia leczeniem jak największej liczby chorych oraz do możliwości uzyskania u każdego leczonego optymalnych efektów.

5. **Wprowadzanie nowych leków do programu lekowego wymaga zmodyfikowania tego programu m.in. zgodnie z zapisami odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, dostosowania monitorowania do nowo wprowadzanych terapii. W przypadku wprowadzania nowych leków konieczne będzie przystosowanie organizacji świadczeń zarówno do ich monitorowania, jak i do finansowania, w zależności od zastosowanego typu leczenia..**

Obecny program lekowy jest koordynowany przez zespół powołany decyzją Prezesa NFZ. Zespół współtworzył zakładkę systemu SMPT dla programu lekowego jako swoistego rejestru do monitorowania programu. W opinii Zespołu, ale także w opinii lekarzy prowadzących program, system jest przyjazny dla kadry medycznej, a jednocześnie pozwala gromadzić najistotniejsze informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Gromadzenie danych w obecnym programie jest możliwe także dzięki temu, że lek podaje się w powtarzanych dawkach i w zasadzie nie ma możliwości uniknięcia okresowej oceny funkcjonalnej. W przypadku onasemnogenu abeparwowek i jednorazowego podania terapii wyzwaniem będzie zachęcenie pacjentów, zwłaszcza bezobjawowych lub skąpoobjawowych, do zgłaszania się na okresowe kontrole przez wiele lat.

Obecnie kryteria oceny skuteczności obejmują stabilizację objawów, także dla pacjentów przedobjawowych, co już teraz stwarza zagrożenie wyłączania ich z programu po niewielkich obniżeniach punktacji w skalach funkcjonalnych. Szczególne znaczenie ma to w przypadku wdrażania programu pilotażowego badań przesiewowych w kierunku SMA. Co więcej, obecnie nie jest możliwe przeliczenie skali CHOP-INTEND na skalę HFMSE, a w przypadku tych pacjentów, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo osiągnięcia kamieni milowych po zastosowaniu leczenia, konieczna jest zmiana sposobu oceny.

Ważnym i nierozwiązanym zagadnieniem jest podawanie terapii łącznie i sekwencyjnie – np. onasemnogen abeparwowek przed nusinersenem. Konieczne jest ustalenie wskazań do takich zmian terapii oraz kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków.

6. **Wskazane jest stworzenie odrębnych kryteriów oceny stanu funkcjonalnego dla pacjentów przedobjawowych oraz kontynuowanie prac nad rozwojem rejestrów, umożliwiających ocenę skuteczności leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.**

Obecnie zbyt niska jest wycena świadczeń dotyczących hospitalizacji związanej z podaniem nusinersenu (znieczulenia ogólnego oraz podania leku pod kontrolą radiologiczną) oraz nie jest możliwe rozliczenie transportu medycznego dla pacjentów.

Koordynacja opieki

7. **Opieka nad chorymi na SMA wymaga współpracy interdyscyplinarnego zespołu uwzględniającego zarówno lekarzy specjalistów, jak i rodzinnych, którzy biorą udział w prowadzeniu leczenia objawowego i chorób współistniejących. Skoordynowane leczenie chorych na SMA powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach, powoływanych w oparciu o zapotrzebowanie demograficzne. Ośrodki dla dzieci i dorosłych powinny być łączone w sieci i ściśle ze sobą współpracować.**

Program lekowy w SMA zbudowany został, jak wiele innych programów lekowych, wokół konkretnego leku, jego stosowania i potrzeby monitorowania efektywności. Uwzględnił niektóre, najważniejsze elementy oceny wielospecjalistycznej i zaleceń z niej wynikającej. Nie uwzględnia natomiast wszystkich potrzeb pacjentów w zakresie pełnej opieki medycznej. Zakres opieki nad pacjentami powinien obejmować wszystkie, dobrze zresztą znane, elementy koordynowanej opieki wielospecjalistycznej, zgodne ze rekomendacjami i standardami postępowania.

Ze względu na fakt, że SMA stanowi chorobę rzadką, do niedawna mało znaną, istotna jest także edukacja lekarzy i studentów w zakresie tej jednostki chorobowej czy szerzenie wiedzy o chorobach rzadkich, nie tylko wśród neurologów dziecięcych, ale i neonatologów, pediatrów, pulmonologów, gastroenterologów czy ortopedów.

Organizacja opieki medycznej powinna brać pod uwagę rzeczywisty dostęp pacjentów do świadczeń, ze szczególnym uwzględnieniem podstawowej opieki zdrowotnej oraz rozwiązań telemedycznych.

8. **Wskazane jest stworzenie odpowiednich ram finansowania opieki koordynowanej, pozwalających na zapewnienie jednoczesnej dostępności zespołu wielospecjalistycznego z doświadczeniem w leczeniu chorych na SMA. Rekomenduje się ponadto poprawę dostępu do rehabilitacji pacjentów, w tym rehabilitacji w warunkach domowych.**

Najważniejszą kwestią z punktu widzenia pacjenta jest koordynacja opieki, zwłaszcza w przypadku pacjentów objawowych, w cięższym stanie. Ustalenie możliwości przeprowadzania wizyt kontrolnych w jednym miejscu i terminie, z zapewnieniem transportu medycznego dla pacjentów wymagających tego typu pomocy, stanowiłoby nie tylko organizacyjne ułatwienie dla pacjentów i ich rodzin, ale także ograniczałoby koszty i ryzyko powikłań – np. infekcji, co powinno być też monitorowane w ramach rejestru.

Koordynacja opieki powinna obejmować kwestie związane z oceną funkcjonowania rodziny, także w zakresie ograniczeń społecznych. Wypracowanie modelu współpracy z opieką społeczną czy PFRON, wzmacniającego zarówno oczekiwania pacjentów, jak i możliwości poprawy funkcjonowania jego najbliższego otoczenia. Koordynacja opieki musi obejmować lekarza rodzinnego i fizjoterapię/rehabilitację.

9. **Wskazana jest poprawa koordynacji opieki medycznej z opieką społeczną. Potrzebami, które powinny zostać jak najszybciej zaspokojone, jest stworzenie opieki wytchnieniowej dla opiekunów osób z niepełnosprawnością na terenie całego kraju oraz zapewnienie usług asystenckich.**

Nierozwiązaną kwestią pozostaje rehabilitacja w warunkach domowych, obecnie często prowadzona jest prywatnie, zwłaszcza w małych miejscowościach. Wprowadzenie rehabilitacji czy fizjoterapii w większym zakresie do świadczeń w ramach zespołów wentylacji domowej pozwoliłoby na wzmocnienie opieki domowej. Do rozważenia jest kwestia dostępu do niektórych świadczeń zdalnie, z wykorzystaniem nowych technologii z zakresu mHealth czy eHealth (telemonitoring, telerehabilitacja czy ocena doświadczeń pacjentów związanych z opieką medyczną).

Bibliografia

1. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. (2018) Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul. Disord. NMD 28(3):208–215.
2. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagozdzon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. (2010) Incidence of Spinal Muscular Atrophy in Poland – More Frequent than Predicted? Neuroepidemiology 34(3):152–157.
3. Łusakowska A, Kaminska A, Działa P, Janiszewska K, Grochowski P, Kostera-Pruszczyk A. Polish registry of SMA Patients. 6th TREAT-NMD International Conference; 11.XII 2019; Leiden. .
4. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. (2015) Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. Pediatr. Neurol. 53(4):293–300.
5. IQWIG. (2020) Newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA). IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/s18-02_newborn-screening-for-5q-linked--sma_extract-of-final-report_v1-0.pdf?rev=187046.
6. NIH, Genetics Home Reference. (2020) Spinal Muscular Atrophy. Dostęp: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/spinal--muscular-atrophy (14.9.2020).
7. Jędrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A. (2017) Rdzeniowy zanik mięśni – nowe terapie, nowe wyzwania. Neurol. Dziecięca 26(52):11–17.
8. NORD (National Organization for Rare Disorders). (2020) Spinal Muscular Atrophy. Dostęp: https://rarediseases.org/rare-diseases/spinal-muscular-atrophy/ (14.9.2020).
9. AveXis. (2020) Facts about SMA. Dostęp: https://www.zolgensma.com/pdf/facts-about-sma.pdf (12.3.2021).
10. Lorson CL, Androphy EJ. (2000) An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. Hum. Mol. Genet. 9(2):259–265.
11. Rad IA. (2017) Mutation Spectrum of Survival Motor Neuron Gene in Spinal Muscular Atrophy. J Syndr Chr Abnorm 3(118):.
12. Jędrzejowska M. (2006) Dosiebny dziecięcy i młodzieńczy rdzeniowy zanik mięśni - podłoże molekularne a fenotyp choroby. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Dostęp: http://www.rcin.org.pl/Content/8568/WA697_9207_ZS243_Dosieb-dziec-Jedrzej_I.pdf.
13. NIH, Genetics Home Reference. (2020) What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? Dostęp: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns (14.9.2020).
14. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy [w:] Adam MP, [w:] Ardinger HH, [w:] Pagon RA, [w:] Wallace SE, [w:] Bean LJ, [w:] Mirzaa G, [w:] Amemiya A (red.). GeneReviews® Internet Seattle (WA) 2020.
15. Chen T-H. (2020) New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? Int. J. Mol. Sci. 21(9):.
16. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. (2011) Spinal muscular atrophy. Orphanet J. Rare Dis. 6(1):71.

17. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, Pol WL van der, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. (2020) European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur. J. Paediatr. Neurol. (28):38–43.

18. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, i in. (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul. Disord. 28(2):103–115.

19. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, i in. (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul. Disord. 28(3):197–207.

20. Serra-Juhe C, Tizzano EF. (2019) Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. Eur. J. Hum. Genet. 27(12):1774–1782.

21. Gierlak-Wójcicka Z, Burlewicz M, Potulska-Chromik A, Kostera-Pruszczyk A. (2018) Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Neurol. Dziecięca 27(54):11–17.

22. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006) WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992 Suppl. 450:86–95.

23. Kolb SJ, Kissel JT. (2015) Spinal Muscular Atrophy. Neurol. Clin. 33(4):831–846.

24. Cure SMA. (2020) Breathing Risks and Care for Spinal Muscular Atrophy (SMA). Dostęp: https://www.curesma.org/breathing/ (16.9.2020).

25. Hassan HA, Zaki MS, Issa MY, El-Bagoury NM, Essawi ML. (2020) Genetic pattern of SMN1, SMN2, and NAIP genes in prognosis of SMA patients. Egypt. J. Med. Hum. Genet. 21(1):4.

26. Zhang Y, He J, Zhang Y, Li L, Tang X, Wang L, Guo J, Jin C, Tighe S, Zhang Y, Zhu Y, Zhu B. (2020) The analysis of the association between the copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein genes and the clinical phenotypes in 40 patients with spinal muscular atrophy: Observational study. Medicine (Baltimore) 99(3):e18809.

27. EMA. (2020) Zolgensma. Assessment report. International non-propretary name: onasemnogene abeparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.

28. Grotto S, Cuisset J-M, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille A-G, Guerrot A-M, Journel H, Morin G, Plessis G, Renolleau S, Roume J, i in. (2016) Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. J. Neuromuscul. Dis. 3(4):487–495.

29. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. (2020) Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 21:231–261.

30. Orphanet. (2021) Portal o chorobach rzadkich i lekach sierocych. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PL (26.1.2021).

31. Prior TW, Leach ME, Finanger E. (2019) Spinal Muscular Atrophy. University of Washington, Seattle Dostęp: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/ (15.9.2020).

32. SMA Europe. (2015) Type 2 | SMA Europe. Dostęp: https://www.sma-europe.eu/essentials/spinal-muscular-atrophy-sma/type-2/ (27.1.2021).

33. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. (2009) Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. Acta Biochim. Pol. 56(1):103–108.

34. GUS. (2020) Rocznik Demograficzny 2020. Dostęp: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html (12.3.2021).

35. Jędrzejowska M. SMA: Dlaczego tak ważny jest skrining noworodków ? Dostęp: http://www.medexpress.pl/sma-dlaczego-tak-wazny-jest-skrining-noworodkow/78348 (16.9.2020).

36. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. (2017) Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J. Rare Dis. 12(124):.

37. Kostera-Pruszczyk A. (2020) Rekord świata w leczeniu SMA. Dostęp: https://www.mzdrowie.pl/medycyna/podcast-rekord-swiata-w-leczeniu-sma/ (16.9.2020).

38. Foster H. Nearly Half of Poland's SMA Patients on Track to Get Spinraza, Experts Say. Dostęp: https://smanewstoday.com/news-posts/2019/09/27/nearly-half-poland-sma-patients-on-track-get-spinraza-experts-say/ (16.9.2020).

39. Kostera-Pruszczyk A. Program lekowy: Jakie są wyniki leczenia dorosłych chorych na SMA. Dostęp: http://www.medexpress.pl/program-lekowy-jakie-sa-wyniki-leczenia-doroslych-chorych-na-sma/78870 (16.9.2020).

40. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh W-S. (2015) Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. BMC Neurol. 15(217):1–12.

41. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, Schwersenz I, Bellis G, Cottet C. (2017) Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. Neuromuscul. Disord. NMD 27(5):428–438.

42. Fischer MJ, Ketelaar M, Veere PJ van der, Verhoef M, Wadman RI, Visser-Meily JMA, Pol WL van der, Schröder CD. (2020) Illness Perceptions in Pediatric Spinal Muscular Atrophy: Agreement between Children and their Parents, and its Association with Quality of Life. J. Dev. Phys. Disabil.

43. Chambers G, Settumba SN, Carey K, Cairns A, Menezes M, Ryan M, Farrar M. (2020) Prenusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy. Neurology 95:1–10.

44. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. (2017) Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. Orphanet J. Rare Dis. 12(1):141.
45. HTA Consulting. (2019) Opieka nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Raport z badania opinii przeprowadzonego wśród chorych z SMA i ich opiekunów. Dostęp: https://www.fsma.pl/wp-content/uploads/2019/08/Opieka-nad-chorymi-z-SMA-raport.pdf.
46. Centrum HTA. (2017) Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AW/191_AW_3_OT_4331_12_2017_Spinraza.pdf.
47. CEESTAHC. (2017) SMA. Rdzeniowy zanik mięśni. Aktualna wiedza i sposób postępowania. Dostęp: https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publikacje/raporty/SMA_raport_2017.pdf.
48. Centrum HTA. (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AW/191_AW_1_OT_4331_12_2017_Spinraza.pdf.
49. Belter L, Cruz R, Jarecki J. (2020) Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. Orphanet J. Rare Dis. 15(1):217.
50. Włodarczyk WC. (2014) Racjonalna polityka zdrowotna sprzyjająca zdrowiu. Uwagi sceptyczne. Pol. Akad. Nauk222–240.
51. Ministerstwo Zdrowia. (2018) Polityka Lekowa Państwa 2018-2022. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/bb36ad25-4342-4000-bfaa-64004c64a62c.
52. Minister Zdrowia. (2018) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dostęp: http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf (30.11.2020).
53. Parlament Europejski i Rada Unii Europejskiej. (2000) Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. Dostęp: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&qid=1615559186590&from=pl (30.11.2020).
54. Mazurkiewicz-Bełdzińska M. Screening kolejnym krokiem rewolucji leczenia SMA. Dostęp: https://www.termedia.pl/mz/Screening-kolejnym-krokiem-w-rewolucji-leczenia-SMA,39572.html (28.9.2020).
55. SMA NBS Alliance. Opening a new horizon for children born with SMA. Dostęp: https://www.sma-europe.eu/opening-a-new-horizon-for-children-born-with-sma/ (12.3.2021).
56. EURORDIS. (2021) Key principles for newborn screening. Dostęp: https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf.
57. Minister Zdrowia. (2021) Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2022. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/e31d5df7-aa60-4731-a693-7a4af597af12.
58. AOTMiT. (2021) Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/029/ORP/U_6_45_08022021_o_30_badania_przesiewowe_noworodkow_jst_MZ_zacz.pdf.
59. AOTMiT. (2021) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 8/2021 z dnia 8 lutego 2021r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022", który uwzględnia zmianę dotyczącą panelu badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/oopz/2021/OP-0008-2021.pdf.
60. Health Council of the Netherlands. (2019) Neonatal screening for spinal muscular atrophy. Dostęp: https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy (12.3.2021).
61. McCall S. (2021) Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (USA). Dostęp: https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/ (29.9.2020).
62. Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L, Dangouloff T, Burghes A, Bertini E, Boemer F, Hiligsmann M, Mueller-Felber W, Tiziano D, Young P, Tizzano EF, Servais L, Germanenko O, i in. (2020) 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12, 2019, Hoofdorp, The Netherlands. Neuromuscul. Disord. 30(1):93–103.
63. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, Dangouloff T, Servais L. (2019) Newborn screening for SMA in Southern Belgium. Neuromuscul. Disord. 29(5):343–349.
64. Kacper Ruciński. (2020) Kacper Ruciński: przesiew w kierunku SMA to szansa na szybkie leczenie i życie w pełnym zdrowiu. Dostęp: https://www.rynekzdrowia.pl/Neurologia/Kacper-Rucinski-przesiew-w-kierunku-SMA-to-szansa-na-szybkie-leczenie-i-zycie-w-pelnym-zdrowiu,212309,208.html (30.9.2020).
65. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Burggraf S, Röschinger W, Durner J, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Jensen B, Becker M, i in. (2019) One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. J. Neuromuscul. Dis. 6(4):503–515.
66. Luxner L. (2019) Zolgensma's Arrival Adds Urgency to SMA Newborn Screening Efforts. Dostęp: https://sma-newstoday.com/news-posts/2019/06/07/zolgensma-arrival-adds-urgency-sma-newborn-screening-efforts-us-europe/ (11.3.2021).
67. G-BA. (2020) G-BA erweitert Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen auf spinale Muskelatrophie. Dostęp: https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/919/ (26.1.2021).

68. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. (2020) The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. Genet. Med. 22(3):557–565.
69. CHEO. (2020) First baby in Canada identified with SMA using newborn screening. Dostęp: https://www.cheo.on.ca/en/news/first-baby-in-canada-identified-with-sma-using-newborn-screening.aspx (26.1.2021).
70. Shinohara M, Niba ETE, Wijaya YOS, Takayama I, Mitsuishi C, Kumasaka S, Kondo Y, Takatera A, Hokuto I, Morioka I, Ogiwara K, Tobita K, Takeuchi A, Nishio H. (2019) A Novel System for Spinal Muscular Atrophy Screening in Newborns: Japanese Pilot Study. Int. J. Neonatal Screen. 5(4):41.
71. Chien Y-H, Chiang S-C, Weng W-C, Lee N-C, Lin C-J, Hsieh W-S, Lee W-T, Jong Y-J, Ko T-M, Hwu W-L. (2017) Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. J. Pediatr. 190:124-129.e1.
72. Aharoni S, Nevo Y, Orenstein N, Basel-Vanagaite L, Mussaffi H, Singer A. (2017) The impact of the national population carrier screening program on reducing birth rates of patients with spinal muscular atrophy. Neuromuscul. Disord. 27:S137.
73. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. (2018) Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. Mol. Genet. Genomic Med. 6(1):99–108.
74. SMA Newborn Screening Alliance. Dostęp: https://www.sma-screening-alliance.org/about/ (15.3.2021).
75. Cuisset J-M, Estournet B, French Ministry of Health. (2012) Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. Rev. Neurol. (Paris) 168(12):902–909.
76. TREAT-NMD Neuromuscular Network. Badania diagnostyczne i opieka nad pacjentami z SMA. Dostęp: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/09/Polish--sma_soc_pl-149.pdf.
77. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2020) Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Dostęp: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3304 (12.3.2020).
78. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki - świadczenia JGP. Dostęp: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (16.12.2020).
79. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (30.11.2020).
80. Fundacja SMA. Jednostki szpitalne prowadzące program lekowy. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/spinraza/szpitale/ (9.10.2020).
81. Kotulska-Jóźwiak K. (2020) SMA - zmiany w zakresie opieki z perspektywy klinicznej. 15th International EBHC Symposium Dostęp: https://live.ceestahc.org (26.11.2020).
82. Ministerstwo Zdrowia. (2020) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/859bf3ee-0833-47da-aa30-e4596500dc78.
83. EMA. (2020) ChPL Spinraza (nusinersen). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf.
84. FDA. (2016) ChPL Spinraza (nusinersen). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf.
85. SMA Europe. (2017) SMA Therapeutics: A Comparative Overview of Drugs Approvedandin Development. Dostęp: https://www.sma-europe.eu/wp-content/uploads/2017/08/Comparative-Overview-of-SMA-Drugs-FINAL.pdf.
86. EMA. (2020) ChPL Zolgensma (onasemnogen abeparwowek). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf.
87. FDA. (2020) ChPL Evrysdi (risdiplam). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf.
88. FDA. (2019) ChPL Zolgensma (onasemnogene abeparwowek). Dostęp: https://www.fda.gov/media/126109/download.
89. Lufino MM, Edser PA, Wade-Martins R. (2008) Advances in High-capacity Extrachromosomal Vector Technology: Episomal Maintenance, Vector Delivery, and Transgene Expression. Mol. Ther. 16(9):1525–1538.
90. Fundacja SMA. (2020) Globalny Program Dostępu do leku Evrysdi. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/evrysdi/globalny-program-dostepu/ (28.9.2020).
91. CHMP. (2021) Evrysdi. Risdiplam. Summary of opinion. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop--initial/chmp-summary-positive-opinion-evrysdi_en.pdf (12.3.2021).
92. Roche. (2021) Roche receives positive CHMP opinion for Evrysdi, the first and only at home spinal muscular atrophy (SMA) treatment with proven efficacy in adults, children and infants two months and older. Dostęp: https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-02-26.htm (15.3.2021).
93. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, i in. (2017) Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N. Engl. J. Med. 377(18):1723–1732.
94. EMA. (2017) Spinraza. Assessment report. International non-proprietary name: nusinersen. Procedure No. EMEA/H/C/004312/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
95. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong Y-J, i in. (2019) Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul. Disord. NMD 29(11):842–856.
96. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, Bhan I, Farwell W, Gheuens S. (2019) An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. CNS Drugs 33(9):919–932.

97. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, i in. (2018) Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N. Engl. J. Med. (378):625–635.

98. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, Vivo DCD, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. (2016) Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. The Lancet 388(10063):3017–3026.

99. Castro D. (2020) Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study. S12 - General Neurology: Neurotherapeutics and Clinical Trials. American Academy of Neurology Dostęp: https://cslide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2251?q=castro (30.9.2020).

100. Chiriboga CA. (2020) Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. American Academy of Neurology Dostęp: https://cslide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2940?q=nusinersen (6.10.2020).

101. clinicaltrials.gov. (2021) Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (DEVOTE). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566 (11.3.2021).

102. AveXis. Novartis Gene Therapies. Clinical development program for SMA. Dostęp: https://www.avexis.com (29.9.2020).

103. Roche. (2019) Roche and Genentech Spinal Muscular Atrophy (SMA) Clinical Development Programme: Risdiplam and the FISH trials. Dostęp: https://www.initiative-sma.de/wp-content/uploads/2019/11/Roche_Risdiplam-Clinical-Development-Program.pdf,.

104. Roche. (2020) Roche announces 2-year risdiplam data from SUNFISH and new data from JEWELFISH in infants, children and adults with spinal muscular atrophy (SMA). Dostęp: https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-06-12.htm (30.9.2020).

105. Mercuri E. (2018) SUNFISH Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and improvement in motor function in patients with Type 2 or 3 SMA. Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018. Dostęp: https://smanewstoday.com/wp-content/uploads/2018/10/1018276-1089mm-x-741mm-SF-WMS-Poster-FOR-PRINT-v6.pdf.

106. clinicaltrials.gov. (2020) An Open-Label Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Rainbowfish). Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334 (2.10.2020).

107. clinicaltrials.gov. (2020) An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (Jewelfish). Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172 (2.10.2020).

108. clinicaltrials.gov. (2020) A Two Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients (Sunfish). Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685 (2.10.2020).

109. clinicaltrials.gov. (2020) A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy (Firefish). Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482 (2.10.2020).

110. Novartis. (2019) Novartis announces AVXS-101 intrathecal study update. Dostęp: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-avxs-101-intrathecal-study-update (14.10.2020).

111. Novartis. (2020) Novartis Provides Update on AVXS-101 Intrathecal Clinical Development Program. Dostęp: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-avxs-101-intrathecal-clinical-development-program (14.10.2020).

112. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, i in. (2017) Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N. Engl. J. Med. 377(18):1713–1722.

113. Al- Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, Church K, Lehman K, Sproule DM, Dabbous O, Maru B, Berry K, Arnold WD, Kissel JT, Mendell JR, i in. (2019) Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatr. Pulmonol. 54(2):179–185.

114. Novatris. (2019) AveXis presents new data at EPNS continuing to show significant therapeutic benefit of Zolgensma® in prolonging event-free survival now up to 5 years of age in patients with spinal muscular atrophy (SMA) Type 1. Dostęp: https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-presents-new-data-epns-continuing-show-significant-therapeutic-benefit-zolgensma-prolonging-event-free-survival-now-5-years-age-patients-spinal-muscular (28.1.2021).

115. clinicaltrials.gov. (2021) A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec. Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133 (26.1.2021).

116. Servais L. (2020) FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). American Academy of Neurology Dostęp: https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.407dbb85-0710-427e-bc7b-d4b6b5385101.html?cid=slprxx2004nexxaan2020.

117. Chiriboga CA. (2020) JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with risdiplam (RG7916). American Academy of Neurology Dostęp: https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.f7b1f4cc-f403-4f9f-9fdf-a55d0b609df6.html (5.10.2020).

118. Mercuri E. (2020) SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). American Academy of Neurology Dostęp: https://medically.roche.com/en/search/

pdfviewer.58a42b5f-1958-4052-b04d-1e0a9242f284.html (5.10.2020).

119. clinicaltrials.gov. (2018) A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01839656 (4.10.2020).
120. clinicaltrials.gov. (2021) Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04718181 (11.3.2021).
121. Ministerstwo Zdrowia. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r.
122. Fundacja SMA. (2020) Spinraza® (nusinersen) - liczba chorych z Polski, którzy otrzymali terapię w ramach badań klinicznych. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/spinraza/ (28.9.2020).
123. Wspólny komunikat Centrum Zdrowia Dziecka i Fundacji SMA w sprawie podawania nusinersenu. Dostęp: https://www.fsma.pl/2017/02/wspolny-komunikat-centrum-zdrowia-dziecka-i-fundacji-sma-w-sprawie-podawania-nusinersenu/ (30.9.2020).
124. Pierwsza możliwość terapii dla polskich dzieci chorych na SMA. Dostęp: http://czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=2298:pierwsza-moliwo-terapii-dla-polskich-dzieci-chorych-na-sma&catid=28:zwyke&Itemid=420 (30.9.2020).
125. Ruciński K. Kolejne dzieci wchodzą do programu leczenia SMA w Polsce. Dostęp: https://www.fsma.pl/2017/07/kolejne-dzieci-wchodza-do-programu-leczenia-sma-w-polsce/ (30.9.2020).
126. Program rozszerzonego dostępu do leku nusinersenu. Dostęp: http://czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=2496:program-rozszerzonego-dostpu-do-leku-nusinersenu&catid=28:zwyke&Itemid=420 (30.9.2020).
127. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki - leki w programach lekowych. Dostęp: https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (30.9.2020).
128. Mazurkiewicz-Bełdzińska M. Jakie są mocne i słabe strony programu lekowego SMA? Dostęp: http://www.medexpress.pl/jakie-sa-mocne-i-slabe-strony-programu-lekowego-sma/78346 (30.9.2020).
129. Fundacja SMA. (2020) Zolgensma® (terapia genowa) - liczba chorych z Polski, którzy otrzymali terapię w ramach badań klinicznych. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/ (28.9.2020).
130. Lublin: dziecko z SMA otrzymało terapię genową. Dostęp: https://www.rynekzdrowia.pl/Neurologia/Lublin-dziecko-z-SMA-otrzymalo-terapie-genowa,210383,208.html (30.9.2020).
131. Przechytrzyć Pana Boga - zbiórki na najdroższy lek świata. Dostęp: http://www.medexpress.pl/przechytrzyc-pana-boga-zbiorki-na-najdrozszy-lek-swiata/78623 (30.9.2020).
132. Novartis. AveXis. Managed Access Program. Dostęp: https://www.avexis.com/content/pdf/avexis_manage-daccessprogram.pdf (30.9.2020).
133. Fundacja SMA. (2020) EvrysdiTM (risdiplam) - liczba chorych z Polski, którzy otrzymali terapię w ramach badań klinicznych. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/evrysdi/ (28.9.2020).
134. Fundacja SMA. (2020) Risdiplam już podawany w Polsce w ramach globalnego programu dostępu. Dostęp: https://www.fsma.pl/2020/09/risdiplam-juz-podawany-w-polsce-w-ramach-globalnego-programu-dostepu/ (30.9.2020).
135. Fundacja SMA. (2020) Minister Zdrowia tymczasowo dopuszcza risdiplam do stosowania w ramach programu dostępu. Dostęp: https://www.fsma.pl/2020/04/minister-zdrowia-tymczasowo-dopuszcza-risdiplam-do-stosowania-w-ramach-programu-dostepu/ (30.9.2020).
136. Fundacja SMA. (2021) Risdiplam z pozytywną rekomendacją Europejskiej Agencji Leków! Liczba pacjentów otrzymująca risdiplam w Polsce. Dostęp: https://www.fsma.pl/2021/02/risdiplam-z-pozytywna-rekomendacja-europejskiej-agencji-lekow/ (15.3.2021).
137. medthority.com. (2020) Treating SMA. Clinical trials. Dostęp: https://www.medthority.com/spinal-muscular-atrophy/treating-spinal-muscular-atrophy/ (29.9.2020).
138. Fundacja SMA. (2020) Branaplam - historia badania klinicznego. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/branaplam/ (29.9.2020).
139. clinicaltrials.gov. (2021) An Open Label Multi-part First-in-human Study of Oral LMI070 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268552 (26.1.2021).
140. Majchrzak-Celińska A, Warych A, Szoszkiewicz M. (2020) Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne. Farm. Pol. 76(1):10–17.
141. clinicaltrials.gov. (2020) Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (TOPAZ). Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03921528 (26.1.2021).
142. clinicaltrials.gov. (2020) A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study of CK-2127107 in Two Ascending Dose Cohorts of Patients With Spinal Muscular Atrophy. Clinical trial registration, Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02644668 (26.1.2021).
143. AOTMiT. (2021) Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-26-BP.425.1.2021-Wykaz-TLI.pdf.
144. Health Quest, HTA Consulting, Sanofi, MAHTA. (2020) Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA, Multi-criteria Decision Analysis) w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Dostęp: https://hta.pl/pl/wp-content/uploads/sites/7/2020/10/MCDA_raport_sklad_20200528_FINAL-1.pdf (12.3.2021).

145. NICE. (2021) Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1. In development [ID1473]. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026 (8.2.2021).

146. SMC. (2021) onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5819/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma.pdf (8.2.2021).

147. CADTH. (2020) onasemnogene abeparvovec. Dostęp: https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec (8.2.2021).

148. PBAC. (2021) ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC | Medicine Status Website. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/157.html (8.2.2021).

149. IQWIG, G-BA. (2020) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) - Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/ (8.2.2021).

150. HAS. (2020) Commission de la transparence. Avis 16 Decembre 2020. Onasemnogene abeparvovec ZOLGENSMA 2x10 13 génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion. Première évaluation. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf.

151. ZIN W en S. (2020) Pakketadvies sluisgeneesmiddel onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA) - Werkagenda - Zorginstituut Nederland. webpagina, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Dostęp: https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bewegingsapparaat/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zolgensma-bij-sma (12.3.2021).

152. ZIN W en S. (2017) Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) over pakketadvies nusinersen (Spinraza®) bij spinale musculaire atrofie (SMA) - Verslag - Zorginstituut Nederland. verslag, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Dostęp: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/verslag/2017/12/18/verslag-van-de-vergadering-van-de-wetenschappelijke-adviesraad-war-over-pakketadvies-nusinersen-spinraza-bij-spinale-musculaire-atrofie-sma (12.3.2021).

153. CADTH. (2019) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) Nusinersen. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0576-Spinraza-Resubmission-Mar-1-19.pdf.

154. SMC. (2018) nusinersen 12mg solution for injection (Spinraza®) SMC No 1318/18. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3415/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf.

155. NICE. (2019) Nusinersen for treating spinal muscular atrophy Technology appraisal guidance [TA588]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/nusinersen-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82607209989829.

156. IQWIG. (2017) Nusinersen (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/g17-05_nusinersen_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v_v1-0.pdf?rev=117386.

157. HAS. (2018) Summary of the transparency committee opinion. Spinraza (nusinersen), antisenese oligonucleotide. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/spinraza_summary_ct16362.pdf.

158. AOTMiT. (2018) Rekomendacja nr 21/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/REK/RP_21_2018_Spinraza_TN.pdf.

159. PBAC. (2018) Nusinersen prescribing and administration requirements. Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nusinersen-psd-july-2018.pdf.

160. AIFA. (2020) Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro ZOLGENSMA secondo legge 648/96. Dostęp: https://aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-zolgensma-secondo-legge-648-96 (5.2.2021).

161. AIFA. (2021) AIFA approva rimborsabilità Zolgensma, terapia genica per i bambini con SMA1. Dostęp: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Comunicato_AIFA_631.pdf/0d2a2406-b311-071d-6113-30594e4f26c5.

162. AboutPharma. (2021) Sma, l'Aifa approva la rimborsabilità della terapia genica zolgensma. Dostęp: https://www.aboutpharma.com/blog/2021/03/10/sma-laifa-approva-la-rimborsabilita-della-terapia-genica-zolgensma/ (11.3.2021).

163. Fundacja SMA. (2021) Terapia genowa objęta refundacją w Holandii w ramach wczesnego dostępu. Dostęp: https://www.fsma.pl/2021/03/terapia-genowa-objeta-refundacja-w-holandii-w-ramach-wczesnego-dostepu/ (15.3.2021).

164. Fundacja SMA. (2021) Terapia genowa będzie w Anglii dostępna dla większej liczby dzieci! Dostęp: https://www.fsma.pl/2021/03/terapia-genowa-bedzie-w-anglii-dostepna-dla-wiekszej-liczby-dzieci/ (15.3.2021).

165. Fundacja SMA. Zolgensma® (terapia genowa) Dostępność terapii w Europie. Dostęp: https://www.fsma.pl/leki/zolgensma/ (15.3.2021).

166. Sygut M. (2019) Prof. Sławek: tylko 16 miejsc rezydenckich w neurologii, to zdecydowanie za mało. Dostęp: https://www.rynekzdrowia.pl/Neurologia/Prof-Slawek-tylko-16-miejsc-rezydenckich-w-neurologii-to-zdecydowanie-za-malo,192107,208.html (12.3.2021).

167. EURORDIS. (2020) How has COVID-19 impacted people with rare diseases? EURORDIS Dostęp: https://download2.eurordis.org/rbv/covid19survey/covid_infographics_final.pdf (12.3.2021).

168. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, Walter MC, Nagels KH. (2016) Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. Orphanet J. Rare Dis. 11(58):1–9.

169. AJMC. (2020) Higher Health Care Costs and Utilization for Infantile-Onset SMA. Dostęp: https://www.ajmc.com/view/higher-health-care-costs-and-utilization-for-infantile-onset-sma (30.11.2020).

170. Armstrong EP, Malone DC, Yeh W-S, Dahl GJ, Lee RL, Sicignano N. (2016) The economic burden of spinal muscular atrophy. J. Med. Econ. 19(8):822–826.

171. Darbà J, Marsà A. (2019) Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multicentre database analysis. BMJ Open 9(11):e031271.

172. Institut national d'assurance maladie-invalidite. (2020) Programme web - Médicaments. Spinraza. Dostęp: https://www.inami.fgov.be/fr/programmes-web/Pages/specialites-pharmaceutiques.aspx#.V6s5Yi5BHHK (15.10.2020).

173. Nederland Zorginstituut. (2020) SPINRAZA INJVLST 2,4MG/ML FLACON 5ML | Medicijnkosten. webcontent, Zorginstituut Nederland Dostęp: https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=SPINRAZA+INJVLST+2%2C4MG%2FML+FLACON+5ML&id=a0f885a00023e4318ec192ce1d32f35a (15.10.2020).

174. Schweizerische Eidgenossenschaft. (2020) Spezialitätenliste (SL) - Präparate. Spinraza. Dostęp: http://www.xn--spezialittenliste-yqb.ch/ShowPreparations.aspx (15.10.2020).

175. Novartis. (2020) AveXis receives positive CHMP opinion for Zolgensma®, the only gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA). Dostęp: https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-positive-chmp-opinion-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma (15.10.2020).

176. Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem (IKARPro). Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/#/ (30.11.2020).

177. NFZ. (2018) Zarządzenie Nr 45/2018 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej (z późniejszymi zmianami). Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-452018dsoz,6763.html (12.3.2021).

178. NFZ. (2019) Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 183/2019/DSOZ (z późn. zmianami) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1832019dsoz,7105.html (12.3.2021).

179. Czym jest domowa wentylacja. Opis świadczenia. Dostęp: http://www.oddycham.org/domowa-wentylacja-mechaniczna/opis-swiadczenia (12.3.2021).

180. Żywienie dojelitowe. Informacje. Dostęp: https://www.wentylacjadomowa.pl/uslugi-medyczne/zywienie-dojelitowe.html (12.3.2021).

181. NFZ. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o pozostałych świadczeniach. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/informacje-o-swiadczeniach/informacje-o-pozostalych-swiadczeniach/ (12.3.2021).



PL2108205456