

RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (SMA)

Efekty leczenia SMA w Polsce |

| Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów



AUTORZY:

prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

prof. Anna Kostera-Pruszczyk
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny

dr hab. Monika Gos
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

dr hab. Maria Jędrzejowska
Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

lek. Anna Lemska
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. Marcin Czech
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Dorota Raczek
Prezeska Fundacji SMA

RECENZJA RAPORTU:

prof. Agnieszka Słowik
Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii, kierownik
Oddziału Klinicznego Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego
w Krakowie

REDAKCJA RAPORTU:

Krzysztof Jakubiak

PATRONAT NAUKOWY:



PATRONAT HONOROWY:



*Uczestniczymy
w czymś, co odmieniło
perspektywę myślenia
o chorobie SMA,
wcześniej nieuchronnie
śmiertelnej, dzisiaj
chorobie przewlekłej.*

PROF. KATARZYNA KOTULSKA-JÓŹWIAK

*Rozwiązania programu
leczenia SMA
w Polsce stawiają nas
w światowej czołówce
leczenia SMA.*

PROF. ANNA KOSTERA-PRUSZCZYK

*Dzięki terapii stosowanej
w Polsce od 2019 roku
obserwujemy znakomite
wyniki u naszych
pacjentów w pełnym
przekroju wieku,
również u dorosłych.
Nie tylko powstrzymany
zostaje postęp choroby,
obserwujemy również
poprawę wielu funkcji
ruchowych, tym większą
im dłużej prowadzone
jest leczenie.*

PROF. ANNA KOSTERA-PRUSZCZYK



*Wypowiedzi udzielono podczas konferencji prasowej
w Centrum Prasowym PAP w dniu 31 sierpnia 2022 roku.*

SPIS TREŚCI

6 KOMENTARZ
prof. Agnieszka Słowik

9 WSTĘP
prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak

ROZDZIAŁ 1

- 10 SKUTECZNOŚĆ LECZENIA SMA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.102**
prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak,
prof. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska,
prof. Anna Kostera-Pruszczyk
- 10** 1.1. Zasady działania programu „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni”
- 12** 1.2. Podstawowe dane zawarte w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych
- 12** 1.3. Wyniki leczenia dzieci z SMA w ramach programu lekowego
- 19** 1.4. Wyniki leczenia dorosłych z SMA

ROZDZIAŁ 2

- 22 BADANIA PRZESIEWOWE – EFEKTY I WPŁYW NA LECZENIE SMA W POLSCE**
dr hab. Monika Gos, dr hab. Maria Jędrzejowska
- 23** 2.1. Leczenie przedobjawowe
- 24** 2.2. Badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA na świecie
- 28** 2.3. Badania przesiewowe w kierunku SMA w Polsce
- 29** 2.4. Praktyczny algorytm diagnostyczno-terapeutyczny dotyczący badań przesiewowych
- 34** 2.5. Wyniki badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA w Polsce

ROZDZIAŁ 3

- 37 SATYSFAKCJA Z LECZENIA NUSINERSEMEM I POPRAWA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW**
lek. Anna Lemska, prof. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska
- 38** 3.1. Przegląd badań i rzeczywista obserwacja kliniczna
- 43** 3.2. Podsumowanie

ROZDZIAŁ 4

- 44 KOMPLEKSOWA, KOORDYNOWANA OPIEKA NAD PACJENTEM Z SMA**
prof. Marcin Czech, prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak,
prof. Anna Kostera-Pruszczyk, Dorota Raczek
- 49** 4.1. Badanie na temat zakresu opieki kompleksowej w SMA w Polsce

ROZDZIAŁ 5

- 64 KOSZTY OPIEKI NAD PACJENTAMI Z SMA W POLSCE**
prof. Marcin Czech, prof. Anna Kostera-Pruszczyk,
Dorota Raczek
- 64** 5.1. Znaczenie analizy kosztów w ekonomice zdrowia
- 65** 5.2. Koszty leczenia SMA w Polsce od 2019 roku
- 70** 5.3. Koszty w zależności od typu SMA

77 PIŚMIENNICTWO

KOMENTARZ

PROF. DR HAB. N. MED. AGNIESZKA SŁOWIK
Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal Muscular Atrophy, SMA) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, postępującą chorobą układu nerwowego, prowadzącą do przedwczesnego obumierania komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Klinicznie manifestuje się postępującym osłabieniem i zanikiem mięśni. Choroba jest wynikiem delekcji lub mutacji w genie SMN1. Przed erą leczenia wyodrębniono 5 typów choroby, począwszy od typu 0, widocznego już od urodzenia (typ 0) i objawiającego się nasiloną wiotkością, osłabieniem mięśni i niewydolnością oddechową, skończony na łagodnym typie 4 o niewielkiej manifestacji klinicznej, rozpoczynającym się dopiero w życiu dorosłym. Obecnie w Polsce na SMA choruje ok. 1200 osób.

Przełomowym momentem dla chorych na SMA była rejestracja w 2016 roku pierwszego leku modyfikującego przebieg choroby, nusinersenu, który jest antysensownym oligonukleotydem i który w konsekwencji zwiększa produkcję funkcjonalnego białka SMN. Od tego czasu zarejestrowano kolejne dwa leki: rysdyplam i onasemnogen abeparowek. Nusinersen jest refundowany w Polsce od stycznia 2019 roku, a pozostałe dwa leki od września 2022 roku.

Program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni nusinersenem (B.102), uruchomiony dla polskich pacjentów z SMA w marcu 2019 roku, przyczynił się do zbudowania nowoczesnego systemu opieki w Polsce dedykowanego tej grupie chorych. Raport bardzo szczegółowo przedstawia zasady funkcjonowania tego systemu, z kluczową rolą Zespołu Koordynacyjnego, stanowiącego grono najlepszych ekspertów w zakresie SMA w Polsce. Zespół Koordynacyjny synchronizuje realizację programu, opiniuje wnioski o włączenie do programu, prowadzi nadzór nad jego realizacją, monitoruje skuteczność oraz doradza ośrodkom mniej doświadczonym.

Dzięki zaangażowaniu Zespołu Koordynacyjnego i ekspertów z Instytutu Matki i Dziecka od lutego 2021 roku. Ministerstwo Zdrowia finansuje

przesiewowe badania genetyczne w kierunku SMA w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce. Od kwietnia 2022 roku przesiewem są już objęte wszystkie województwa w kraju. To bardzo wartościowe osiągnięcie umożliwiające włączenie leczenia jeszcze w okresie przedobjawowym choroby, co daje najlepsze efekty kliniczne. Należy podkreślić, że już w ciągu pierwszych 15 miesięcy realizacji programu przesiewowego przebadano w Polsce populację 292 tys. noworodków i diagnozę SMA potwierdzono w 38 przypadkach. Imponujące wyniki odnoszą się do bardzo krótkiego czasu włączania terapii. Z danych od lekarzy prowadzących wiadomo, że wyniósł on średnio zaledwie 20±7 dni. Wdrożenie programu przesiewowego w kierunku SMA w Polsce to istotny krok do radykalnej zmiany przebiegu naturalnego choroby.

Raport zawiera też bardzo szczegółowy opis ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej chorego na SMA w Polsce, zdiagnozowanego podczas badań przesiewowych. Na pewno jest to znakomity materiał dydaktyczny, który ułatwi sprawne poruszanie się w systemie służby zdrowia zarówno lekarzom, jak i rodzinom chorych na SMA. Informacje na temat ścieżki chorego w systemie są również przedstawione w formie bardzo przejrzystych rycin i tabel, co ułatwia analizę tekstu raportu.

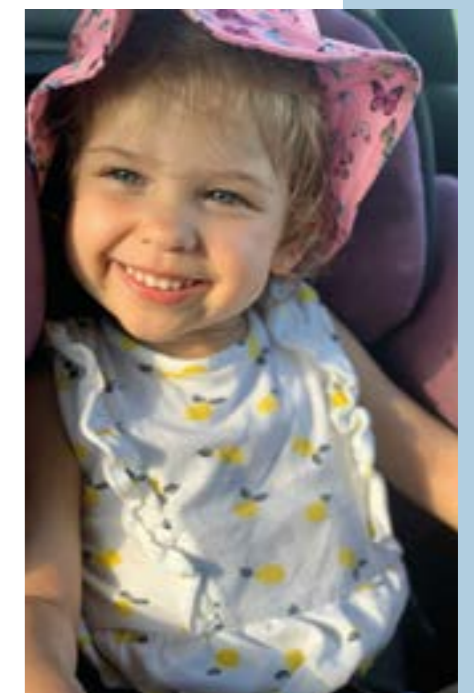
Rzetelne monitorowanie realizacji programu przez systematyczną weryfikację danych wprowadzanych przez realizatorów do systemu SMPT przekłada się na bardzo wartościowe analizy i raporty udostępniane w przestrzeni publicznej. Przekłada się też na kolejne wartościowe i cytowane publikacje polskich autorów^{1,2}.

Bardzo ważnym aspektem analizy różnych chorób przewlekłych, na co też zwracają uwagę autorzy raportu, staje się ocena systemu ochrony zdrowia czy dostępu do terapii, dokonywana przez samych pacjentów i ich rodziny. Jednym z pierwszych takich badań w Polsce jest cytowane w raporcie badanie ankietowe przeprowadzone wśród pacjentów, wskazujące ich potrzeby dotyczące opieki kompleksowej.

Warto też zaznaczyć, że mając do dyspozycji dane od tak dużej liczby polskich chorych leczonych nusinersenem przez ostatnie kilka lat, bardzo wartościowe byłoby przeprowadzenie w Polsce badań ukierunkowanych na ocenę satysfakcji z leczenia tym lekiem. Na ten moment autorzy raportu powołują się na często cytowane niemieckie badanie obserwacyjne w tym zakresie³. Badanie było prowadzone u 151 pacjentów w wieku 15-69 lat z SMA typu 1, 2, 3, leczonych nusinersenem średnio 19 miesięcy, i wykazało, że aż 96 proc. pacjentów jest usatysfakcjonowanych z leczenia nusinersenem, mimo drogi podania (bezpośrednio do kanału kręgowego). Co warto też podkreślić, wyniki tego badania wskazują także na istotną statystycznie poprawę u dorosłych w takich parametrach, jak pionizacja głowy i funkcja polykania.

Jak podkreślają autorzy raportu, analiza kosztów i zużycia zasobów jest jednym z podstawowych narzędzi polityki zdrowotnej. Prezentowany raport zawiera bardzo rzetelną analizę ekonomiczną różnych aspektów choroby, od bardzo kosztownych innowacyjnych terapii, poprzez koszty świadczeń udzielanych pacjentom, do kosztów opieki sprawowanej przez rodziny i opiekunów. Dane te mają dużą wartość, ponieważ pozwalają na optymalizację wykorzystania zasobów już istniejących i zaplanowania nowych rozwiązań organizacyjnych, uwzględniających specyfikę polskiego modelu funkcjonowania społeczeństwa w kolejnych latach realizacji programu już z dostępnością kolejnych leków.

Prezentowany raport, przygotowany przez najbardziej kompetentnych w zakresie SMA polskich ekspertów medycznych i systemowych, pokazuje bardzo nowoczesny, zbudowany od podstaw system opieki dla chorych na SMA w Polsce. Może on stanowić wzorcowe rozwiązanie systemowe dla terapii innych chorób rzadkich nie tylko w naszym kraju, ale i na świecie.



1. Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Beldzińska M et al. Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2022 Jul;39:103-109. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.001. Epub 2022 Jun 5

2. Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A et al. Long-term observation of wide spectrum of SMA patients treated with nusinersen. Prezentowane EAN, Wiedeń 2022

3. Meyer T, Maier A, Uzelac Z, et al. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen. Eur J Neurol. 2021;28(8):2582-2595. doi:10.1111/ene.14902



WSTĘP

Rdzeniowy zanik mięśni (Spinal Muscular Atrophy, SMA; ICD10: G12) jest genetycznie uwarunkowaną postępującą chorobą, charakteryzującą się przedwczesnym obumieraniem komórek ruchowych rdzenia kręgowego.

PROF. DR HAB. N. MED. KATARZYNA KOTULSKA-JÓŹWIĄK
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

SMA zaliczane jest do chorób rzadkich z częstością występowania około 1 na 7 tys. urodzeń [1]. Sukcesywne wprowadzenie w 2021 i 2022 roku na terenie całej Polski badań przesiewowych noworodków pozwoliło na ustalenie częstości SMA w naszym kraju na podobnym poziomie. Całkowita liczba chorych w Polsce szacowana jest na około 1,2 tys. osób [2,3].

Rdzeniowy zanik mięśni spowodowany jest mutacją w genie SMN1 kodującym białko SMN (surwiwina), którego niedobór powoduje postępujące uszkodzenie komórek ruchowych rdzenia kręgowego i w związku z tym objawy choroby – czyli przede wszystkim osłabienie i zanik mięśni. Gen SMN występuje w dwóch kopiach – telomerowej (SMN1) oraz centromerowej (SMN2). Białko SMN kodowane przez centromerową kopię genu SMN, czyli gen SMN2, wskutek niewielkiej zmiany w sekwencji genu, jest jednak w większości niefunkcjonalne. Ilość prawidłowego białka pochodzącego z genu SMN2 jest różna u różnych pacjentów, gdyż sam gen SMN2 może być wielokrotniony. Większa liczba kopii genu SMN2 wiąże się zazwyczaj z późniejszym początkiem i wolniejszym postępem objawów SMA [6,7].

Przed erą leczenia wyodrębniano 5 typów choroby w przebiegu naturalnym SMA – w zależności od wieku, w jakim u pacjenta wystąpią objawy i jego najlepszego stanu funkcjonalnego [8,9]. Podział ten obejmuje postać najwcześniejszą i najostrzej przebiegającą, nazywaną postacią „zero”, która charakteryzuje się objawami wiotkości i osłabienia mięśni, a najczęściej także niewydolności oddechowej już od urodzenia. Jest to rzadka postać SMA [10]. Typ 1 SMA z kolei jest najczęstszy. Rozpoznaje się go, gdy pierwsze objawy widoczne są u niemowlęcia przed 6. miesiącem życia, czyli przed osiągnięciem umiejętności samodzielnego siedzenia. Bez leczenia SMA typu 1 szybko postępuje, a większość dzieci wymaga wentylacji mechanicznej już w 1. roku życia [11]. Przed wprowadzeniem skutecznego leczenia SMA typu 1 było najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną śmiertelności niemowląt. Wdrożenie rehabilitacji, a przede wszystkim wentylacji mechanicznej, żywienia dojelitowego, pozwala na wydłużenie życia chorych dzieci. Dzięki temu w ostatnich dekadach (przed możliwością skutecznego

leczenia) wzrosła liczba pacjentów z SMA typu 1, którzy przeżywają do wieku dorosłego [12].

Typ 2 SMA rozpoznaje się u pacjentów, u których pierwsze objawy wystąpiły między 7. a 18. miesiącem życia, czyli po uzyskaniu umiejętności samodzielnego siedzenia, a przed osiągnięciem samodzielnego chodzenia. Ta postać choroby postępuje wolniej, jednak część pacjentów wymaga wsparcia oddechowego w ciągu kilku pierwszych lat życia. Objawem częstym w SMA typu 2 jest szybko rozwijająca się skolioza, niejednokrotnie wymagająca leczenia operacyjnego. U dzieci, u których pierwsze objawy SMA wystąpiły po osiągnięciu samodzielnego chodzenia, rozpoznaje się typ 3 SMA. Typ 4 z kolei rozpoczyna się w wieku dorosłym i jest to bardzo rzadko występująca postać choroby.

W 2016 roku zarejestrowano pierwszy lek zmieniający naturalny przebieg SMA (FDA; Rejestracja EMA – 2017). Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym wpływającym na produkcję białka SMN przez gen SMN2. Lek został zarejestrowany w Europie, a więc i w Polsce w szerokim wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni i w takim wskazaniu jest w naszym kraju refundowany w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Do leczenia SMA zarejestrowano również dwa kolejne leki: rysdyplam oraz onasemnogen abeparwówek (terapia genowa). Zostały objęte refundacją od 1 września 2022 roku. Wcześniej rysdyplam dostępny był w ramach badań klinicznych (ponad 50 pacjentów w Polsce) oraz programu wczesnego dostępu, do którego włączono również 50 chorych. Według informacji podanych przez producenta leku kilka osób w naszym kraju otrzymało rysdyplam w ramach RDTL (Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowej). Terapia genowa, również objęta refundacją od 1 września 2022 roku, wcześniej dostępna była w ramach komercyjnego dostępu do leku, co głównie opierało się na zbiorach ogłaszanych w mediach społecznościowych. W ten sposób sfinansowano leczenie ponad 30 dzieci. Ponadto dwoje pacjentów otrzymało onasemnogen abeparwówek w ramach badań klinicznych poza Polską i obecnie podlega okresowym badaniom kontrolnym w naszym kraju.

Całkowita liczba chorych na SMA w Polsce szacowana jest na około 1,2 tys. osób [2,3].

01

SKUTECZNOŚĆ LECZENIA SMA
W RAMACH PROGRAMU
LEKOWEGO B.102

PROF. DR HAB. N. MED. KATARZYNA KOTULSKA-JÓZWIAK
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia
Dziecka”, Warszawa

PROF. DR HAB. N. MED. MARIA MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Gdański Uniwersytet Medyczny

PROF. DR HAB. N. MED. ANNA KOSTERA-PRUSZCZYK
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

1.1. ZASADY DZIAŁANIA PROGRAMU
„LECZENIE RDZENIOWEGO ZANIKU
MIĘŚNI”

Program „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” (B.102) nusinersenem został uruchomiony w marcu 2019 roku. Pozytywną decyzję w tej sprawie Ministerstwo Zdrowia ogłosiło w grudniu 2018 roku. Kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego obejmują rozpoznanie SMA na podstawie badania genetycznego, niezależnie od typu SMA, wieku pacjenta, stanu funkcjonalnego czy liczby kopii genu SMN2. Możliwe jest również włączanie do programu pacjentów w przedobjawowej fazie choroby oraz pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej nusinersen w innych mechanizmach finansowania (na przykład 30 pacjentów uczestniczących w programie wczesnego dostępu do leku).

Program jest koordynowany przez powołany przez prezesa NFZ zespół koordynacyjny, którego siedzibą jest Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”. W skład zespołu wchodzi (według stanu na 30 września 2022 roku): prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak (przewodnicząca), prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk (wiceprzewodnicząca), prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-

-Bełdzińska, dr hab. n. med. Maria Jędrzejowska, dr n. med. Andrzej Opuchlik oraz dr n. med. Mirosław Jasiński. Sekretariat zespołu tworzą panie Irmina Latko i Martyna Bandoch. W spotkaniach uczestniczą także przedstawiciele NFZ, MZ oraz środowiska pacjentów (w częściach, w których nie są omawiane wnioski osobowe). Zadaniem zespołu jest koordynacja funkcjonowania programu, opiniowanie

LICZBA OŚRODKÓW REALIZUJĄCYCH
PROGRAM „LECZENIE RDZENIOWEGO
ZANIKU MIĘŚNI” B.102

Program „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” (B.102) nusinersenem został uruchomiony w marcu 2019 roku. Program jest koordynowany przez powołany przez prezesa NFZ zespół koordynacyjny. Zadaniem zespołu jest koordynacja funkcjonowania programu, opiniowanie wniosków o włączenie do programu, nadzór nad bezpieczeństwem i skutecznością programu na podstawie raportów z systemu SMPT, a także doradzanie ośrodkom prowadzącym program. Program lekowy obejmuje szereg dodatkowych świadczeń zdrowotnych, w tym konsultacje, mogące stanowić załączek systemu opieki koordynowanej.

wniosków o włączenie do programu, nadzór nad bezpieczeństwem i skutecznością programu na podstawie raportów z systemu SMPT, a także doradzanie ośrodkom prowadzącym program.

Z uwagi na bardzo szybkie tempo włączania pacjentów do programu w pierwszych miesiącach jego funkcjonowania (ponad 220 wniosków opiniowanych w pierwszym kwartale, ponad 150 w drugim) początkowo spotkania zespołu odbywały się dwa razy w miesiącu, następnie - co miesiąc.

Program rozpoczął funkcjonowanie w trzech ośrodkach, prowadzących wcześniej program wczesnego dostępu do nusinersenu, następnie w pierwszym kwartale działania programu liczba ośrodków wzrosła do 18. Obecnie (wrzesień 2022 rok) program leczenia SMA w Polsce prowadzą 34 ośrodki.

Schemat podawania leku w programie lekowym odpowiada charakterystyce produktu leczniczego i obejmuje trzy dawki nasycające podawane w odstępach dwutygodniowych, jedną w odstępie 1 miesiąca oraz dawki podtrzymujące podawane co 4 miesiące. Każdorazowo podaje się pacjentowi 12 mg leku drogą nakłucia

łędźwiowego. Dopuszczalne jest podanie leku w nakłuciu podpotylicznym (od red.: nakłucie podpotyliczne nie jest zarejestrowaną formą podania nusinersenu, ale jest dopuszczalne w programie lekowym B.102), a także w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą radiologiczną.

Program lekowy obejmuje szereg dodatkowych świadczeń zdrowotnych, w tym konsultacje, mogące stanowić załączek systemu opieki koordynowanej.

Program lekowy definiuje niepowodzenie leczenia jako potwierdzone w dwóch kolejnych ocenach, w trakcie leczenia dawkami podtrzymującymi, funkcjonalne pogorszenie stanu pacjenta ocenianego w skali CHOP-INTEND lub większe niż dwupunktowe pogorszenie stanu pacjenta w skali HFMSE w stosunku do oceny wyjściowej. W takich sytuacjach należy stwierdzić nieskuteczność leczenia i wyłączyć pacjenta z programu.

W programie przewidziano także ocenę bezpieczeństwa leczenia - raportuje się objawy niepożądane i ewentualne przerwanie leczenia z powodów bezpieczeństwa.

1.2. PODSTAWOWE DANE ZAWARTE W SYSTEMIE MONITOROWANIA PROGRAMÓW TERAPEUTYCZNYCH

Od początku swojego funkcjonowania do lipca 2022 roku zespół koordynacyjny opiniował 1020 wniosków o włączenie do programu. 984 wnioski zostały wprowadzone do SMPT. Liczba wniosków opiniowanych zawiera także wnioski o rekwalifikację pacjentów, dla których termin ważności kwalifikacji upłynął. Wnioski wprowadzone do systemu NFZ obejmują również wnioski pacjentów przeniesionych między ośrodkami.

Całkowita liczba pacjentów zarejestrowanych w SMPT na koniec lipca 2022 roku wynosiła 791 pacjentów leczonych, ponadto było 18 osób zakwalifikowanych oraz 100 pacjentów, którzy zakończyli udział w programie.

LICZBA PACJENTÓW ZAREJESTROWANYCH W SMPT (STAN NA 31.07.2022 ROKU)

791
LECZONYCH

18
ZAKWALIFIKOWANYCH

100
ZAKOŃCZONY UDZIAŁ W PROGRAMIE

NALEŻY PODKREŚLIĆ, ŻE W ŻADNYM PRZYPADKU PRZYCZYNĄ ZAKOŃCZENIA PROGRAMU NIE BYŁA NIESKUTECZNOŚĆ LECZENIA.

Najczęstsze przyczyny zakończenia udziału w programie obejmują: wybór innej terapii (w tym 50 pacjentów zakwalifikowanych do programu wczesnego dostępu do rysdyplamu), wyjazd z Polski, zgon pacjenta niezwiązany z leczeniem, brak satysfakcji z leczenia (mimo spełnienia kryterium skuteczności) oraz trudności w podaniu leku dokałowo.

Przed wdrożeniem programu badań przesiewowych noworodków w programie lekowym uczestniczyło 5 pacjentów przedobjawowych - były to dzieci, w rodzinach których występowało SMA i u których w związku z tym wykonano badanie prenatalne. Wszystkie te dzieci rozwijają się według danych dostępnych w SMPT zgodnie z normą dla wieku lub z niewielkim opóźnieniem (1 pacjent). Żadne nie wymaga wsparcia oddechowego i żywieniowego. Obecnie liczba pacjentów przedobjawowych wzrosła do 30, ale w większości są to dzieci leczone krócej niż rok, zatem nie ma jeszcze dostatecznych danych dotyczących skuteczności leczenia w tej grupie.

1.3. WYNIKI LECZENIA DZIECI Z SMA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

W 2022 roku w czasopiśmie European Journal of Paediatric Neurology opublikowano pierwsze wyniki leczenia polskich pacjentów w ramach programu lekowego leczenia SMA nusinersenem [20].

Publikacja podsumowuje rezultaty rocznej terapii w grupie pacjentów poniżej 18. roku życia. Obejmuje ona dane 298 dzieci włączonych do programu między marcem i wrześniem 2019 roku. Co najmniej roczny okres obserwacji w programie ukończyło 292 (98 proc.) z nich. Sześcioro pacjentów zostało z programu wyłączonych z powodu: zmiany terapii na rysdyplam (3 dzieci), zgonu niezwiązanego z leczeniem (2 dzieci) i braku zgłoszenia się na kolejne wizyty w programie (1 dziecko). Przypadki zgonów dotyczą 2-miesięcznego dziecka z SMA typu 0, które w programie otrzymało 1 dawkę leku oraz 8-letniego pacjenta, który w programie otrzymał 6 dawek leku i którego stan w wyniku leczenia poprawił się w skali CHOP-INTEND z 2 do 6 punktów.

WYNIKI LECZENIA POLSKICH PACJENTÓW W GRUPIE WIEKOWEJ 0-18 R.Ż. W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LECZENIA SMA NUSINERSENEM

298 włączonych do programu pomiędzy III a IX 2019 roku

292 (98%) ukończyło minimum roczny okres obserwacji w programie

6,9 lat - średni wiek pacjenta włączanego do programu

127 (43,5%) pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 1

68 (23,3%) pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 2

93 (31,8%) pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 3

4 pacjentów w przedobjawowej fazie choroby

170 pacjentów zastosowano skalę CHOP-INTEND

1 pacjent zastosowano skalę HINE

121 pacjentów zastosowano skalę HFMSE

od 1 do 6 liczba kopii genu SMN2

średnia zmiana na korzyść w punktacji po roku leczenia:

8,9 PUNKTU w skali CHOP-INTEND

6,1 PUNKTU w skali HFMSE

Przypadki zmiany terapii na rysdyplam dotyczyły dzieci, u których występowały trudności w podaniu dokałowym nusinersenu.

Średni wiek pacjenta włączanego do programu wynosił 6,9 lat. Wiek ten zapewne w kolejnych analizach będzie się obniżał wskutek wprowadzenia badania przesiewowego noworodków oraz obejmowania leczeniem pacjentów długo chorujących w pierwszych miesiącach trwania programu. SMA typu 1 rozpoznano u 127 pacjentów (43,5 proc.), SMA typu 2 - u 68 (23,3 proc.), a SMA typu 3 u 93 (31,8 proc.). Czterech pacjentów było w przedobjawowej fazie choroby. Skalę CHOP-INTEND stosowano w ocenie 170 pacjentów, skalę HINE - 1, a skalę HFMSE - u 121. Liczba kopii genu SMN2 wahała się od 1 do 6, przy czym najczęściej raportowano trzy kopie (u 158 chorych; 54,1 proc.). Wyjściowa punktacja w skali CHOP-INTEND wynosiła od 0 do 60 punktów. Punktację do 10 stwierdzono u 52 chorych (30,6 proc.), natomiast powyżej 45 punktów - u 16 dzieci (9,45 proc.). W skali HFMSE punktacja wahała się między 6 a 52 i wynosiła do 10 punktów u 16 chorych (13,2 proc.)

oraz u 61 (50,4 proc.) - powyżej 35 punktów. Szczegółowe dane dotyczące stanu wyjściowego pacjentów przedstawia Tabela 1.1.

Średnia zmiana na korzyść w punktacji w skali CHOP-INTEND po roku leczenia wynosiła 8,9 punktów. W skali HFMSE zmiana ta wynosiła 6,1 punktu. W obu przypadkach zmiana przekraczała liczbę punktów, którą uznaje się za istotną klinicznie (4 punkty w skali CHOP-INTEND i 3 punkty w skali HFMSE). Zmiany w obu skalach po 4,5 i 6 dawkach nusinersenu przedstawione są odpowiednio na Rycinach 1.1-1.6. Wśród badanych dzieci nie stwierdzono działań niepożądanych wymagających odstawienia leczenia. Przeprowadzono także analizę czynników, które mogłyby wpływać na skuteczność leczenia. Wyniki tych analiz przedstawiają Tabele 1.2 i 1.3. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia jest stan funkcjonalny pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii. W grupie pacjentów ocenianych w skali CHOP-INTEND lepsze wyniki obserwowano u dzieci z typem 2 i 3 SMA niż z typem 1 oraz u dzieci młodszych. W grupie ocenianej w skali HFMSE takich zależności nie obserwowano.

Podsumowując, program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni, początkowo dotyczący leczenia nusinersenem, a od 1 września 2022 roku również leczenia rysdyplamem i onasemnogen abeparwówek, może być przykładem sprawnie

działającego programu, który w połączeniu z ogólnopolskim programem badań przesiewowych noworodków może stanowić narzędzie do znacznej poprawy stanu pacjentów z SMA, a nawet eliminacji większości objawów tej choroby.

TABELA 1.1. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW OPISANYCH W PRACY KOTULSKIEJ I WSP. [20]
- STAN FUNKCJONALNY JEDNEGO PACJENTA OCENIANO W SKALI HINE

Cecha	Liczba pacjentów (n=292)
Wiek w latach	
Średnia (SD)	6,9 (5,0)
Zakres	0,18
Płeć	
Męska	156 (53%)
Żeńska	136 (47%)
Typ SMA	
Przedobjawowy	4 (1,4%)
SMA1	127 (43,5%)
SMA2	68 (23,3%)
SMA3	93 (31,8%)
Liczba kopii genu SMN2	
1	1 (0,3%)
2	88 (30,1%)
3	158 (54,1%)
4	40 (13,7%)
5	3 (1,0%)
6	2 (0,7%)
Wyjściowa punktacja w skali CHOP (n=170)	
0-10	52 (30,6%)
11-20	32 (18,8%)
21-35	50 (29,4%)
36-45	20 (11,8%)
46+	16 (9,4%)
Wyjściowa punktacja w skali HFMSE (n=121)	
0-10	16 (13,2%)
11-20	16 (13,2%)
21-35	28 (23,1%)
36+	61 (50,4%)

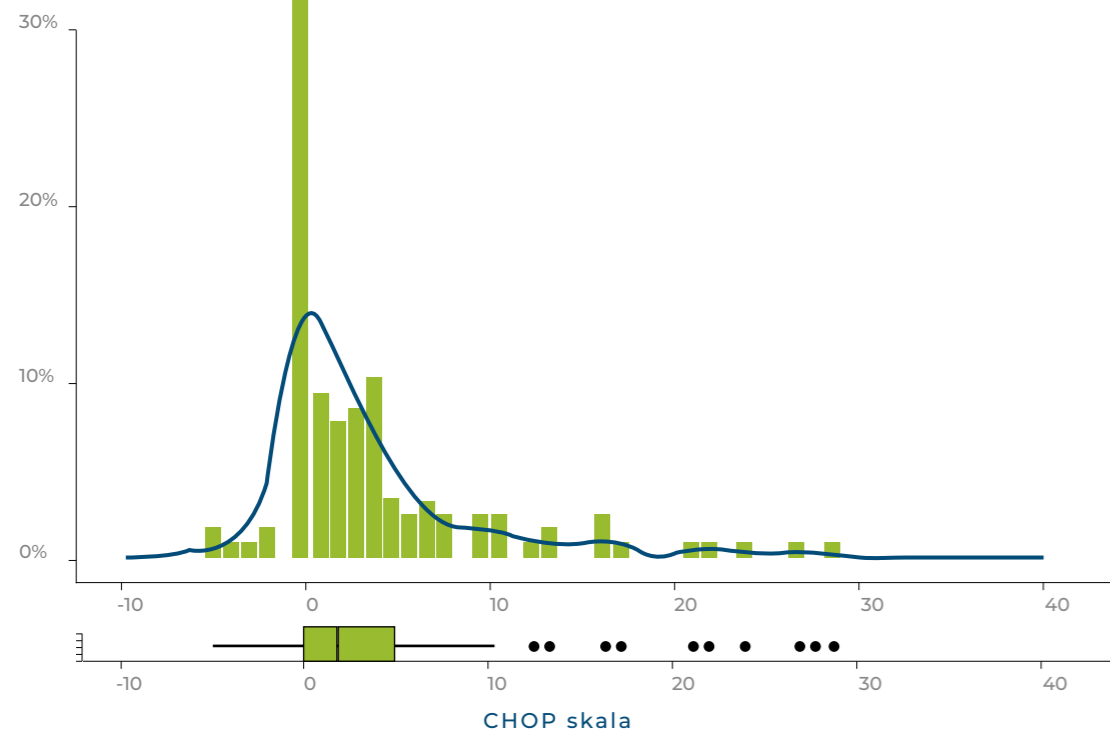
TABELA 1.2. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA (ROZUMIANĄ JAKO ZMIANA W PUNKTACJI W SKALI OCENY FUNKCJONALNEJ CHOP-INTEND) MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ ORAZ 4,5 I 6. (N=170)

Zmienna	Poziom	Współczynnik	95% CI	Wartość p
Wizyta	4 vs 0	3.7	2.6 - 4.8	<0.001
	5 vs 0	6.8	5.5 - 8.0	<0.001
	6 vs 0	8.9	7.3 - 10.6	<0.001
Wiek		-0.5	-0.7 - -0.3	<0.001
Płeć	M vs K	-0.1	-1.8 - 1.6	0.876
Kopie SMN2	3 vs (1-2)	0.1	-2.1 - 2.3	0.926
	4+ vs (1-2)	2.0	-2.5 - 6.5	0.384
Typ SMA	SMA2 vs SMA1	3.9	1.3 - 6.4	0.004
	SMA3 vs SMA1	4.8	0.7 - 8.8	0.022
Wynik na V0	11-20 vs 0-10	12.5	10.0 - 15.1	<0.001
	21-35 vs 0-10	22.6	20.0 - 25.2	<0.001
	36-45 vs 0-10	32.5	29.0 - 36.0	<0.001
	45+ vs 0-10	42.7	38.9 - 46.5	<0.001

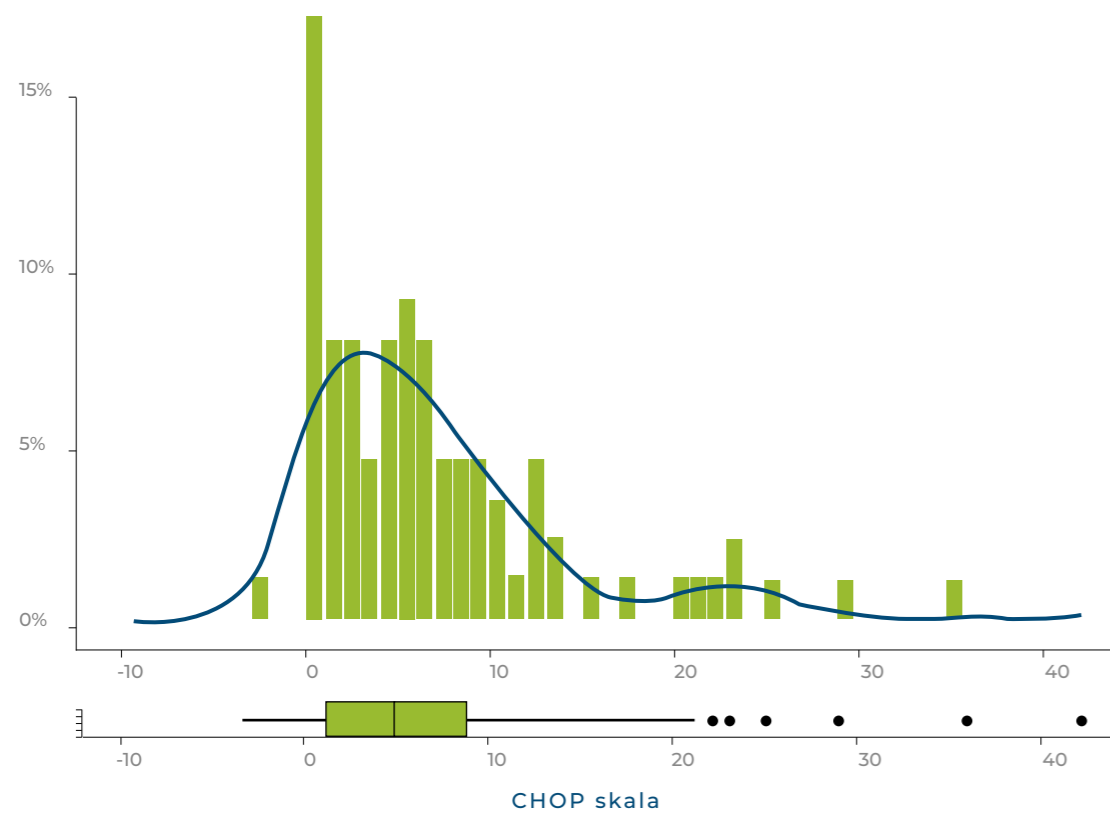
TABELA 1.3. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA (ROZUMIANĄ JAKO ZMIANA W PUNKTACJI W SKALI OCENY FUNKCJONALNEJ HFMSE) MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ ORAZ 4,5 I 6. (N=121)

Zmienna	Poziom	Współczynnik	95% CI	Wartość p
Wizyta	4 vs 0	3.1	2.4 - 3.8	<0.001
	5 vs 0	4.8	4.0 - 5.6	<0.001
	6 vs 0	6.1	5.0 - 7.2	<0.001
Wiek		0.1	-0.1 - 0.3	0.3
Płeć	M vs K	-0.3	-2.5 - 1.9	0.8
Kopie SMN2	3 vs (1-2)	2.4	-1.9 - 6.7	0.3
	4+ vs (1-2)	1.8	-2.8 - 6.4	0.4
Typ SMA	SMA2 vs SMA1	-0.5	-7.0 - 6.1	0.9
	SMA3 vs SMA1	1.3	-5.2 - 7.9	0.7
Wynik na V0	11-20 vs 0-10	10.7	6.5 - 14.9	<0.001
	21-35 vs 0-10	22.6	18.5 - 26.7	<0.001
	36+ vs 0-10	41.0	36.6 - 45.3	<0.001

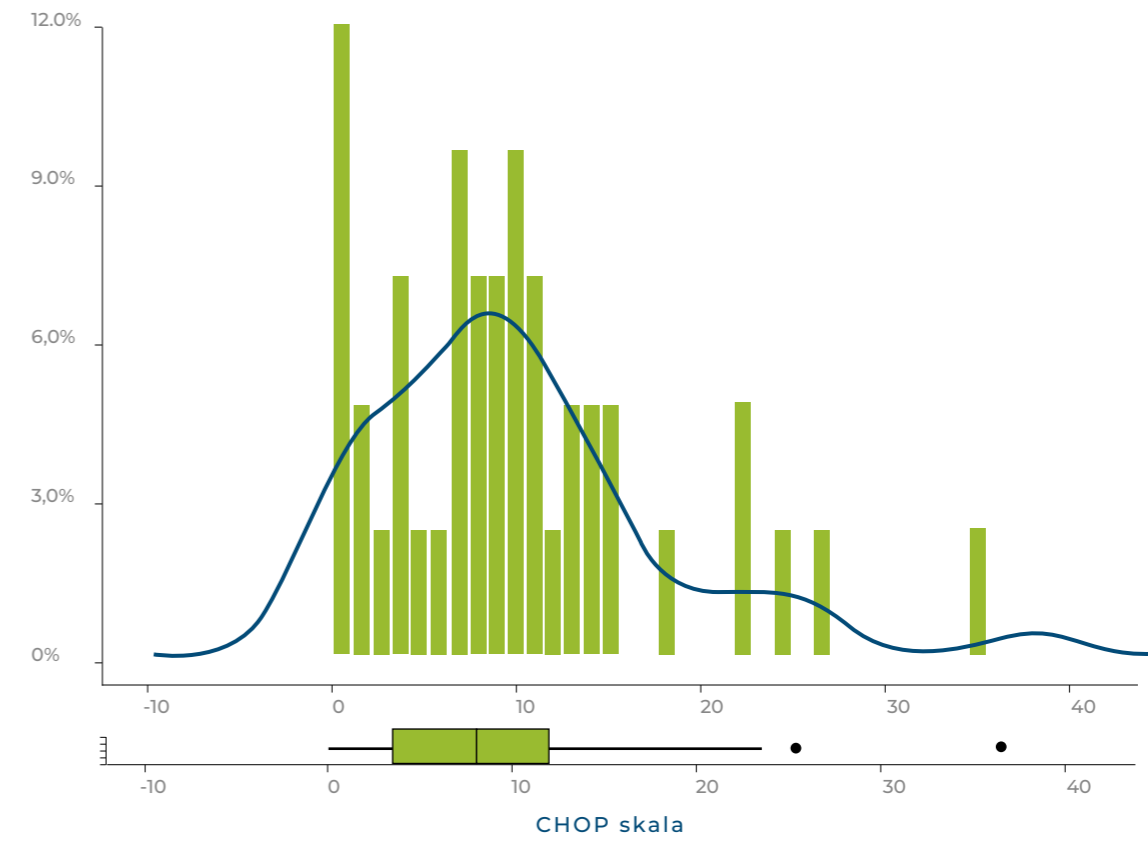
RYCINA 1.1. ZMIANA PUNKTACJI W SKALI CHOP-INTEND MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ (V0) I V4.



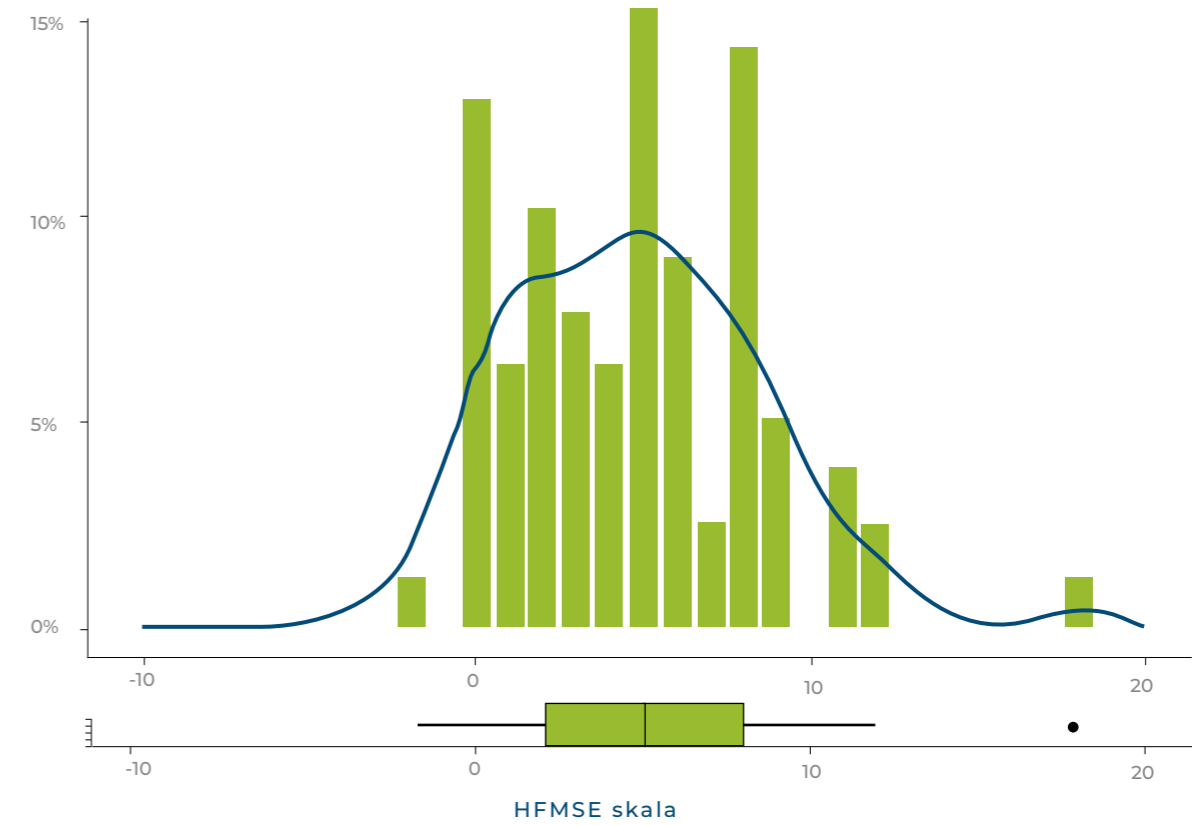
RYCINA 1.2. ZMIANA PUNKTACJI W SKALI CHOP-INTEND MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ (V0) I V5.



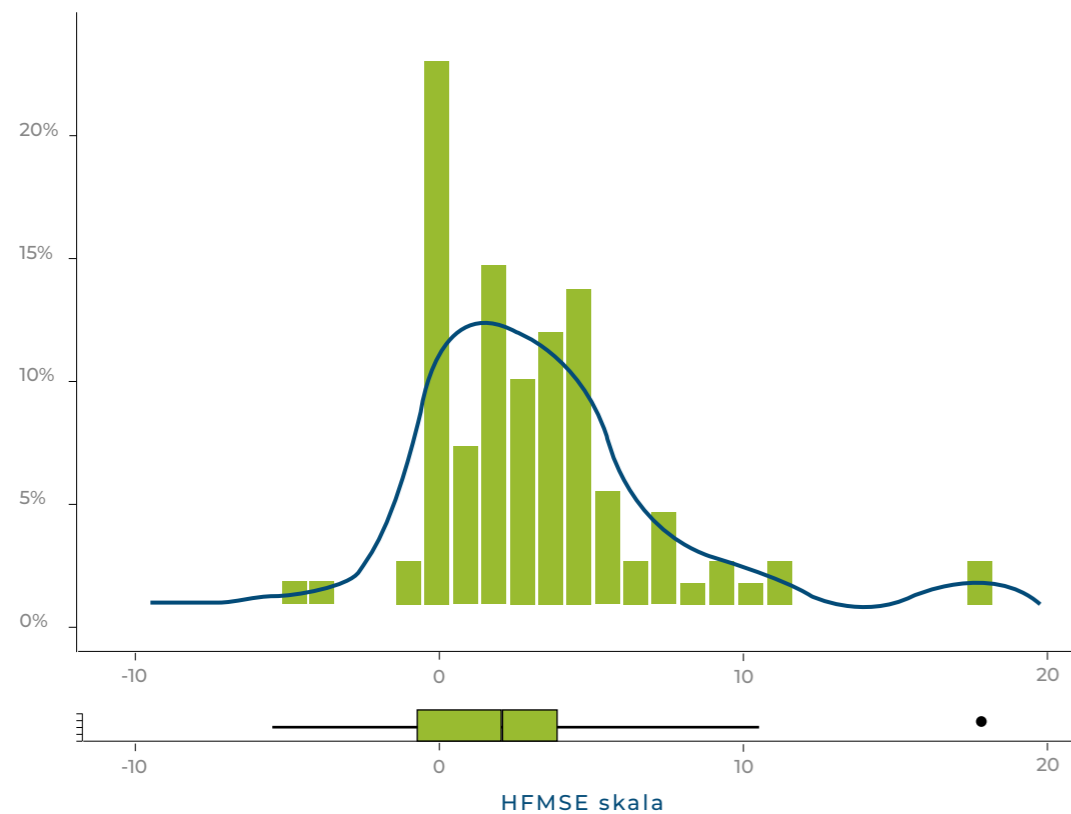
RYCINA 1.3. ZMIANA PUNKTACJI W SKALI CHOP-INTEND MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ (V0) I V6.



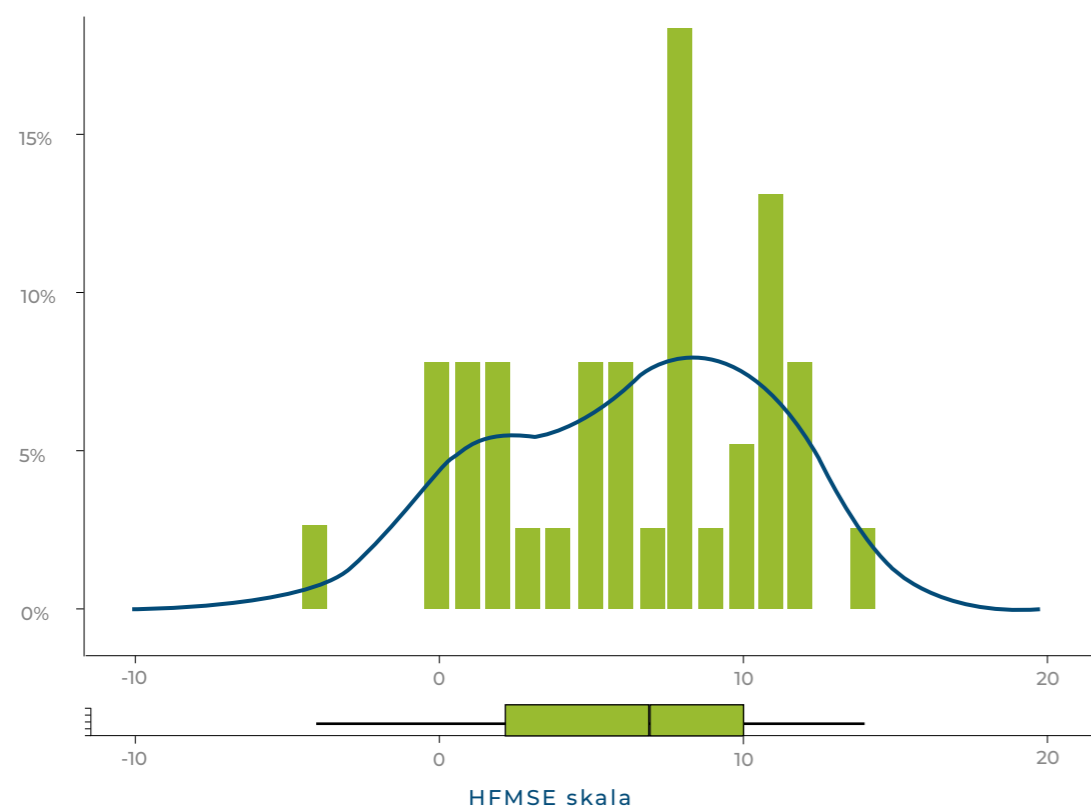
RYCINA 1.4. ZMIANA PUNKTACJI W SKALI HFMSE MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ (V0) I V4.



RYCINA 1.5. ZMIANA PUNKTACJI W SKALI HFMSE MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ (V0) I V5.



RYCINA 1.6. ZMIANA PUNKTACJI W SKALI HFMSE MIĘDZY WIZYTĄ WYJŚCIOWĄ (V0) I V6.



1.4. WYNIKI LECZENIA DOROSŁYCH Z SMA

Na szczególne podkreślenie zasługują wyniki leczenia w programie B.102 pacjentów dorosłych. Rejestracja nusinersenu do leczenia SMA została podjęta po badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej. Wspólny mechanizm genetyczny wszystkich postaci SMA pozwalał jednoznacznie prognozować skuteczność farmakoterapii w szerokiej populacji. Decyzja refundacyjna pozwoliła od początku włączać do leczenia pacjentów w pełnym przekroju wiekowym, w tym osoby dorosłe. Dane rejestru TREAT prowadzonego w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego już przed wprowadzeniem programu lekowego wskazywały że ok. 50 proc. populacji pacjentów z SMA w Polsce stanowią dorośli [3]. Mimo że tempo włączania do leczenia nusinersenem pacjentów pediatrycznych było szybsze niż dorosłych, obecnie dorośli stanowią ok. 45 proc. leczonych w programie B.102. Kryteria włączenia do programu pozwoliły nam na leczenie dorosłych w szerokim przedziale wieku (do 67. roku życia), oraz zaawansowania objawów, w tym grupy pacjentów dorosłych z SMA1. Sześciu z nich rozpoczęło leczenie nusinersenem już w 2017 roku w Belgii w ramach programu wczesnego dostępu, od września 2018 roku kontynuują oni leczenie w Klinice Neurologii WUM.

Pacjenci dorośli stanowią około 50% populacji pacjentów z SMA w Polsce i 45% wszystkich leczonych w programie B.102.

Z punktu widzenia oceny skuteczności terapii kluczowe znaczenie ma znajomość naturalnego przebiegu SMA. Udokumentowano postępujący ubytek motoneuronów w SMA1-3 [18]. Wprawdzie badań prospektywnych w populacji starszych dzieci i dorosłych pacjentów przeprowadzono niewiele, jednak wszystkie badania przekrojowe,

Niezależnie od typu SMA, stopnia zaawansowania choroby oraz wieku, 96,4% dorosłych pacjentów objętych badaniem deklarowało stabilizację swojej sprawności jako oczekiwany efekt terapii.

rejestrów i prospektywnie potwierdzają jednoznacznie postępujący przebieg SMA2 i SMA3. Dotyczy to zarówno ryzyka utraty umiejętności samodzielnego chodzenia w SMA3, jak i pogorszenia funkcji kończyn górnych oraz całościowej oceny, np. w skali HFMSE [14]. W związku z tym w opinii zarówno ekspertów, jak i samych pacjentów zahamowanie progresji choroby stanowi już znaczący sukces terapii. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w lipcu 2019 roku, w którym udział wzięło 1474 respondentów, chęć podjęcia leczenia farmakologicznego zgłaszało ponad 80 proc. dorosłych spośród osób jeszcze nieotrzymujących leczenia farmakologicznego [13]. Niezależnie od typu SMA, stopnia zaawansowania choroby i wieku 96,4 proc. spośród objętych badaniem 782 dorosłych pacjentów deklarowało stabilizację swojej sprawności jako oczekiwany efekt terapii.

W pierwszych publikacjach raportujących wyniki leczenia dorosłych z SMA w rzeczywistych warunkach klinicznych (*real world data*, RWD) wykazano skuteczność nusinersenu u dorosłych. W pracy Hagenackera i wsp. [17] dostępne były wyniki leczenia odpowiednio: po 6 miesiącach dwojga pacjentów z SMA1, 45 z SMA2 i 77 z SMA3, a po 14 miesiącach - 20 pacjentów z SMA2 i 37 z SMA3. W grupie leczonej odpowiednio 37 proc. i 40 proc. stanowili chorzy nadal chodzący samodzielnie. W chwili rozpoczęcia leczenia mieli 16-65 lat. Średnie wyniki HFMSE były statystycznie wyższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 6 miesiącach (średnia różnica 1,73 [95% CI 1,05-2,41], $p < 0,0001$) i 14 miesiącach (3,12 [2,06-4,19], $p < 0,0001$).

Klinicznie istotną poprawę definiowaną jako poprawa o min. 3 punkty w skali HFMSE stwierdzono u 35 (28 proc.) spośród 124 pacjentów po 6 miesiącach oraz 23 (40 proc.) spośród 57 pacjentów po 14 miesiącach. Działania niepożądane były podobne do opisywanych wcześniej w badaniach klinicznych i zgodne z dokanałową drogą podania leku. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Kolejne publikowane wyniki RWE leczenia nusinersenem dorosłych lub - w innym ujęciu, - pacjentów z SMA2 i SMA3 potwierdzają tę obserwację. Pozytywny efekt leczenia nusinersenem dorosłych jest widoczny, szczególnie jeśli odniesiemy go do naturalnego przebiegu SMA3. W postaci tej u dzieci do 5.-7. roku życia pewien stopień poprawy widoczny jest nawet bez farmakoterapii (rozwój dziecka), a nusinersen tę poprawę zwiększa. U dzieci od 8 roku życia i u dorosłych bez leczenia obserwowane jest pogorszenie w skali HFMSE, a u leczonych widoczna jest poprawa [15].

1.4.1. WYNIKI LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW W POLSCE

Wyniki leczenia dorosłych pacjentów zostały podsumowane na podstawie:

- 1 danych z SMPT (udostępnione wyniki leczenia po pierwszym roku dla wszystkich leczących się w programie), opierając się na skalach obligatoryjnie raportowanych zgodnie z zapisami programu;
- 2 wyników rozszerzonej oceny 120 pacjentów z SMA, prowadzonej prospektywnie przez dwa ośrodki (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM w Warszawie i Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie), uwzględniającej, oprócz skal HFMSE lub CHOP-INTEND, zależnie od stopnia zaawansowania objawów SMA, także ocenę kończyn górnych w skali RULM, a u chorych chodzących samodzielnie również 6MWT.

Od początku leczenia w programie B.102 żaden z dorosłych pacjentów z SMA nie zakończył leczenia z powodu braku skuteczności.

ANALIZA DANYCH SMPT

Podsumowanie objęło 322 dorosłych pacjentów. Kohorta składała się z 29 (9 proc.) pacjentów z SMA1, 70 (21,7 proc.) z SMA2 i 223 (69,3 proc.) z SMA3, a więc reprezentowała szerokie spektrum nasilenia objawów SMA, w tym ok. 10 proc. chorych wymagających wsparcia wentylacją nieinwazyjną lub inwazyjną. Ponad 60 proc. chorych miało 2-3 kopie genu SMN2. Ze względu na warunki anatomiczne od 20-30 proc. chorych dorosłych wymagało podania dokanałowego leku pod kontrolą ultrasonografu, tomografu komputerowego lub aparatu RTG z ramieniem C. Generalnie większość chorych po operacji skoliozy wymagała podania nusinersenu w szczególnych warunkach (z dodatkową wizualizacją). Wybór metody wizualizacji zależał od doświadczenia i wyposażenia poszczególnych ośrodków. Opracowany został protokół niskodawkowy podania nusinersenu pod kontrolą TK, pozwalający na ponad 10-krotną redukcję dawki napromieniowania w porównaniu z protokołem standardowym [19]. W czasie analizy sięgającym 14 miesięcy u żadnego z chorych dorosłych nie stwierdzono nieskuteczności leczenia.

ANALIZA DANYCH 120 PACJENTÓW Z DWÓCH OŚRODKÓW W WARSZAWIE I KRAKOWIE

Do analizowanej grupy z obserwacją sięgającą 780 dni weszło 120 pacjentów (dorośli i starsze dzieci) z SMA, leczonych nusinersenem w programie B.102. Mediana wieku przy pierwszym podaniu nusinersenu wyniosła 31,5 roku, najstarszy pacjent rozpoczął leczenie w wieku 66 lat. Funkcje motoryczne oceniano za pomocą rozszerzonej skali oceny funkcjonalnej Hammersmith (HFMSE), zastosowanej u 6 pacjentów z SMA2, 61 z SMA3 i 6 z SMA4), lub testu dziecięcego zaburzeń nerwowo-mięśniowych Szpitala Dziecięcego w Filadelfii (CHOP-INTEND), zastosowanego u 12 pacjentów z SMA1, 20 z SMA2 i 20 z SMA3). Do analizy włączono pacjentów z danymi klinicznymi dostępnymi przynajmniej na początku (D1 - początek leczenia) i przez 6 miesięcy (D180). Najdłuższa obserwacja wyniosła 780 dni (D780). U 67 pacjentów z SMA3-4 zaobserwowano istotny wzrost punktacji w skali HFMSE od D1 do D180, D300, D420, D540, D660 i D780 (dla wszystkich punktów $p < 0,0000$). U 12 dorosłych z SMA1 wskaźnik CHOP-INTEND poprawił się z D1 do D300 (mediana zmiany +5 pkt, $p = 0,04$), D420 (+6 pkt, $p = 0,02$),

D540 (+7 pkt, $p = 0,2$), D660 (+8 pkt, $p = 0,01$), D780 (+11 pkt, $p = 0,01$). Podobne tendencje stwierdzono we wszystkich pozostałych grupach pacjentów. Podczas leczenia nie zaobserwowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego, leczenie było dobrze tolerowane [16].

Podsumowując: leczenie nusinersenem w programie lekowym objęło do chwili obecnej ponad 360 dorosłych pacjentów. U wszystkich leczenie spełnia zapisane w programie kryteria skuteczności. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt nie tylko zatrzymania postępu choroby, lecz także istotnej poprawy funkcjonalnej, udokumentowanej u większości pacjentów w pełnym spektrum nasilenia objawów na początku leczenia, od pacjentów z SMA1 po chorych z postaciami przewlekłymi SMA2-3. Leczenie było dobrze tolerowane. Wprowadzenie programu lekowego pozwoliło także na objęcie większości polskich pacjentów z SMA opieką wielospecjalistyczną, stanowiącą pierwszy krok na drodze do opieki koordynowanej, zgodnej z rekomendowanym standardem opieki.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt nie tylko zatrzymania postępu choroby, lecz także istotnej poprawy funkcjonalnej, udokumentowanej u większości pacjentów w pełnym spektrum nasilenia objawów na początku leczenia, od pacjentów z SMA1 po chorych z postaciami przewlekłymi SMA2-3.



02

BADANIA PRZESIEWOWE
- EFEKTY I WPŁYW NA LECZENIE
SMA W POLSCEDR HAB. N. MED. MONIKA GOS
Instytut Matki i Dziecka w WarszawieDR HAB. N. MED. MARIA JĘDRZEJOWSKA
Klinika Neurologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

W ostatnich latach nastąpił przełom w leczeniu SMA. Dostępne są 3 leki podwyższające poziom deficytowego w chorobie białka SMN: nusinersen, onasemnogen abeparwówek i rysdyplam. Leczenie przyczynowe wykazuje bardzo wysoką skuteczność, uzależnioną jednak

od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia terapii. Najlepsze rezultaty uzyskuje się, lecząc pacjentów w stadium przedobjawowym. Na ten moment wszyscy oni osiągają zdolność samodzielnego siedzenia, a większość – samodzielnego chodzenia.

W Polsce Narodowy Program Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku SMA był wdrażany stopniowo od kwietnia 2021 roku. Od 28 marca 2022 roku każde urodzone w naszym kraju dziecko ma wykonane genetyczne badanie przesiewowe w kierunku SMA.

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

Do 31 lipca 2022 roku przebadano populację ok. 282 tys. nowo urodzonych dzieci. Diagnozę SMA potwierdzono w 38 przypadkach. Średni

czas uzyskania wstępnego wyniku badania przesiewowego wyniósł 10 ±5 dni (mediana: 8 dni, zakres: 5–39 dni), a wyniku weryfikującego – 17 ±7 dni (mediana: 15, zakres: 6–45). Skuteczność programu przesiewowego i szybkość uzyskania wyników potwierdzających rozpoznanie SMA umożliwiają wdrożenie terapii modyfikującej w 3. tygodniu życia dziecka (średnio 20 ±7 dni; mediana: 19, zakres: 5–45).

Skuteczność programu przesiewowego i szybkość uzyskania wyników potwierdzających rozpoznanie SMA umożliwiają wdrożenie terapii modyfikującej przebieg choroby w 3. tygodniu życia dziecka, czyli w okresie przedobjawowym.

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

2.1. LECZENIE PRZEDOBJAWOWE

Nowoczesne terapie opracowane i zarejestrowane do leczenia SMA podwyższają poziom deficytowego białka SMN. Warunkiem skuteczności tego leczenia jest wdrożenie go w jak najwcześniejszym stadium choroby, zanim dojdzie do nieodwracalnej utraty motoneuronów rdzenia kręgowego i gdy zwiększenie ilości pełnowartościowego białka SMN może doprowadzić do odtworzenia zależnych od niego procesów fizjologicznych. Ideę tę doskonale puentuje hasło „Czas to motoneuron” (*Time is motoneuron*) [13]. W zależności od początkowego niedoboru białka SMN optymalny czas, w którym należy podjąć leczenie, jest zróżnicowany. W postaciach ciężkich i skrajnie ciężkich deficyt SMN jest znaczący już w okresie prenatalnym i pełne odtworzenie procesów fizjologicznych po urodzeniu jest niemożliwe [14]. Z drugiej strony nie zdefiniowano dokładnie okna terapeutycznego dla postaci łagodniejszych (SMA3, SMA4). Skrajne postaci SMA są jednak rzadkie, a u znakomitej większości pacjentów choroba ujawnia się przed ukończeniem 2. roku życia [3,38]. Dlatego podstawowe znaczenie dla maksymalizacji efektów leczenia ma wczesne rozpoznanie choroby i niezwłoczne wdrożenie terapii.

W badaniu NURTURE oceniano skuteczność terapii nusinersenem u 25 bezobjawowych niemowląt z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem SMA oraz dwiema lub trzema kopiami SMN2 (15 z dwiema i 10 z trzema kopiami). Osiemnaścioro zakwalifikowanych pacjentów było rodzeństwem dzieci z pełnoobjawowym SMA. Tym samym znany był również potencjalny fenotyp kliniczny, który mógłby rozwinąć się bez leczenia. Pierwszą dawkę leku podano średnio w 22. dobie od narodzin (3–42 dni). W okresie niemal 3-letniej obserwacji wszystkie dzieci żyły i wszystkie (100 proc.) osiągnęły zdolność siedzenia, a 23 (88 proc.; odpowiednio 60 i 100 proc. dla 2 i 3 kopii SMN2) – samodzielnego chodzenia [7]. Czwooro (16 proc.) wymagało nieinwazyjnego wsparcia oddechu, w tym dwoje przejściowo. Trójce dzieci założono gastrostomię. Były to wyniki nieporównywalnie lepsze, niż uzyskane u dzieci leczonych po wystąpieniu objawów [9].

W badaniu SPR1NT oceniono skuteczność terapii genowej za pomocą preparatu onasemnogen abeparwówek u 29 niemowląt przedobjawowych z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem SMA oraz dwiema lub trzema kopiami SMN2. U wszystkich dzieci leczenie zastosowano przed 6. tygodniem życia. W 18. miesiącu 100 proc. (14) pacjentów z dwiema kopiami SMN2 (i potencjalnie cięższym przewidywanym przebiegiem naturalnym) samodzielnie siedziało, a 64 proc. (9) lub 71 proc. (10) – w zależności od przyjętych kryteriów oceny samodzielnego chodzenia według BSID lub WHO MGRS – samodzielnie chodziło. Żadne nie wymagało wsparcia oddychania ani żywienia [33]. Pacjentów z trzema kopiami SMN2 (15) oceniano w 24. miesiącu życia. 100 proc. osiągnęło zdolność samodzielnego stania oraz nie wymagało wsparcia żywienia ani oddychania. 93,3 proc. (14/15) siedziało i chodziło samodzielnie [33].

Badanie RAINBOWFISH, oceniające skuteczność leczenia rysdyplamem, nadal trwa i wciąż prowadzony jest nabór. Zaplanowano kwalifikację 25 pacjentów z potwierdzonym molekularnie SMA w wieku poniżej 6. tygodnia życia. Liczba kopii genu SMN2 nie jest ograniczeniem udziału w badaniu. Wstępne wyniki dotyczące 5 chorych z dwiema i trzema kopiami SMN2 wskazują na dużą efektywność: 5 (100 proc.) dzieci samodzielnie siedzi, 4 (80 proc.) chodzi, a cała piątka jest wydolna oddechowo i nie wykazuje zaburzeń połykania [7].

Dowodem są wyniki badań pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w okresie przedobjawowym. **Skuteczność terapii modyfikującej u pacjentów leczonych w fazie przedobjawowej oceniano dla każdego z zarejestrowanych leków (nusinersen, onasemnogen abeparwoweek i rysdyplam).**

Pierwsze *real-world data* potwierdzają wyniki uzyskane w powyższych badaniach klinicznych. W niedawno opublikowanej pracy podsumowano dane kliniczne z obserwacji 43 pacjentów z SMA, zidentyfikowanych w ramach przesiewowych badań pilotażowych noworodków, prowadzonych w Niemczech w okresie od stycznia 2018 do stycznia 2020 roku [36]. W momencie pierwszej oceny klinicznej (od 6. do 14. dnia życia) 53 proc. (9/17) noworodków z dwiema kopiami SMN2 i 100 proc. (10/10) z trzema kopiami SMN2 było bezobjawowych. Ośmiu (47 proc.) z dwiema kopiami genu wykazywało dyskretne objawy choroby. U żadnego dziecka nie stwierdzano wyjściowo niewydolności oddechowej i/lub ciężkich symptomów SMA. Przyjęty algorytm postępowania w przypadku wyników pozytywnych zakładał szybkie wdrożenie terapii u noworodków z dwiema i trzema kopiami SMN2 oraz ścisłą obserwację pacjentów z czterema lub więcej kopiami genu. Natychmiastowe leczenie nusinersenem podjęto u 21 dzieci (15 z dwiema kopiami, 6 z trzema kopiami SMN2). Wszyscy pacjenci leczeni przedobjawowo z dwiema i trzema kopiami rozwijali się prawidłowo i nie wykazywali żadnych symptomów choroby w okresie obserwacji. Stan siedmiorga objawowych dzieci poprawił się w trakcie leczenia, jednak ich rozwój psychoruchowy był opóźniony. Dwoje nieleczonych niemowląt z dwiema kopiami SMN2 zmarło w wieku 5,5 miesiąca. Czworo dzieci nieleczonych z trzema kopiami wykazało objawy choroby między 6. a 11. miesiącem życia.

Skuteczność leczenia przedobjawowego jest nieporównywalnie lepsza niż efekty osiągnięte u chorych leczonych po wystąpieniu objawów.

Spośród 16 dzieci z czterema i pięcioma kopiami genu SMN2 żadne nie prezentowało objawów w okresie obserwacji. U jednego podjęto leczenie w 6. miesiącu życia ze względu na obciążenie rodzinne i duży niepokój rodziców. Okres obserwacji dzieci z trzema kopiami wyniósł średnio 13,2 miesiąca (zakres: 5–24 miesiący, rozpoczęcie terapii: między 20. a 29. dniem życia), a pacjentów z czterema kopiami – 13 miesięcy (zakres: 1,5–26 miesięcy). W pracy nie podano okresu obserwacji pacjentów z dwiema kopiami SMN2.

Skuteczność leczenia przedobjawowego jest nieporównywalnie lepsza niż efekty osiągnięte u chorych leczonych po wystąpieniu objawów. Zdolność samodzielnego siedzenia, niezależnie od stosowanego leku, osiąga blisko 100 proc. pacjentów leczonych przedobjawowo i od 0 do 60 proc. dzieci z postacią kliniczną SMA1. Umiejętność chodzenia zdobywa 60–90 proc. leczonych przedobjawowo i tylko pojedynczy pacjenci leczeni po wystąpieniu objawów [19]. W przypadku braku terapii modyfikującej żadne dziecko z SMA1 nie osiąga zdolności siedzenia ani chodzenia, natomiast u 75 proc. osiągnięcia wieku 13,6 miesięcy rozwija się niewydolność oddechowa [10]. Uzyskane wyniki badań wskazują, że podstawowe znaczenie dla maksymalizacji efektów terapii ma jak najwcześniejsze rozpoznanie choroby i szybkie podjęcie leczenia, a to gwarantują badania przesiewowe noworodków.

2.2. BADANIA PRZESIEWOWE NOWORODKÓW W KIERUNKU SMA NA ŚWIECIE

Kryteria wprowadzenia badań przesiewowych zostały opracowane w latach 60. ubiegłego wieku przez Jamesa Wilsona i Gunnara Jungnera [37]. Niewątpliwie rdzeniowy zanik mięśni, po zatwierdzeniu przez FDA i EMA leków modyfikujących (nusinersenu, onasemnogenu abeparwoweeku i rysdyplamu), spełnia je wszystkie. W związku z tym naturalne stało się poszukiwanie możliwości realizacji badań przesiewowych w kierunku tej choroby. Z uwagi na brak markerów biochemicznych, które mogłyby posłużyć do identyfikacji pacjentów z SMA, badania przesiewowe oparte są na badaniu genetycznym, które umożliwia identyfikację homozygotycznej delekcji eksonu 7 genu SMN1. Stanowi ona przyczynę ponad 95 proc. zachorowań na SMA.

Testem wykorzystywanym do weryfikacji potencjalnie pozytywnych wyników badania

Pierwsze pilotażowe badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA przeprowadzono na Tajwanie. USA, jako pierwszy kraj na świecie, podjęły decyzję o wdrożeniu badań przesiewowych w kierunku SMA dla całej populacji noworodków.

przesiewowego jest zazwyczaj analiza MLPA, umożliwiająca jednoczesną ocenę liczby kopii genu SMN1 i SMN2. Podsumowanie wyników badań przesiewowych w wybranych krajach, wraz ze stosowaną metodyką badań, przedstawia Tabela 2.1.

Pierwsze pilotażowe badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA przeprowadzono na Tajwanie (w okresie od listopada 2014 do września 2016 roku). Przebadano 120 267 noworodków, rozpoznając SMA u siedmiorga [4]. Kolejne badania prowadzono w 3 szpitalach Nowego Jorku w okresie od stycznia 2016 do stycznia 2017 roku. SMA rozpoznano u 1 z 3826 przebadanych noworodków [24]. W efekcie USA, jako pierwszy kraj na świecie, podjęły decyzję o wdrożeniu badań przesiewowych w kierunku SMA dla całej populacji noworodków [21]. Obecnie wykonywane lub wdrażane są we wszystkich stanach USA [16].

Pierwszymi krajami w Europie, w których rozpoczęto pilotażowe badania skriningowe w kierunku SMA, były Belgia i Niemcy. W Belgii badanie pilotażowe w ramach projektu (*S)un (M)ay (A)rise on SMA*, obejmujące region Liège, a później rozszerzone o południową część kraju, przeprowadzono w okresie od marca 2018 do czerwca 2019 roku [1]. W badaniu tym SMA rozpoznano u 5 z 35 tys. noworodków,

Kryteria włączenia choroby do programu badań przesiewowych opracowane przez Jamesa Wilsona i Gunnara Jungnera

- 1 Choroba stanowi poważny problem zdrowotny
- 2 W chorobie jest okres przedobjawowy, w trakcie którego podanie leku zapobiegnie jej rozwojowi
- 3 Istnieje akceptowalne, skuteczne leczenie
- 4 Istnieją ośrodki diagnostyczne i terapeutyczne
- 5 Historia naturalna choroby jest odpowiednio poznana, od okresu ukrytego (przedobjawowego) aż do jej ujawnienia
- 6 Dostępny jest odpowiedni (tani) test diagnostyczny, akceptowalny dla populacji
- 7 Istnieje jasne kryterium, kto powinien zostać poddany leczeniu
- 8 Istnieje zorganizowany program badań przesiewowych, który zapewni ciągłość procesu diagnostycznego
- 9 Koszt badań populacyjnych jest ekonomicznie uzasadniony (mniejsze wydatki na leczenie)
- 10 Program badań przesiewowych powinien zapewnić dostęp dla całej populacji docelowej

odnotowując większą niż do tej pory zakładano częstość SMA w Europie. Zostało to potwierdzone w badaniach niemieckich, prowadzonych na terenie Bawarii i Północnej Westfalii w okresie od stycznia 2018 do lutego 2019 roku, które następnie przedłużono do stycznia 2020 roku. Homozygotyczną delecję w obrębie genu SMN1 wykryto u 43 z 297 163 przebadanych noworodków, co wskazywało na częstość SMA wynoszącą 1:6910 urodzeń [36].

W 2021 roku zostały opublikowane zbiorcze wyniki badań przesiewowych w kierunku SMA na podstawie danych zebranych w państwach, gdzie wdrożono program badań lub prowadzone były badania pilotażowe (Tabela 2.1.). Wyniki wskazują na znaczną różnicę w częstości występowania SMA w różnych populacjach. Choroba pojawia się częściej w Europie (Włochy, Niemcy) niż w USA, Kanadzie czy Tajwanie.

W sumie, w ramach prowadzonych badań przesiewowych, analizę wykonano dla ponad 3,6 mln noworodków, SMA potwierdzono zaś u 288 (częstość występowania 1/12000). Średni czas uzyskania wyniku badania przesiewowego wynosił od 10. do 11. dnia życia (5–18). Wynik badania weryfikacyjnego uzyskiwano od 18. do 19. dnia (13–24), a leczenie celowane rozpoczęto między 26. a 27. dniem życia [6]. W badaniach nie uzyskano żadnego wyniku fałszywie negatywnego (nie został pominięty żaden pacjent z homozygotyczną delecją eksonu 7 genu SMN1). Ewentualne wyniki fałszywie pozytywne z testów I rzutu nie były pozytywnie zweryfikowane w testach potwierdzających II rzutu [6].

W 2020 roku zostały także opublikowane pierwsze dane dotyczące efektywności finansowej wdrożenia badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni. Dotyczyły one populacji amerykańskiej, w której dostępne było leczenie z wykorzystaniem nusinersenu. W ramach rozpatrywanych modeli porównano koszty opieki medycznej oraz utraconych zysków w rodzinach z SMA, w których choroba została zdiagnozowana w momencie pojawienia się objawów klinicznych (po 6. miesiącu życia) oraz w ramach badań przesiewowych noworodków. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) za każdy rok życia bez zdarzeń medycznych i każdy rok życia skorygowany o jego jakość był niższy w przypadku grupy pacjentów zdiagnozowanych w okresie noworodkowym w porównaniu z grupą objawową.

PROGRAM BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU SMA

KRAJ	PROGRAM
Niemcy 	aktywny
Holandia 	aktywny
Belgia 	aktywny
USA 	aktywny
Kanada 	aktywny
Szwecja 	aktywny
Norwegia 	aktywny
Luksemburg 	w trakcie wdrażania
Słowenia 	w trakcie wdrażania
Finlandia 	złożone dokumenty niezbędne do rozpoczęcia
Dania 	złożone dokumenty niezbędne do rozpoczęcia
Hiszpania 	trwają badania pilotażowe
Francja 	trwają badania pilotażowe
Wielka Brytania 	trwają badania pilotażowe
Włochy 	trwają badania pilotażowe
Serbia 	trwają badania pilotażowe
Czechy 	trwają badania pilotażowe
Austria 	trwają badania pilotażowe
Łotwa 	trwają badania pilotażowe

Dane z www.sma-screening-alliance.org/map

TABELA 2.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW W KIERUNKU RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI W WYBRANYCH KRAJACH

KRAJ	TECHNIKA - TEST PRZESIEWOWY	TECHNIKA - TEST WERYFIKACYJNY	LICZBA WYNIKÓW POZYTYWNYCH / LICZBA DZIECI ZBADANYCH	WYNIKI FAŁSZYWIE POZYTYWNE	ŹRÓDŁO
Niemcy 	qPCR	MLPA	43/297 163	-	[5,35,36]
Australia, pilotaż 	qPCR	MLPA + ddPCR (SMN2)	22/252 081	1	[20,8]
USA, pilotaż Nowy Jork 	qPCR	Sanger	1/3 826	-	[24]
USA, stan Nowy Jork - 1 rok 	qPCR	b.d.	8/225 093	-	[21]
USA, stan Nowy Jork - 3 lata 	qPCR	qPCR, ddPCR	34/650 000	-	[25]
USA, stan Massachusetts 	qPCR	qPCR (c.840C/T + c.888+100A/C); Sanger	9/179 467	1	[15]
USA, wszystkie stany 	qPCR	qPCR, ddPCR, MLPA	180/2 395 718	10	[15,6]
Kanada 	MASSArray	MLPA	5/139 800	-	[22,28]
Belgia 	qPCR	MLPA	9/136 339	-	[2]
Włochy 	qPCR	qPCR	12/58 558	-	[6]
Japonia 	qPCR	MLPA	0/22 209	-	[6]
Rosja 	qPCR	MLPA	0/12 000	-	[6]
Tajwan* 	qPCR (c.888+100A/C)	MLPA, ddPCR	15/120 267	8	[4]
Chiny 	MASSArray	MLPA	3/29 364	-	[26]
Łotwa 	qPCR	qPCR, MLPA	2/10 411	-	[11]
Polska 	PCR-HRM	MLPA	38/281 817	-	Dane własne

Stosowane skróty: qPCR – ilościowy PCR, MLPA – multiplexowa amplifikacja sond zależna od ligacji, ddPCR – digital droplet PCR, MASSArray – metoda oparta na spektrometrii masowej, Sanger – sekwencjonowanie metodą Sanger eksonu 7 genu SMN1.
* Duża liczba wyników fałszywie pozytywnych wynikała z tego, że w teście qPCR badana była pozycja c.888+100A/C, a nie pozycja c.840C/T w eksonie 7. Wyniki fałszywie pozytywne mogą być efektem konwersji genu SMN1 w SMN2, która dotyczy fragmentu genu za eksonem 7 lub z obecności polimorfizmów blokujących wiązanie się sondy oligonukleotydowej.

Wdrożenie badań przesiewowych jest wspierane przez inicjatywę Europejskiego Sojuszu na rzecz Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku SMA. Celem działania Sojuszu jest wprowadzenie programu we wszystkich krajach europejskich do 2025 roku.

Autorzy pracy zwracają uwagę na wysoki koszt długotrwałej terapii nusinersenem, jednak podkreślają, że w sytuacji, gdy dostępne są możliwości leczenia choroby, badania przesiewowe znacząco zmniejszają koszty opieki nad pacjentami [18]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach australijskich, w których uwzględniono dwie dostępne formy terapii: nusinersen i onasemnogen abeparwówek. Wykazano także, że kosztowo bardziej efektywne jest jednorazowe podanie terapii genowej niż długoterminowe podawanie nusinersenu [32]. Jednak wyniki te odnoszą się do warunków finansowych w Australii, tego typu badania nie były prowadzone dla warunków polskich.

2.3. BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU SMA W POLSCE

Badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA w Polsce są wykonywane w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków, finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia. Rozpoczęły się w kwietniu 2021 roku w województwie mazowieckim i objęły stopniowo całą Polskę. Program koordynowany jest przez Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie (IMiD). Realizacja tej inicjatywy stała się możliwa dzięki współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej IMiD, który od wielu lat zajmuje się badaniem podłoża genetycznego SMA. Obecnie analizy wykonywane są w dwóch ośrodkach: szczecińskim, gdzie Pomorski Uniwersytet Medyczny przyjmuje próbki z województwa zachodniopomorskiego i w warszawskim Instytucie Matki i Dziecka, do którego spływają materiały z pozostałej części kraju.

Obecnie każdy noworodek urodzony w Polsce ma wykonywane badanie przesiewowe w kierunku SMA pod warunkiem podpisania zgody przez opiekuna prawnego. Próbki pobierane są w 2.–3. dobie życia noworodka, najczęściej w szpitalu, w którym nastąpił poród.

Do analiz wykorzystywane są próbki krwi pobrane na standardową bibułę do badań przesiewowych, z której wykonywane są także badania w kierunku 26 wrodzonych wad metabolizmu, endokrynopatii (wrodzonej niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy) oraz mukowiscydozy [30].

Na bibule zamieszczone są dane dziecka (data urodzenia) oraz matki (imię i nazwisko, numer PESEL), a także dane kontaktowe. Każda bibuła oznaczona jest kodem kreskowym, który pozwala na identyfikację próbki w laboratorium przesiewowym. Taki sam kod kreskowy wklejany jest do książeczki zdrowia dziecka i dokumentacji szpitalnej.

RYCINA 2.1. WZÓR BIBUŁY DO BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Tu nakleić kod paskowy
Nie dotykać powierzchni krążków!
Nie używać bibuły uszkodzonych!

Pesel: _____
Nazwisko: _____
Płeć: _____

Imię matki: _____
Data urodz.: _____ Godz.: _____
Data pobr.: _____ Godz.: _____
Ciężar: _____ Hbd: _____
Apgar: _____ Transfuzja? Data: _____
Antybiotyki? _____
Karmienie: Piersz Butelka Pozajelitowo
Adres do kontaktu: _____
Telefon: _____
Pobrał: _____

Wyrażam zgodę na wykonanie, w ramach badań przesiewowych, diagnostycznych testów molekularnych z krwi pobranej na bibułę.

Imię i nazwisko matki (prawnego opiekuna)

Data i czytelny podpis

Na bibule znajduje się też miejsce na złożenie przez matkę lub opiekuna prawnego podpisu, którym wyraża zgodę na wykonanie badań genetycznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku rdzeniowego zaniku mięśni, przy którym cała procedura przesiewowa oparta jest na analizie genetycznej. Uzyskanie takiej zgody, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [39] oraz Konwencją o prawach człowieka i biomedycynie, jest niezbędne dla rozpoczęcia badania. Jeśli opiekunowie prawni występujący w imieniu dziecka nie wyrażają zgody na wykonanie badań genetycznych, w tym samym miejscu powinni wpisać „odmawiam” i złożyć podpis. W takiej sytuacji badanie przesiewowe w kierunku SMA nie zostanie wykonane.

Próbki pobierane są w 2.–3. dobie życia noworodka, najczęściej w szpitalu, w którym nastąpił poród. W przypadku porodów domowych za pobranie próbki odpowiedzialna jest położna środowiskowa. Po przesłaniu do ośrodka wykonującego badanie bibuła rejestrowana jest w bazie Neobase, gdzie również umieszczane są podstawowe informacje dotyczące badanego materiału.

Badania w kierunku SMA prowadzone są z wykorzystaniem komercyjnego testu molekularnego MC002 SMA Newborn Screen

(MRC Holland), opartego na metodzie PCR-HRM. Jest to test jakościowy, który umożliwia identyfikację jedynie homozygotycznej delecji eksonu 7 genu SMN1. W związku z tym w badaniu nie zostaną zdiagnozowane dzieci, u których stwierdza się heterozygotyczną delecję i mutację punktową w genie SMN1. Szacuje się, że rocznie rodzi się 1 dziecko, które nie zostanie zidentyfikowane w badaniu przesiewowym. W przypadku dzieci z objawami SMA, u których wynik testu przesiewowego nie wykazał obecności delecji eksonu 7 w obu allelach genu SMN1, należy wykonać badanie diagnostyczne metodą MLPA (Załącznik 2.1.).

2.4. PRAKTYCZNY ALGORYTM DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNY DOTYCZĄCY BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Badania przesiewowe noworodków mają na celu szybkie wykrycie choroby i objęcie dzieci odpowiednią opieką medyczną. Opracowany system obejmuje nie tylko wykonanie badania przesiewowego, lecz także jego weryfikację i dalsze badania monitorujące w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu. Informacja o pozytywnym wyniku badania przekazywana jest do ośrodka specjalistycznego zajmującego się dalszą opieką nad pacjentami z określonym schorzeniem.

Podobnie wygląda to w przypadku rdzeniowego zaniku mięśni (Rycina 2.2., Tabela 2.2.). W pierwszej kolejności wykonywane jest badanie przesiewowe – dla większości próbek wynik badania dostępny jest w ciągu 24 godzin od momentu jej rejestracji w bazie Neobase. Pozytywny wynik testu przesiewowego weryfikowany jest z wykorzystaniem metody MLPA, do której na pierwszym etapie wykorzystuje się DNA wyizolowany z płamy krwi. Po uzyskaniu wyniku potwierdzającego brak eksonu 7 genu SMN1 wynik badania w formie pisemnej wraz z danymi kontaktowymi do rodziców chorego dziecka przekazywany jest do ośrodka zajmującego się leczeniem rdzeniowego zaniku mięśni, zgodnie z miejscem zamieszkania noworodka. Dzieci z 3 województw, w których nie ma placówek zajmujących się terapią SMA (opolskie, świętokrzyskie, lubuskie), przyjmowane są w ośrodkach z województw ościennych.

Informacja o pozytywnym wyniku badania przekazywana jest rodzicom przez lekarza specjalistę w trakcie krótkiego pobytu dziecka w szpitalu kiedy to przeprowadza się ocenę kliniczną oraz pobiera próbkę krwi na badanie weryfikacyjne. Każdy wynik badania

Badania przesiewowe noworodków mają na celu szybkie wykrycie choroby i objęcie dzieci odpowiednią opieką medyczną. Opracowany system obejmuje wykonanie badania przesiewowego, jego weryfikację i dalsze badania monitorujące w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu.

przesiewowego musi zostać potwierdzony testem z drugiego niezależnego pobrania krwi. Badanie weryfikujące jest wykonywane w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD z wykorzystaniem MLPA. Wynik badania weryfikacyjnego w ciągu 2–4 dni przekazywany jest do ośrodka, pod opieką którego znajduje się dziecko. W badaniu MLPA, poza potwierdzeniem delecji genu SMN1, oceniana jest liczba kopii genu SMN2, co przekłada się na dalsze postępowanie z pacjentem, zgodne z rekomendacjami Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni (Załącznik 2.2.).

W zależności od stanu pacjenta, liczby kopii SMN2 i decyzji rodziców podejmowane są dalsze działania terapeutyczne (Tabela 2.3.). W przypadku pacjentów z dwiema lub trzema kopiami genu SMN2 leczenie z wykorzystaniem dostępnych leków powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej. U dzieci z jedną kopią genu SMN2, u których z wysokim prawdopodobieństwem wystąpi postać wrodzona choroby (SMA0), decyzja odnośnie do leczenia lub opieki paliatywnej podejmowana jest przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z rodzicami dziecka. W przypadku pacjentów z przynajmniej czterema kopiami genu SMN2, u których choroba rozwinię się po dłuższym okresie bezobjawowym, przyjęto zasadę monitorowania chorych podczas regularnych wizyt. Jeśli okaże się, że stan pacjenta zaczął się pogarszać, będzie to wskazanie do włączenia leczenia celowanego. Powyższe rekomendacje powstały na podstawie rekomendacji amerykańskich, europejskich oraz doświadczeń polskich [12,23,27].

ZAŁĄCZNIK 2.1. STANOWISKO EKSPERTÓW POLSKIEGO TOWARZYSTWA GENETYKI CZŁOWIEKA, POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGÓW DZIECIĘCYCH ORAZ ZESPOŁU KOORDYNACYJNEGO DO SPRAW LECZENIA CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI W SPRAWIE BADAŃ GENETYCZNYCH W KIERUNKU SMA

- 1 U pacjentów objawowych nie należy wykonywać badań genetycznych identyfikujących tylko homozygotyczną delecję genu SMN1
- 2 Każdy pacjent z podejrzeniem SMA lub fenotypem wskazującym na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej SMA powinien mieć wykonane badanie genetyczne oparte na technice ilościowej (MLPA lub qPCR), umożliwiające jednoczesową ocenę liczby kopii genu SMN1 i SMN2
- 3 Wynik badania diagnostycznego w kierunku SMA powinien zawierać jasną informację o liczbie funkcjonalnych kopii genu SMN1 i SMN2
- 4 U pacjentów objawowych, u których w badaniu ilościowym zidentyfikowano obecność jednej kopii genu SMN1, należy wykonać celowane sekwencjonowanie genu SMN1
- 5 Nie jest wskazane wykonywanie badań metodą NGS w celu potwierdzenia/wykluczenia SMA5q

ZAŁĄCZNIK 2.2. STANOWISKO ZESPOŁU KOORDYNACYJNEGO DO SPRAW LECZENIA CHORYCH W RAMACH PRZESIEWU NOWORODKOWEGO (Z HOMOZYGOTYCZNĄ DELECJĄ GENU SMN1)

- 1 Każdy wynik badania przesiewowego musi zostać potwierdzony celowanym badaniem genetycznym w kierunku SMA z drugiego, niezależnego pobrania krwi. Badanie powinno być wykonane w ośrodku referencyjnym metodą MLPA, umożliwiającą ocenę liczby kopii genu SMN2
- 2 Każdy pacjent z dwiema lub trzema kopiami genu SMN2 powinien mieć w trybie bardzo pilnym włączone leczenie modyfikujące
- 3 W przypadku pacjenta bezobjawowego rozpoczęcie terapii należy wdrożyć po uzyskaniu wyniku weryfikującego
- 4 Jeśli u pacjenta obecne są objawy SMA, leczenie należy rozpocząć niezwłocznie, nie czekając na wynik weryfikacji badania przesiewowego
- 5 Okres od wydania wyniku badania przesiewowego do włączenia leczenia nie może przekraczać dwóch tygodni
- 6 U pacjenta z jedną kopią genu SMN2 decyzję o podjęciu terapii modyfikującej lub leczeniu paliatywnym należy podjąć indywidualnie, w zależności od stanu dziecka i decyzji rodziców
- 7 Pacjenci z czterema lub więcej kopiami genu SMN2, ze względu na odroczone w czasie początek objawów choroby, winni być stale monitorowani, a w przypadku wystąpienia objawów choroby/ odchyień w badaniach monitorujących, zakwalifikowani do leczenia modyfikującego. Konieczne jest szczegółowe omówienie z rodzicami naturalnego przebiegu choroby pacjentów z czterema lub więcej kopiami genu SMN2 i odroczonego w czasie początku objawów (Rycina 2.2.)
- 8 Wszyscy pacjenci powinni mieć zaplanowaną opiekę wielospecjalistyczną, w tym pulmonologa, gastroenterologa, ortopedy i innych specjalistów według potrzeb. Rodzice powinni zostać poinformowani o konieczności konsultacji genetycznej

RYCINA 2.2. SCHEMATYCZNY ALGORYTM DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNY

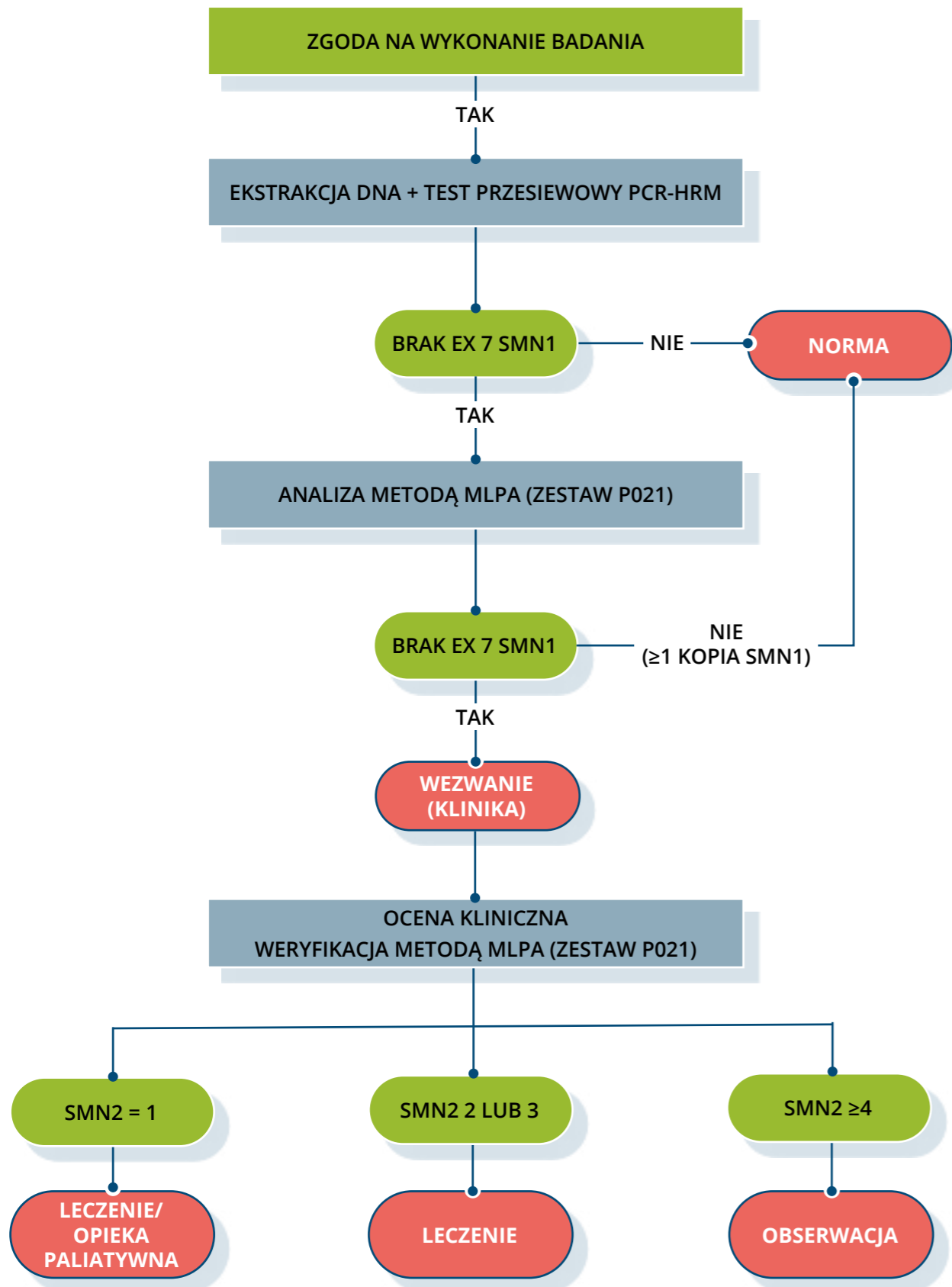


TABELA 2.2. SZCZEGÓŁOWY ALGORYTM DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNY

Pobranie krwi na bibułę do badań przesiewowych (zgoda na wykonanie badań molekularnych!) – 2-4. doba życia. Transport do laboratorium (1-2 dni robocze).

Test przesiewowy w kierunku SMA (PCR-HRM – do 2 dni roboczych).
W przypadku wyniku pozytywnego – potwierdzenie metodą MLPA.

Pozytywny wynik badania przesiewowego
(do 7 dni od momentu dotarcia bibuły do ośrodka badań przesiewowych, ok. 12.-13. doba życia dziecka).

Przekazanie informacji wraz z wynikiem (zawierającym także liczbę kopii SMN2) równoległe do ośrodka zajmującego się leczeniem SMA (kontakt z konkretnym lekarzem) oraz Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni.

Hospitalizacja w ośrodku prowadzącym leczenie w trybie cito!
Pierwsza wizyta powinna się odbyć do 2 dni roboczych od uzyskania wstępnego wyniku z ośrodka badań przesiewowych.

1. Wstępna rozmowa z rodzicami.
2. Omówienie wstępnych wyników badań genetycznych i możliwego przebiegu klinicznego (na podstawie liczby kopii genu SMN2, Rycina 2.2.).
3. Ocena kliniczna pacjenta.
4. Pobranie krwi do badań genetycznych weryfikujących wynik badania przesiewowego.
5. Omówienie opcji terapeutycznych.
6. Podjęcie decyzji odnośnie do dalszego postępowania: leczenie vs monitorowanie.
7. W przypadku decyzji o podjęciu leczenia: wstępna kwalifikacja do programu leczenia nusinersenem lub w przypadku pojawienia się innych opcji terapeutycznych – zaplanowanie leczenia innym preparatem, zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi.
8. W przypadku pacjenta objawowego – natychmiastowe podjęcie terapii.
9. Zaplanowanie hospitalizacji po uzyskaniu wyniku weryfikującego (podjęcie leczenia lub zaplanowanie monitorowania).

Wysyłka krwi na badanie weryfikacyjne do Zakładu Genetyki Medycznej IMiD
(wysyłka i badanie w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków – lekarz otrzyma kontakt do kuriera wraz kodem).

Badanie weryfikujące wynik badania przesiewowego
(metodą MLPA, z oceną liczby kopii SMN2).

Ostateczny wynik badania przesiewowego wraz z oceną liczby kopii SMN2, przekazany do ośrodka sprawującego opiekę nad pacjentem
(wydanie: 4 dni robocze od momentu dotarcia krwi do ośrodka badań przesiewowych).

Hospitalizacja w ośrodku prowadzącym leczenie (termin ustalony na poprzedniej wizycie).
W ramach hospitalizacji:

1. Omówienie ostatecznego wyniku badania genetycznego, omówienie rokowania.
2. U pacjentów z dwiema i trzema kopiami – podjęcie terapii najpóźniej 2 tygodnie od wyniku badania przesiewowego, omówienie planu opieki wielospecjalistycznej.
3. U pacjentów z czterema lub więcej kopiami genu zaplanowanie wizyt monitorujących, omówienie planu opieki wielospecjalistycznej.

TABELA 2.3. POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW Z SMA, ZIDENTYFIKOWANYCH W RAMACH PRZESIEWU NOWORODKOWEGO, W ZALEŻNOŚCI OD LICZBY KOPII GENU SMN2

Liczba kopii SMN2	Rokowanie	Zalecany sposób postępowania
1	Złe rokowanie, niezależnie od wdrażanego leczenia.	Podjęcie leczenia lub opieka paliatywna do decyzji rodziców i lekarza prowadzącego.
2 lub 3	Rokowanie zależy od szybkości włączenia leczenia.	Konieczne jak najszybsze podjęcie leczenia.
4 lub >4	Z dużym prawdopodobieństwem odroczone w czasie początek choroby [27].	<p>Monitorowanie w ramach krótkich hospitalizacji/opieki ambulatoryjnej w ośrodku prowadzącym leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> wizyty co 3–6 miesięcy do 2. roku życia, potem co 6–12 miesięcy; metody monitorowania: <ol style="list-style-type: none"> badanie kliniczne CMAP (jeśli możliwe w danym ośrodku) skale funkcjonalne (niemowlęta: CHOP-INTEND i HINE, dzieci powyżej 2. roku życia: HFMSE, dzieci powyżej 5. roku życia: HFMSE, 6MWT) do rozważenia miometria powyżej 4. roku życia. <p>W przypadku każdego odchylenia: pogorszenia w badaniu klinicznym/testach funkcjonalnych/badaniach elektrofizjologicznych – podjąć leczenie.</p>

2.5. WYNIKI BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW W KIERUNKU SMA W POLSCE

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

Wśród dzieci zidentyfikowanych w badaniu najczęściej było noworodków z trzema kopiami SMN2 (44,7 proc.), najmniej – z pięcioma (5,26 proc.). Nie zidentyfikowano żadnego chorego z jedną kopią genu SMN2. Szczegółowe dane na temat rozkładu liczby kopii genu SMN2 przedstawiono w Tabeli 2.4.

PROGRAM BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU SMA (DO 31 LIPCA 2022 ROKU)



282 tys.

WYKONANYCH TESTÓW U NOWORODKÓW



38 dzieci

WYNIK POZYTYWNY



1:7416 urodzeń

SZACOWANA ZACHOROWALNOŚĆ NA SMA

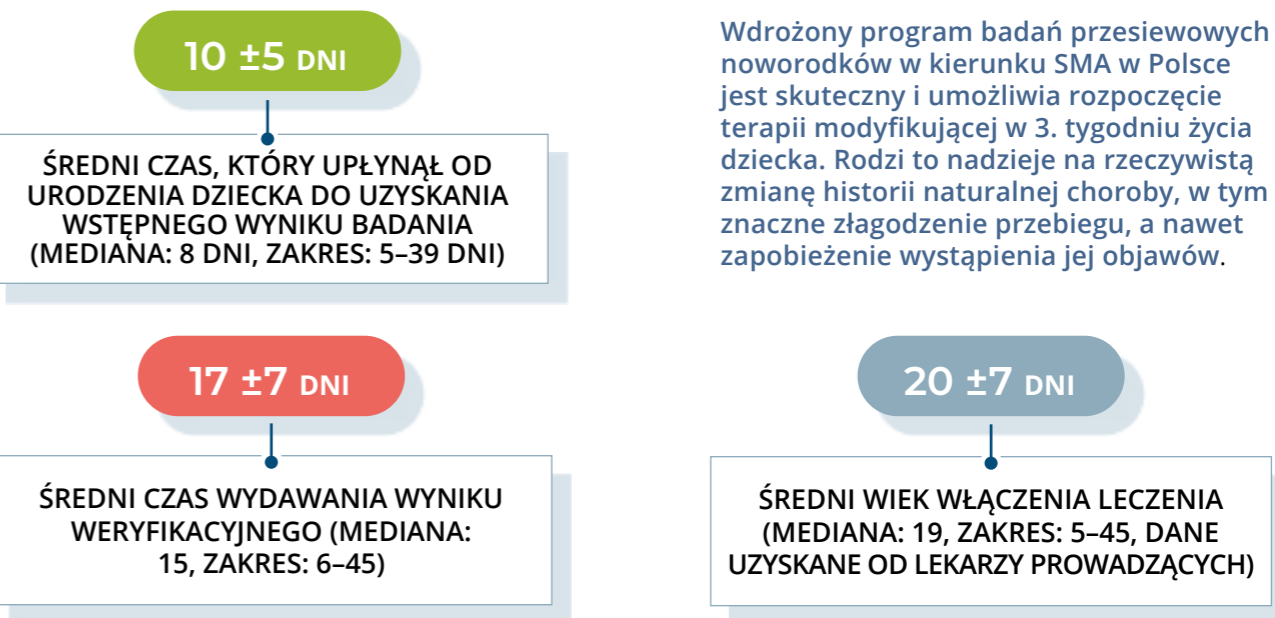


TABELA 2.4. ZBIORCZE PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU SMA WYKONANYCH W OKRESIE OD KWIETNIA 2021 DO LIPCA 2022 ROKU

Liczba zbadanych noworodków	281 817
Liczba zdiagnozowanych noworodków z SMA	38
W tym:	
2 kopie genu SMN2	11 (28.9 proc.)
3 kopie genu SMN2	17 (44.7 proc.)
4 kopie genu SMN2	8 (21.0 proc.)
5 kopii genu SMN2	2 (5.26 proc.)
Częstość występowania choroby	1/7416
Wstępny pozytywny wynik badania od urodzenia	10 ±5 dni (mediana: 8 dni, zakres: 5–39 dni)
Wstępny pozytywny wynik badania od rejestracji	4 ±2 dni (mediana: 3 dni, zakres: 2–11 dni)
Wynik weryfikacyjny od urodzenia	17 ±7 dni (mediana: 15 dni, zakres: 6–45 dni)
Wynik weryfikacyjny od rejestracji	11 ±5 dni (mediana: 10 dni, zakres: 2–35 dni)

03

SATYSFAKCJA Z LECZENIA NUSINERSENEM I POPRAWA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW

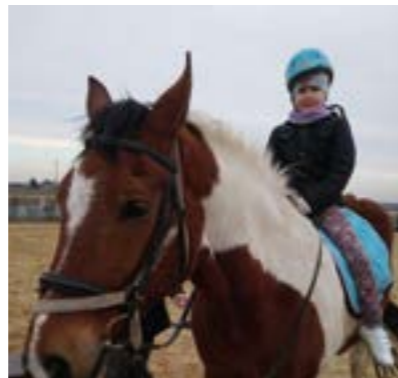
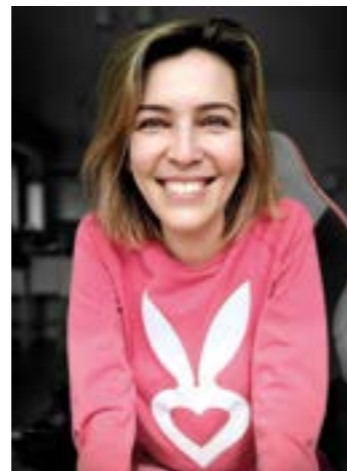
LEK. ANNA LEMSKA
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Gdański Uniwersytet Medyczny

PROF. DR HAB. N. MED. MARIA MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Gdański Uniwersytet Medyczny

W ostatnim czasie przedmiotem szczególnego zainteresowania badaczy stała się jakość życia pacjentów z chorobami przewlekłymi, do których należy rdzeniowy zanik mięśni. W dyskusjach jakość życia zajmuje obecnie równie ważne miejsce, co jego długość. Wynika to niewątpliwie nie tylko z poprawy efektów leczenia, lecz także z większej świadomości pacjentów, którzy biorą aktywny udział w procesie terapeutycznym [5].

Jakość życia pacjentów z chorobami przewlekłymi jest równie ważna jak jego długość. Stan fizyczny i funkcjonalny chorego jest równie ważny jak jego stan emocjonalny.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jakość życia (ang. quality of life – QoL) to dokonywana przez jednostkę ocena jej sytuacji życiowej w odniesieniu do kultury, w której żyje, jej systemu wartości, oczekiwań, celów oraz zainteresowań [6]. W definicji podkreśla się subiektywizm i wielowymiarowość pojęcia – stan fizyczny i funkcjonalny jest równie ważny co stan emocjonalny chorego. Z uwagi na zainteresowanie jakością życia osób z chorobami przewlekłymi wyodrębniono pojęcie jakości życia uwarunkowanej m.in. procesami chorobowymi, a także naturalnym starzeniem się (HRQoL) [7]. Badacze definiują HRQoL jako subiektywną ocenę dokonywaną przez pacjenta w porównaniu z idealnym lub właściwym funkcjonowaniem w jego własnej opinii [8]. Z uwagi na różnorodność chorób przewlekłych oraz potrzeb pacjentów do oceny jakości życia używa się wielu skal – w zależności od rozpoznania podstawowego. Przed erą leczenia rdzeniowy zanik mięśni był chorobą postępującą i nieuchronnie prowadzącą do niepełnosprawności fizycznej, a w przypadkach cięższych także do śmierci. Obecnie, dzięki dostępnym metodom terapeutycznym, powoli zmienia się postrzeganie SMA – z choroby śmiertelnej na przewlekłą.



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

Na podstawie badań klinicznych dowiedziono niejednokrotnie, że po zastosowaniu nusinersenu udało się nie tylko zatrzymać postęp choroby, lecz także uzyskać poprawę w zakresie funkcjonowania – na podstawie oceny w skalach fizjoterapeutycznych [3,4]. Jednak niewiele dotychczasowych doniesień odnosi się do satysfakcji i odczuć pacjentów.

3.1. PRZEGLĄD BADAŃ I RZECZYWISTA OBSERWACJA KLINICZNA

W Polsce na rdzeniowy zanik mięśni choruje około 1200 osób. W 2019 roku dostęp do leczenia nusinersenem otrzymali wszyscy polscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego. Terapia jest zarejestrowana do leczenia zarówno niemowląt, jak i osób dorosłych, niezależnie od typu choroby i stopnia niepełnosprawności fizycznej. Podanie leku jest ściśle określone w ramach czasowych i odbywa się

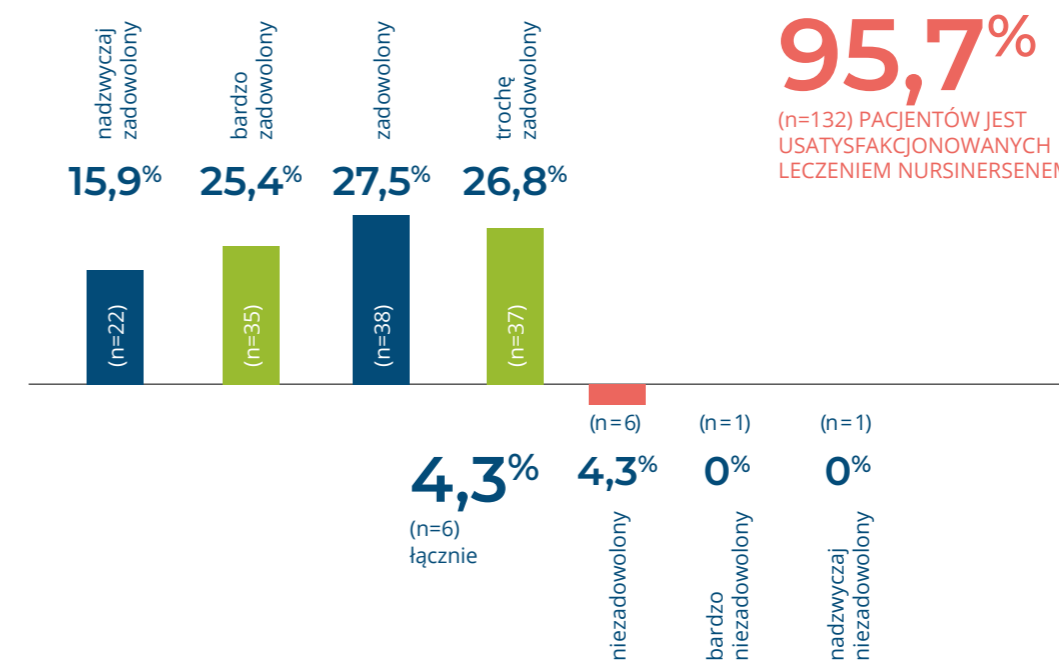
w ośrodkach wysokospecjalistycznych, dedykowanych do prowadzenia programu lekowego [9]. W trakcie niespełna czteroletniego okresu stosowania nusinersenu obserwowana jest zarówno wysoka skuteczność terapii, jak i jej bezpieczeństwo. Do monitorowania skuteczności leczenia stworzono ogólnopolski rejestr w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) [14].

Po zastosowaniu nusinersenu uzyskano statystycznie istotną poprawę w zakresie funkcjonowania pacjenta przy zachowaniu wysokiego poziomu satysfakcji.

Dotychczas dostępne opracowania dowodzą, że po zastosowaniu nusinersenu uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonowania pacjentów. Do badania obserwacyjnego przeprowadzonego przez Meyer i wsp. [10] włączono 151 pacjentów dorosłych po 18. roku życia z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni typu 1, 2 i 3 po lub przed zastosowaniem nusinersenu. Osoby te poddano 6-miesięcznej obserwacji, niektórzy chorzy otrzymywali nusinersen przez maksymalnie 16 miesięcy

Przed erą leczenia rdzeniowy zanik mięśni był chorobą postępującą i nieuchronnie prowadzącą do niepełnosprawności fizycznej, a w przypadkach cięższych także do śmierci. Obecnie, dzięki dostępnym metodom terapeutycznym, powoli zmienia się postrzeganie SMA – z choroby śmiertelnej na przewlekłą.

RYCINA 3.1. OGÓLNA SATYSFAKCJA Z LECZENIA NUSINERSEMEM OCENIANA W BADANIU [10]



przed włączeniem do badania. Średni czas leczenia wynosił 19 miesięcy. Było ono oceniane za pomocą kwestionariusza Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP2), w którym chory opiniował dowolnie wybrane przez siebie dwa objawy, jakie w jego odczuciu najbardziej ograniczają funkcjonowanie. Satysfakcję z leczenia badano kwestionariuszem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9).

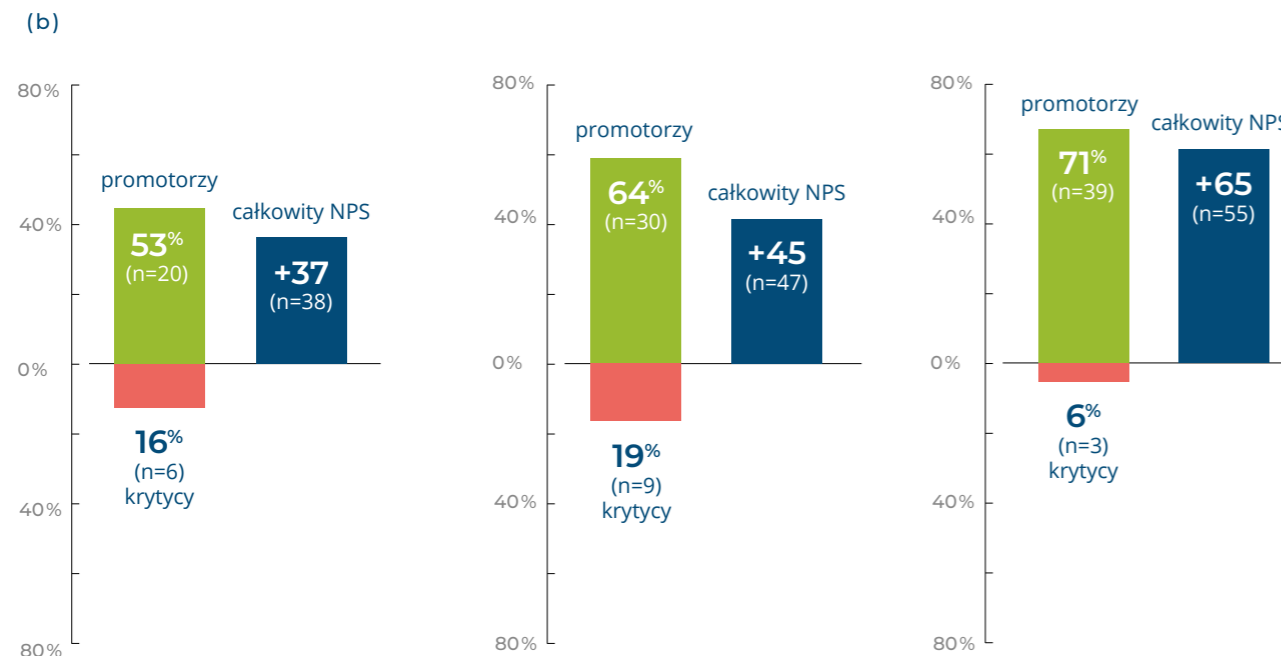
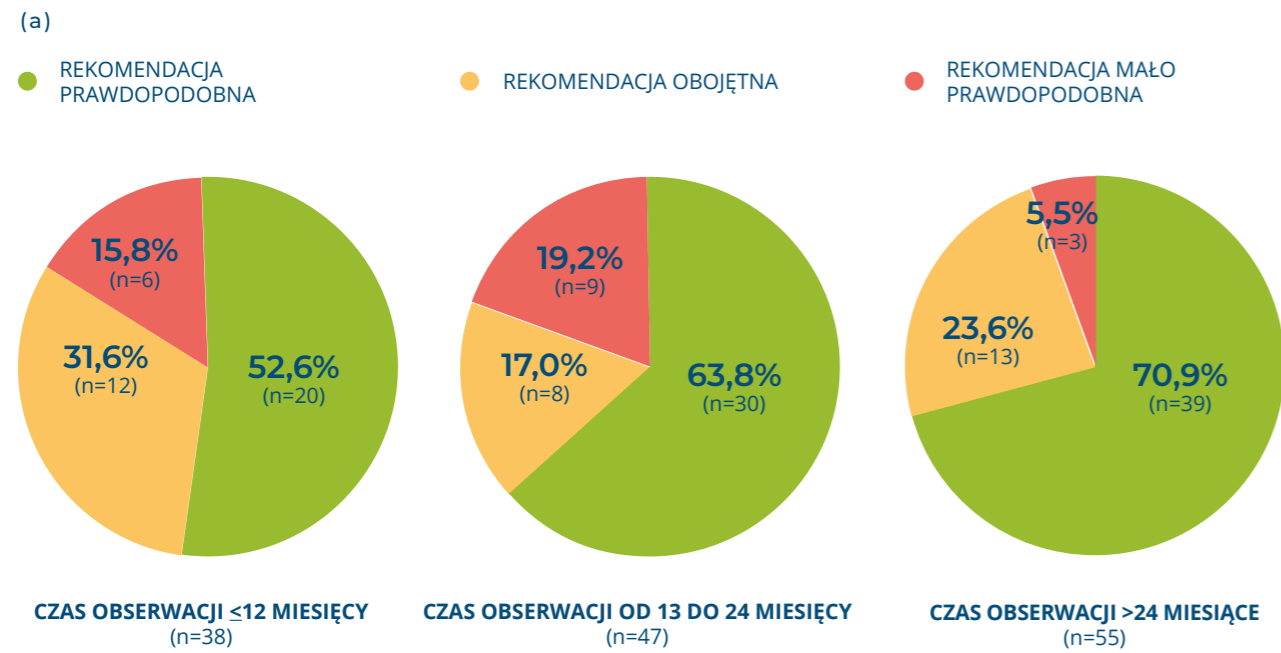
Poziom satysfakcji z leczenia nusinersenem okazał się wysoki (95,7 proc.) mimo wstępnej krytycznej oceny dotyczącej dokanałowej drogi podania. Co więcej, satysfakcja z zastosowanej terapii była niezależna od wieku i wyjściowego stopnia zaawansowania choroby. Zadowolenie pacjentów i prawdopodobieństwo polecenia tego leczenia zwiększało się wraz z czasem trwania leczenia i po 24 miesiącach wynosiło 71 proc.

Na Rycinie numer 3.2. przedstawiono rekomendacje zastosowania nusinersenu udzielane przez pacjentów. Wskaźnik NPS został obliczony na podstawie odpowiedzi na jedno pytanie: „Jak prawdopodobne jest, że zarekomendujesz nusinersen przyjacielowi lub koledze, który cierpi na SMA?”. Odpowiedzi zostały ocenione w przedziale 0 punktów

(absolutnie mało prawdopodobna rekomendacja) i 10 punktów (największe prawdopodobieństwo rekomendacji). Pacjenci wskazujący odpowiedź na 9 lub 10 punktów byli uważani za „promotorów”, wskazujący na 7 lub 8 punktów zostali sklasyfikowani jako „obojętni”, a wskazujący od 6 do 0 – zdefiniowani jako „krytycy”. Wskaźnik NPS oblicza się, odejmując odsetek krytycznych pacjentów od odsetka „promotorów”. Po 24 miesiącach wskaźnik NPS wyniósł 65.

Oczekiwania dotyczące leczenia znacząco się różniły, szczególnie pomiędzy pacjentami z SMA typu 1 i 3. Pierwsi oczekiwali głównie poprawy funkcji opuszkowych i funkcjonalności kończyn górnych, podczas gdy drudzy koncentrowali się na kończynach dolnych. Co interesujące, pacjenci z typem SMA1 nie oczekiwali poprawy funkcjonalności w zakresie kończyn dolnych, mimo że w tym typie choroby siła mięśniowa jest bardzo ograniczona. Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę u osób dorosłych, również w zakresie pionizacji głowy i funkcji opuszkowych. W trakcie terapii nusinersenem nasilenie objawów zmniejszyło się o 10 proc., co korespondowało z wynikami pacjentów osiągniętymi w skalach fizjoterapeutycznych [10].

RYCINA 3.2. REKOMENDACJE ZASTOSOWANIA NUSINERSENU PRZY UŻYCIU WSKAŹNIKA NET PROMOTER SCORE (NPS) W ODNIESIENIU DO CZASU TRWANIA TERAPII

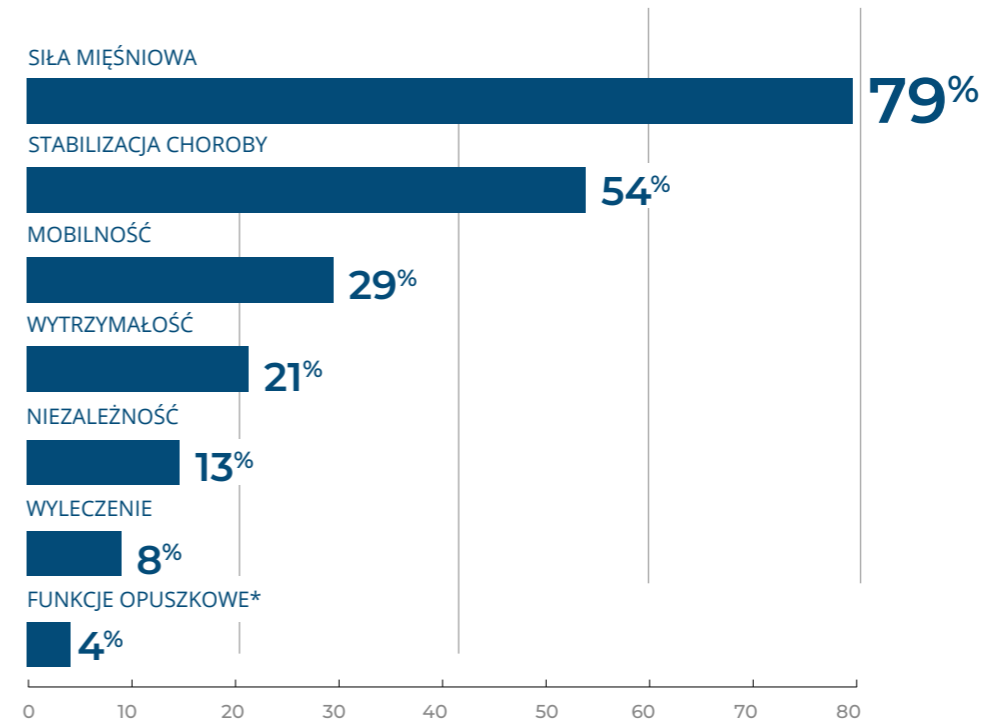


Badanie Osmanovic i wsp.

Warto przytoczenia są również wyniki badania przeprowadzonego przez Osmanovic i wsp. [11], w którym rozważano najczęściej zgłaszane oczekiwania związane z leczeniem nusinersenem. Pacjenci spodziewali się głównie poprawy w zakresie siły mięśniowej (79 proc.), stabilizacji choroby (54 proc.), a także poprawy w zakresie mobilności (29 proc.), wytrzymałości (21 proc.) i niezależności (13 proc.). Dowiedziono, że pacjenci dorośli włączeni do obserwacji mieli wysokie oczekiwania co do efektu leczenia oraz wyrażali duże przekonanie, że zastosowana terapia przyniesie im korzyści.

Większość badanych osób zgłaszała poprawę po 10 miesiącach obserwacji od włączenia nusinersenu. Obawy związane z zastosowaniem leku, w tym zaniepokojenie skutkami ubocznymi, znacząco zmniejszyły się wraz z czasem trwania obserwacji. Świadczy to o akceptacji terapii przez pacjentów pomimo drogi podania leku oraz indywidualnych wysiłków, które muszą podjąć, takich jak dojazd do ośrodka specjalistycznego, wymóg hospitalizacji czy ekspozycja na promieniowanie – w przypadku aplikowania leku pod kontrolą tomografii komputerowej [11].

RYCINA 3.3. OCZEKIWANIA PACJENTÓW ZWIĄZANE Z LECZENIEM NUSINERSEMEM



* Funkcje opuszkowe obejmują: gryzienie, żucie, otwieranie jamy ustnej, ssanie i polykanie, mówienie, ruchy żuchwy i języka.

Badanie Chen i wsp.

W badaniu przeprowadzonym przez Chen i wsp. zbierano dane dotyczące satysfakcji z leczenia od pacjentów dorosłych oraz od opiekunów dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni, które poddano terapii nusinersenem. Informacje pochodziły od 101 chorych i opiekunów, z czego 55 proc. respondentów stanowili pacjenci

po 18. roku życia, a 45 proc. opiekunowie osób niepełnoletnich. Dowiedziono, że osoby dorosłe z SMA głównie oczekują skuteczności, natomiast opiekunowie – bezpieczeństwa.

Jednakże dla obu grup respondentów skuteczność i bezpieczeństwo są istotniejsze od drogi podania leku.

RYCINA 3.4. OCZEKIWANIA PACJENTÓW I OPIEKUNÓW ZWIĄZANE Z LECZENIEM NUSINERSEMEM

1. BEZPIECZEŃSTWO
2. SKUTECZNOŚĆ
3. RoA – DROGA PODANIA LEKU



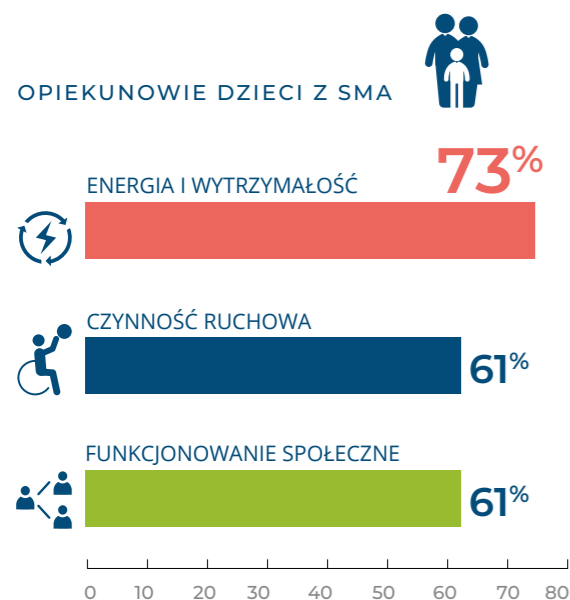
Na podstawie ankiet wysunięto wniosek, iż nusinersen podany dokałowo poprawił zdolności wykonania czynności, które były uważane za najistotniejsze, w tym: wytrzymałość, sprawność ruchową oraz wydolność układu

1. SKUTECZNOŚĆ
2. BEZPIECZEŃSTWO
3. RoA – DROGA PODANIA LEKU



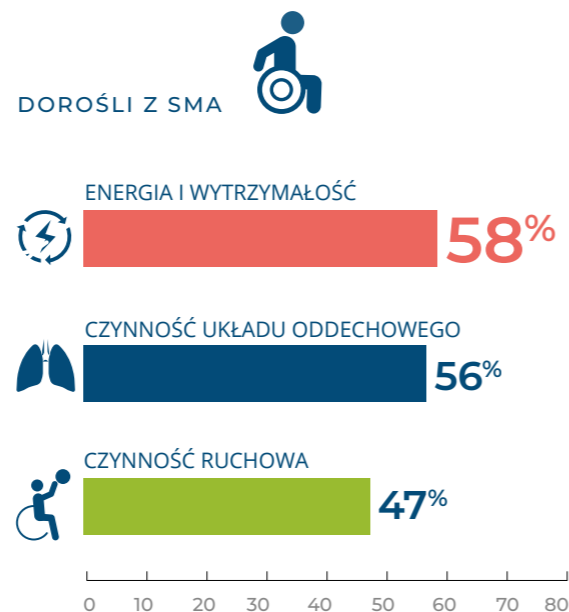
oddechowego. Co nie mniej istotne, w opinii opiekunów dzieci z SMA, u 61 proc. po zastosowaniu terapii nusinersenem poprawiło się codzienne funkcjonowanie społeczne [12].

RYCINA 3.5. SATYSFAKCJA Z LECZENIA PO PODANIU NUSINERSEMU



Badanie Gusset i wsp.

W badaniu Gusset i wsp. raportowano wzrost akceptacji drogi podania leku u chorych z SMA wraz z czasem trwania terapii. Opracowany kwestionariusz potrzeb pacjentów wysłano do chorych i ich opiekunów w całej Europie, w tym do krajów, gdzie nie ma dostępu



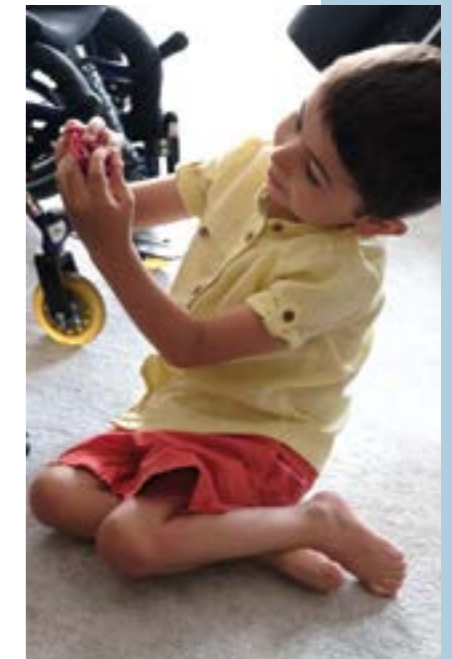
do terapii nusinersenem. Na podstawie uzyskanych odpowiedzi wykazano, że podanie leku drogą dokałową jest bardziej akceptowalne przez pacjentów, którzy są skutecznie leczeni tą terapią (85 proc.), niż u chorych, którzy nie byli dotychczas leczeni (52 proc.) [13].

3.2. PODSUMOWANIE

Nie ulega wątpliwości, że podczas dyskusji na temat leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni należy wziąć pod uwagę perspektywy i oczekiwania chorych oraz ich najbliższych. Istotna w wyborze procesu terapeutycznego jest współpraca zarówno lekarzy, jak i osób chorych na SMA oraz ich opiekunów. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że pacjenci przede wszystkim oczekują bezpiecznych i skutecznych klinicznie terapii. Z ich perspektywy stabilizacja oraz nawet niewielkie zmiany w zdolnościach funkcjonalnych mogą mieć ogromny wpływ na codzienne życie.

Nierzadko pierwotne obawy związane z zastosowaniem terapii nusinersenem, w tym obawa o dokałową drogę podania oraz dojazd do ośrodka czy potrzebę hospitalizacji, w miarę upływu czasu leczenia okazują się coraz mniejsze. Ich miejsce zastępuje zadowolenie i satysfakcja z osiągniętej poprawy klinicznej w zakresie funkcjonowania, a co za tym idzie – poprawa jakości życia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Pierwotne obawy związane z zastosowaniem terapii nusinersenem, w tym obawa o dokałową drogę podania i potrzebę hospitalizacji, zmniejszają się wraz z upływającym czasem. Ich miejsce zastępuje zadowolenie i satysfakcja z osiągniętej poprawy klinicznej.



04

KOMPLEKSOWA, KOORDYNOWANA OPIEKA NAD PACJENTEM Z SMA

PROF. DR HAB. N. MED. MARCIN CZECH
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

PROF. DR HAB. N. MED. ANNA KOSTERA-PRUSZCZYK
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski
Uniwersytet Medyczny






PROF. DR HAB. N. MED. KATARZYNA KOTULSKA-JÓŹWIAK
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

DOROTA RACZEK
Prezeska Fundacji SMA

Kompleksowość oznacza całościowe, zespołowe działania obejmujące całość elementów lub zagadnień, a nie tylko ich fragment [1]. Natomiast koordynacja to termin, który określa organizowanie działań wykonywanych wspólnie przez wiele osób. Jest to uzgodnione uporządkowanie działań różnych ludzi lub instytucji i kontrola nad harmonijnym przebiegiem tych procesów [2].

Tak zdefiniowana koordynacja zbliża się do szeroko pojętej definicji zarządzania wraz z jego klasycznymi czterema etapami, w tym organizowaniem i kontrolowaniem.

Koordynowana opieka zdrowotna (KOZ) jest rozumiana jako koordynowane usługi opieki zdrowotnej, które są świadczone na rzecz świadczeniobiorców i zarządzane w sposób który zapewnia nieprzerwane:

-  **PROMOCJĘ ZDROWIA**
-  **PROFILAKTYKĘ ZDROWOTNĄ**
-  **ROZPOZNANIE**
-  **LECZENIE**
-  **USŁUGI REHABILITACYJNE**
-  **USŁUGI OPIEKI PALIATYWNEJ**

na różnych poziomach i w różnych miejscach świadczenia opieki w systemie ochrony zdrowia oraz adekwatne do potrzeb świadczeniobiorców podczas całego ich życia.

Opieka koordynowana nie jest celem samym w sobie, ale środkiem służącym polepszeniu jakości świadczonych usług [4].

Pojęcie to stworzone zostało w latach 70. ubiegłego wieku w Stanach Zjednoczonych, jako zestaw działań mających na celu osiągnięcie wysokiego poziomu ochrony zdrowia przy ograniczeniu zbędnych kosztów opieki zdrowotnej, dzięki stosowaniu określonych mechanizmów [3], do których zalicza się:

intensywne zarządzanie w wypadkach wysokich kosztów opieki zdrowotnej

ocenę medycznej konieczności dostarczania wybranych usług

kontrole przyjęć szpitalnych i długości pobytu

ustanowienie zachęt do prowadzenia zabiegów w trybie ambulatoryjnym

selektywne kontraktowanie dostawców usług opieki zdrowotnej

zachęty (ekonomiczne) dla lekarzy i pacjentów motywujące do wyboru optymalnych form opieki

wyważenie podziału kosztów ponoszonych przez beneficjenta

Nazwa „koordynowana opieka zdrowotna” pochodzi od angielskiego terminu *managed healthcare* lub *managed care*. Oznacza to, że kluczową rolę w opiece koordynowanej odgrywa zarządzanie (kierowanie) i integrowanie poziomów opieki medycznej oraz kompleksowy zakres usług, wraz ze sposobem jej finansowania. Koordynowana opieka zdrowotna została szeroko rozpowszechniona w Stanach Zjednoczonych dzięki skutecznej koncepcji zarządzania, a jej elementy widoczne są w europejskich systemach ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Hiszpanii, Szwajcarii, na Węgrzech, w Australii czy w krajach Azji Południowo-Wschodniej [3,4]. W Europie nie ma jednolitej, ogólnie przyjętej definicji zintegrowanej opieki zdrowotnej [4].

Istotą koncepcji opieki zintegrowanej, koordynowanej, ciągłej, kompleksowej, bezszwowej, sieciowej czy zarządczej jest dostarczanie opieki w sposób ciągły, holistyczny i dopasowany do indywidualnych potrzeb pacjenta [4].

Koncepcje *management care* – koordynowanej opieki zdrowotnej, *disease management* – zarządzania chorobami, *case management* – zarządzania najcięższymi przypadkami, czy *quality management* – zarządzania jakością opieki, powinny wyznaczać kierunki rozwoju koordynowanej opieki zdrowotnej w Polsce, choć w różnych krajach można zaobserwować zróżnicowane podejście i stopień zaawansowania jej wdrożenia. **Z doświadczeń z zagranicy wynika, że integracja opieki nad pacjentem możliwa jest dzięki nawiązaniu relacji kontraktowych między współpracującymi ze sobą podmiotami świadczącymi usługi medyczne – w celu zapewnienia spójnych i skoordynowanych pakietów świadczeń dla określonych grup pacjentów.**

Mniej lub bardziej kompletne rozwiązania, bazujące na koncepcji opieki koordynowanej, zawierające m.in. element farmakoterapii, znajdziemy w Polsce w onkologii (oparte na karcie DiLO) [5], kardiologii [6], ginekologii [7] czy leczeniu chorób metabolicznych [8].

Koordynowana opieka nad pacjentem stała się jednym z głównych tematów rozważań nad zmianami w polskim systemie ochrony zdrowia, opartymi na koncepcjach wywodzących

się z zarządzania [9]. Doświadczenia zaczerpnięte z praktyk międzynarodowych pozwoliły na stworzenie pewnej podstawy zarządzania procesem leczenia. Tym niemniej, w dalszym ciągu widoczna jest silna potrzeba wprowadzania zmian w celu stworzenia systemu, umożliwiającego zapewnienie pacjentom kompleksowej opieki, wielodyscyplinarnego podejścia, ciągłego monitorowania stanu zdrowia oraz skupienie się na potrzebach i oczekiwaniach pacjentów w warunkach polskich.

Do zapewnienia choremu prawidłowej opieki niezbędne jest współdziałanie wielu specjalistów na różnych poziomach systemu opieki zdrowotnej [9-14].

Uznajemy, że rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą centralnego układu nerwowego, prowadzącą do zaniku neuronów ruchowych. To prowadzi do zaniku mięśni i wtórnie mamy do czynienia z dysfunkcją różnych układów, np. mięśniowo-szkieletowego, układu oddechowego, trawiennego, kostno-szkieletowego. Najczęściej jest to obserwowane u pacjentów z ciężkim SMA typu 1. Do zapewnienia choremu prawidłowej opieki niezbędne jest współdziałanie wielu specjalistów na różnych poziomach systemu opieki zdrowotnej [9-14].

Potrzeba ich zaangażowania będzie zależała z jednej strony od wieku pacjenta i typu SMA, a z drugiej – od jego aktualnego stanu funkcjonalnego i prognozowanego przebiegu choroby. Opieka powinna być proaktywna, a więc odsuwać w czasie lub całkowicie zapobiegać pewnym powikłaniom wynikającym z naturalnego przebiegu SMA. Wymaga to wiedzy, doświadczenia i stabilności całego zespołu wielodyscyplinarnego, ustawicznego kształcenia, a nie tylko znajomości aktualnych rekomendacji.

Obecne zalecenia dotyczące opieki wielodyscyplinarnej w SMA odnoszą się do stanu funkcjonalnego pacjenta, definiowanego jako:



OSOBA LEŻĄCA
(ANG. NON-SITTER)



OSOBA SIEDZĄCA
(ANG. SITTER)



OSOBA CHODZĄCA SAMODZIELNIE
(ANG. WALKER)

Ten podział pozostaje aktualny w odniesieniu do większości pacjentów z SMA, którzy rozpoczęli leczenie farmakologiczne w zaawansowanym okresie choroby. Na przykład, najprawdopodobniej nie będzie możliwe przywrócenie chodzenia choremu z SMA3, który tę umiejętność dawno utracił. Dodatkowym wyzwaniem w planowaniu opieki koordynowanej jest nowy, nie do końca poznany, fenotyp SMA obserwowany u dzieci, które rozpoczęły leczenie w okresie przedobjawowym, lub tych, które dzięki farmakoterapii uzyskały funkcje nieobserwowane w naturalnej historii SMA (na przykład dziecko z dwiema kopiami SMN2, które zaczyna samodzielnie siedzieć, a nawet chodzić).



**NEUROLOG LUB
NEUROLOG DZIECIĘCY**

W terapii SMA lekarzem prowadzącym jest neurolog lub neurolog dziecięcy. Chory wraz z rodziną powinien być również skonsultowany przez lekarza genetyka klinicznego. Uzasadnione jest badanie nosicielstwa, a czasem także badanie genetyczne rodzeństwa, co pozwolić może na rozpoznanie SMA w okresie przed- lub skąpoobjawowym.



**PULMONOLOG LUB
ANESTEZJOLOG**

W cięższych postaciach SMA, ze względu na osłabienie mięśni oddechowych, niezbędna jest opieka pulmonologa lub anestezjologa. Obejmuje ona regularne monitorowanie funkcji oddechowych, między innymi poprzez badania wymiany gazowej (np. pulsoksymetria, kapnometria przezskórna) lub badania spirometryczne, zależnie od wieku i potrzeb pacjenta. Ważnym elementem opieki proaktywnej jest wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu (nieinwazyjnego lub inwazyjnego), zdecydowanie zanim dojdzie do ostrej dekompensacji, np. w przebiegu infekcji układu oddechowego i konieczności leczenia respiratorem w warunkach oddziału intensywnej terapii.

Aby dobrze „zarządzać” chorym na rdzeniowy zanik mięśni, powinien on być od początku pod stałą opieką zespołu ekspertów. Idealną sytuacją byłoby, gdyby specjaliści mogli tworzyć konsylia oraz wspólnie koordynować i konsultować opiekę nad pacjentem z SMA. Pewne elementy takiej opieki zawiera program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (B.102). Zakłada on, że chory odbywa konsultacje z wieloma specjalistami, odpowiednio do swoich aktualnych potrzeb zdrowotnych.

Dzieje się to zazwyczaj podczas wizyty w szpitalu, połączonej z podaniem leku.



DIETETYK

Opieka lekarza dietetyka ma na celu dostosowanie diety do stopnia zaburzeń połykania, trybu życia oraz zapobieżenie skutkom osłabienia mięśni jamy ustnej i przełyku, w razie potrzeby poprzez wprowadzenie karmienia dojelitowego.



ORTOPEDA ORAZ ORTOTYK

Zaangażowanie lekarza ortopedy oraz ortotyka ma przeciwdziałać rozwijaniu się skrzywienia kręgosłupa, przykurczów stawowych, wdrożenie odpowiedniej, proaktywnej opieki. Dużego doświadczenia wymaga wybranie optymalnego momentu leczenia operacyjnego skoliozy, połączone z optymalnym przygotowaniem pacjenta do operacji (np. włączenie w tym okresie wentylacji nieinwazyjnej).



FIZJOTERAPEUTA

Opieka fizjoterapeuty ma na celu utrzymanie siły mięśni i zakresu ruchów w stawach, kiedy to jeszcze możliwe, a przede wszystkim optymalizację funkcji ruchowych pacjenta, odpowiednio do jego stanu funkcjonalnego [10-12].

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

- 1 dokładnie zmapowana chorobowość i zapadalność
- 2 funkcjonujący program przesiewowy
- 3 dostępne leczenie farmakologiczne wraz z kryteriami włączania pacjentów
- 4 dostępność wyspecjalizowanych ośrodków zajmujących się diagnostyką, leczeniem i rehabilitacją chorych
- 5 stabilne finansowanie farmakoterapii
- 6 stosunkowo wysoka świadomość choroby wśród profesjonalistów medycznych i społeczeństwa

Obecny kształt programu można uznać zatem za załączek opieki koordynowanej, z nałożeniem obowiązku jej koordynowania na ośrodek neurologii czy neurologii dziecięcej.

Program lekowy obejmuje finansowanie podawania leku oraz diagnostyki i pobytu pacjenta w ośrodku prowadzącym program (kwota ryczałtowa). Kwalifikacja do programu wymaga pełnego molekularnego badania genetycznego (czyli stwierdzenia mutacji w genie SMN1 oraz określenia liczby kopii genu SMN2). Konieczne jest rozpoznanie typu SMA (opierając się na badaniach przedmiotowych i podmiotowych), stanu funkcjonalnego pacjenta (na podstawie skali CHOP-INTEND, HINE lub HFMSE) oraz opracowania planu rehabilitacji. Należy zwrócić uwagę na rosnącą liczbę dzieci włączanych do programu z powszechnych badań przesiewowych noworodków. U tych pacjentów nie jesteśmy w stanie zdefiniować typu SMA, a jedynie w pewnym przybliżeniu prognozować go na podstawie liczby kopii SMN2. Także dzieci rozpoczynające leczenie we wczesnym okresie objawowym umykają jeszcze obowiązującej definicji typów SMA.

Należy ponadto ustalić potrzeby pacjenta w zakresie żywienia i wentylacji, opierając się na konsultacji gastroenterologicznej i pulmonologicznej lub anestezyjologicznej – w przypadku pacjentów wymagających wsparcia oddechowego. Niezbędna jest również konsultacja ortopedyczna. Należy też ocenić funkcję nerek i wątroby, a także ustalić, czy nie występują przeciwwskazania do punkcji lędźwiowej. W praktyce oznacza to najczęściej badanie morfologii krwi i układu krzepnięcia oraz konsultację okulistyczną. Zgodnie z programem konsultacje należy powtarzać co rok. Nie przewidziano w nim jednak opieki psychologicznej dla chorych ani zaangażowania koordynatora, który mógłby pomagać w ustalaniu miejsc i terminów świadczeń w rejonie zamieszkania pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza rehabilitacji. Nie ma także możliwości finansowania transportu medycznego do ośrodka dla osób wymagających takiej pomocy.

Obecny kształt programu można uznać zatem za załączek opieki koordynowanej, z nałożeniem obowiązku jej koordynowania na ośrodek neurologii czy neurologii dziecięcej, jednak bez przeznaczenia odpowiednich środków na realizację tych zadań. Dotyczy to zarówno adekwatnego finansowania kosztów pracy wysoko wykwalifikowanych specjalistów, możliwości zatrudnienia dedykowanego koordynatora, jak i wspomnianego już pokrycia kosztów dojazdu do ośrodka niepełnosprawnego pacjenta, jeśli to uzasadnione – wraz z opiekunem.

Mając na względzie stopień obciążenia pracą personelu medycznego, do rozważenia jest stopniowe przejęcie roli osoby harmonizującej działania przez profesjonalnego, odpowiednio przygotowanego koordynatora, którego docelowym zadaniem będzie „prowadzenie” chorego i jego rodziny przez system.

Należy zwrócić uwagę na konieczność zapewnienia właściwego wykszolenia, zdobycia doświadczenia przez koordynatora i zespół opieki wielodyscyplinarnej. W tym celu niezbędne jest stworzenie modelu opieki koordynowanej i finansowanie, zapewniające stabilność zatrudnienia takiego zespołu.

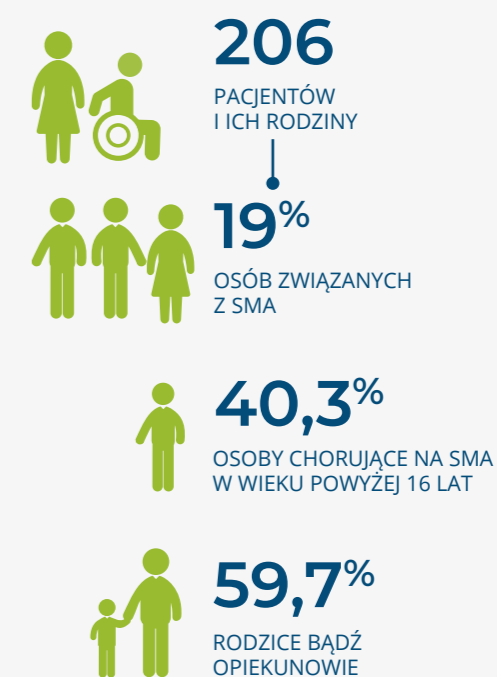
Chorzy wymagający wsparcia oddechowego mogą być włączani w system wentylacji domowej poza programem lekowym B.102. Ośrodki takie działają na terenie całego kraju i obejmują opieką również pacjentów z SMA wentylowanych mechanicznie.

4.1. BADANIE NA TEMAT ZAKRESU OPIEKI KOMPLEKSOWEJ W SMA W POLSCE

W 2022 roku przeprowadzono badanie ankietowe, którym objęto 206 pacjentów i ich rodziny (bądź opiekunów), co stanowi reprezentatywną grupę około 19 proc. osób związanych z SMA. Część badania dotycząca opieki koordynowanej odzwierciedlała oczekiwania pacjentów i ich rodzin [13]. Zbieranie danych odbywało się w zamkniętych grupach na portalu społecznościowym Facebook oraz poprzez formularz opublikowany na stronie Fundacji SMA.

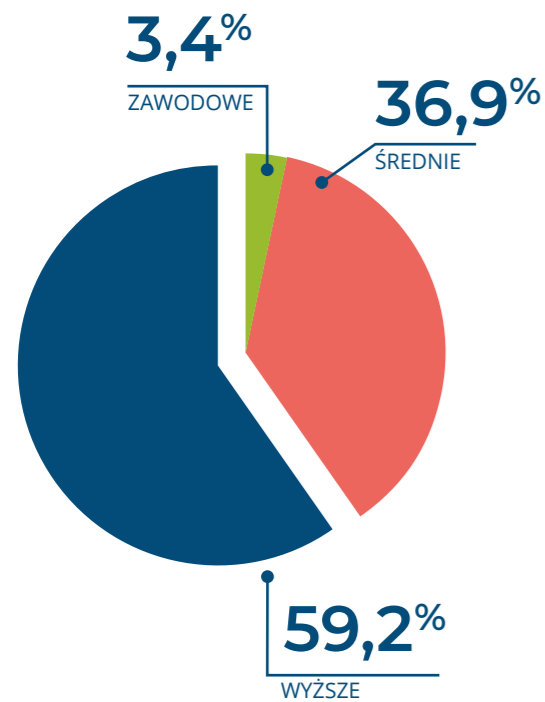
Badaniem objęto osoby chorujące na SMA w wieku powyżej 16 lat, którzy stanowili 40,3 proc. badanej populacji, oraz rodziców bądź opiekunów obejmujących 59,7 proc. respondentów (Rycina 4.1.).

RYCINA 4.1. POPULACJA W BADANIU ANKIETOWYM

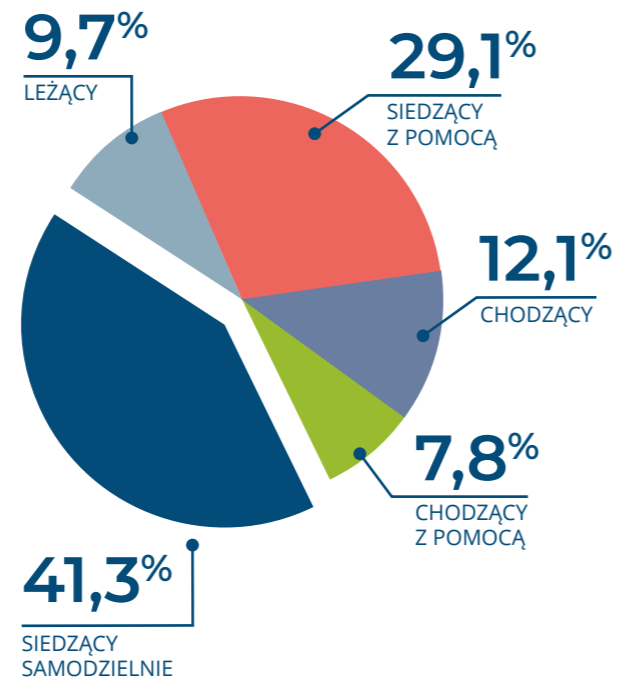


BADANIE NA TEMAT ZAKRESU OPIEKI KOMPLEKSOWEJ W SMA W POLSCE (CD.)

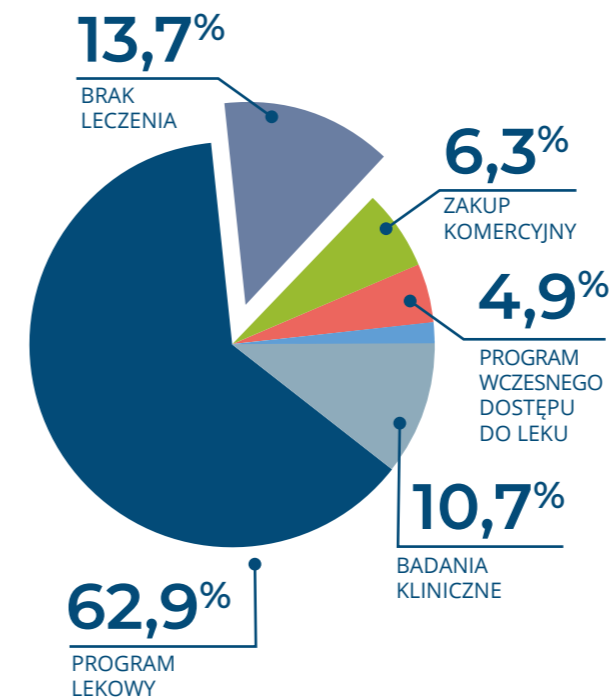
RYCINA 4.2. STRUKTURA POZIOMU WYKSZTAŁCENIA



RYCINA 4.4. STAN FUNKCJONALNY CHORYCH



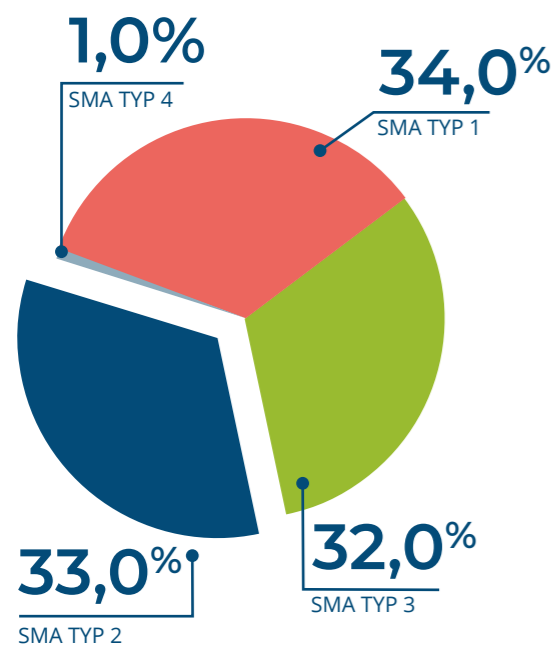
RYCINA 4.5. RODZAJ ZASTOSOWANEGO LECZENIA



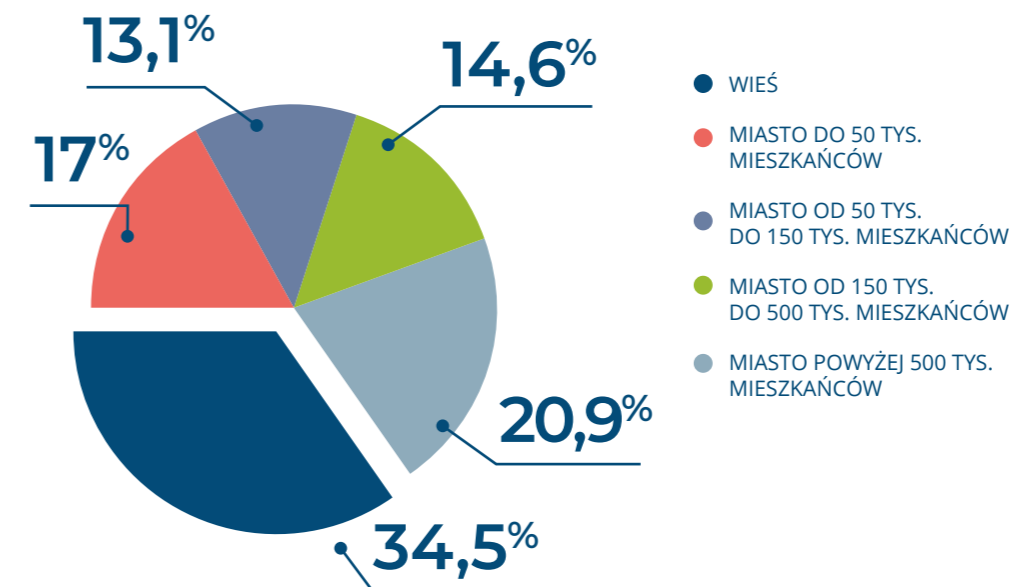
Wykazane zostały zdecydowane dysproporcje w zakresie oceny stanu funkcjonalnego chorych na SMA (Rycina 4.4.).

Chorzy w większości korzystali z programu lekowego. Zaskakująco często deklarowano brak leczenia, występujący u blisko 14 proc. respondentów (Rycina 4.5.).

RYCINA 4.3. ZDIAGNOZOWANE TYPY SMA



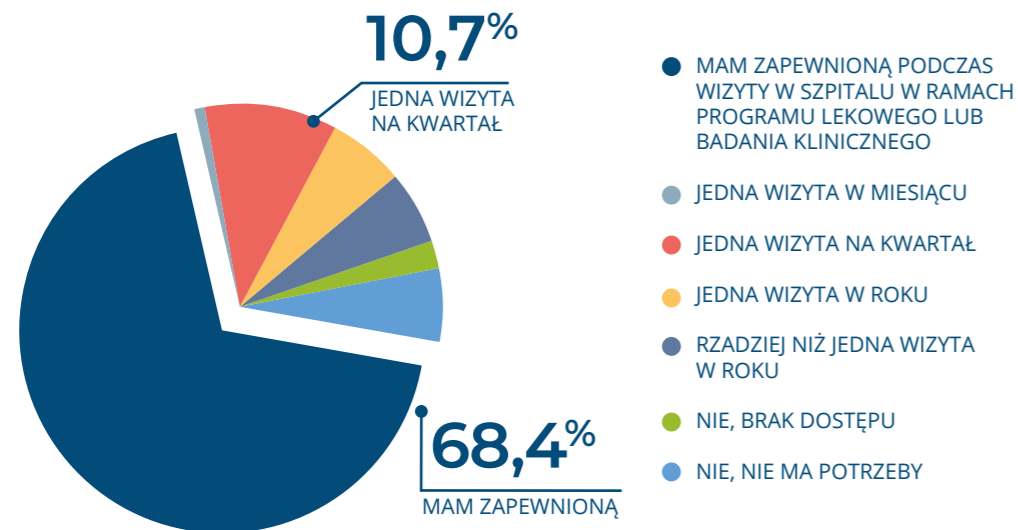
RYCINA 4.6. MIEJSCE ZAMIESZKANIA CHORYCH I ICH OPIEKUNÓW



Podstawą leczenia rdzeniowego zaniku mięśni są wizyty u neurologa. W badaniu nie było dużych dysproporcji, jeśli chodzi o typ SMA. Prawie 70 proc. osób odbywa taką konsultację podczas pobytu w szpitalu

(w ramach programu lekowego) lub wizyty kontrolnej (w przypadku badania klinicznego), czyli co najmniej trzy razy w roku. Tylko 5 proc. respondentów nie czuje potrzeby odbycia takiej wizyty (Rycina 4.7.).

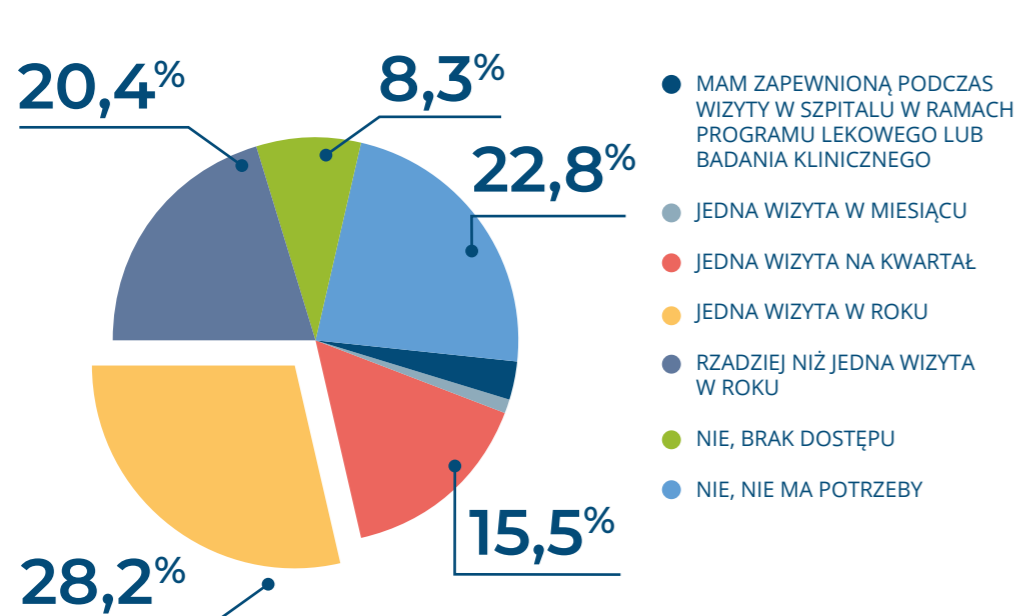
RYCINA 4.7. OPIEKA LEKARZA NEUROLOGA



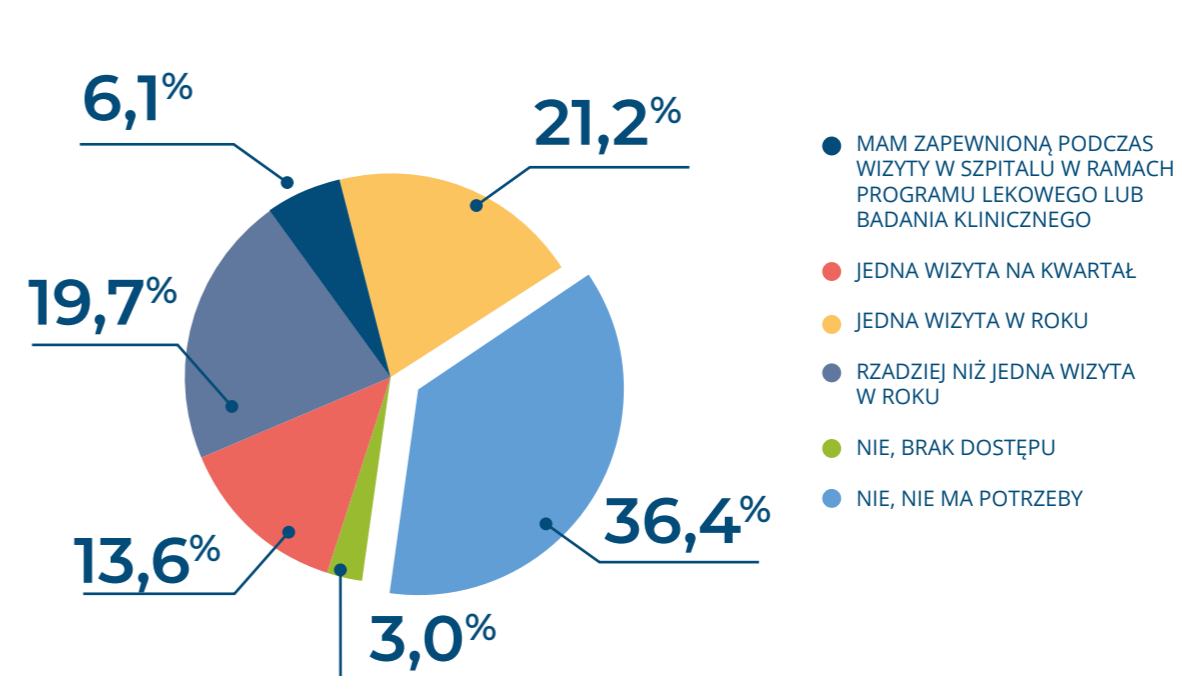
Drugim specjalistą, pod którego opieką najczęściej znajduje się chory na rdzeniowy zanik mięśni, jest lekarz ortopeda. Wizyty są rzadsze niż w przypadku neurologa, ale nadal w blisko 45 proc. przypadków pacjent odbywa wizytę co najmniej raz w roku lub częściej. 20 proc. badanych jest pod opieką lekarza, ale wizyty są rzadsze niż raz w roku.

Zaskoczeniem okazało się, że ponad 22 proc. respondentów nie ma potrzeby takiej konsultacji i najczęściej zdarza się to w typie trzecim SMA – u ponad 36 proc. respondentów. Wizyty u lekarza ortopedy najczęściej odbywają się poza programem leczenia SMA (lub badania klinicznego) – jest to tylko nieco ponad 3 proc. (Rycina 4.8. i 4.9.).

RYCINA 4.8. OPIEKA LEKARZA ORTOPEDY

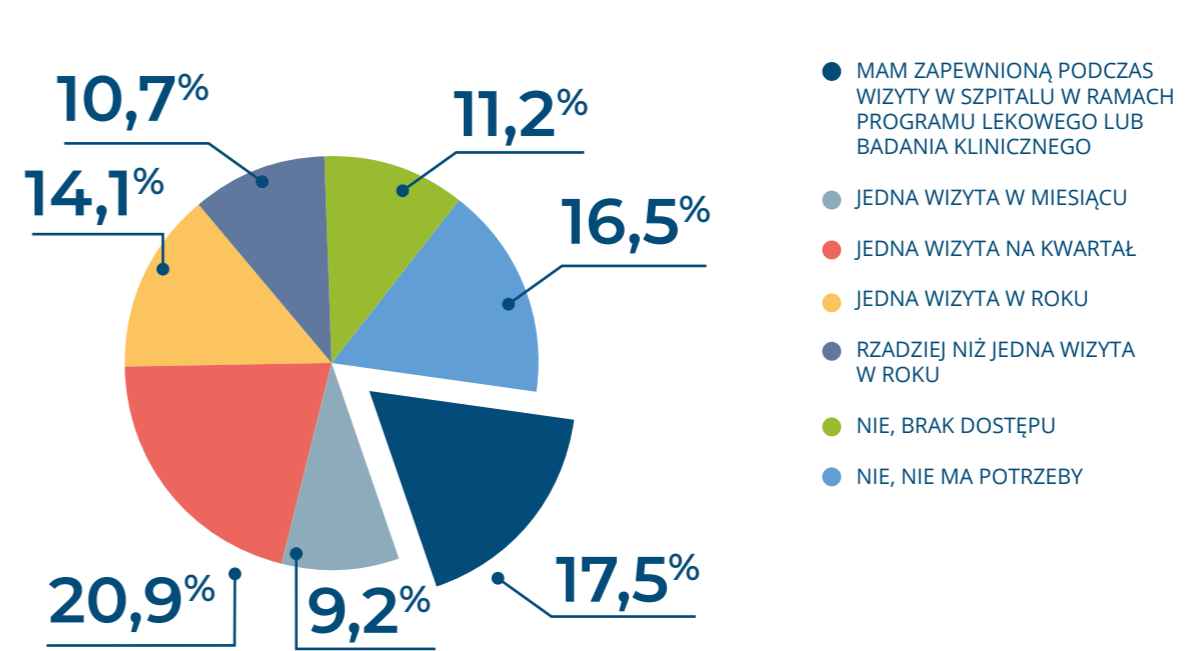


RYCINA 4.9. CZĘSTOŚĆ WIZYT U LEKARZA ORTOPEDY



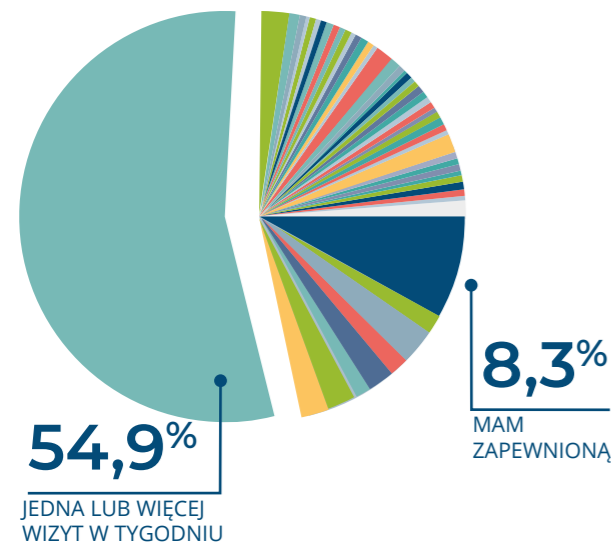
Kolejnym specjalistą opiekującym się pacjentem z SMA jest rehabilitant. Odpowiedzi badanych można porównać do liczby wizyt u lekarza ortopedy, jednak dostęp do tego specjalisty w ramach programu lekowego jest znacznie większy – ponad 17 proc. (Rycina 4.10.)

RYCINA 4.10. OPIEKA REHABILITACYJNA



Badanie ujawniło, jak wielu pacjentów korzysta z fizjoterapii i ma świadomość jej roli w procesie leczenia. Tylko około 21 proc. respondentów deklaruje wizytę raz w miesiącu lub rzadziej. W znakomitej większości chorzy na SMA ćwiczą jeden lub więcej razy w tygodniu (Rycina 4.11.).

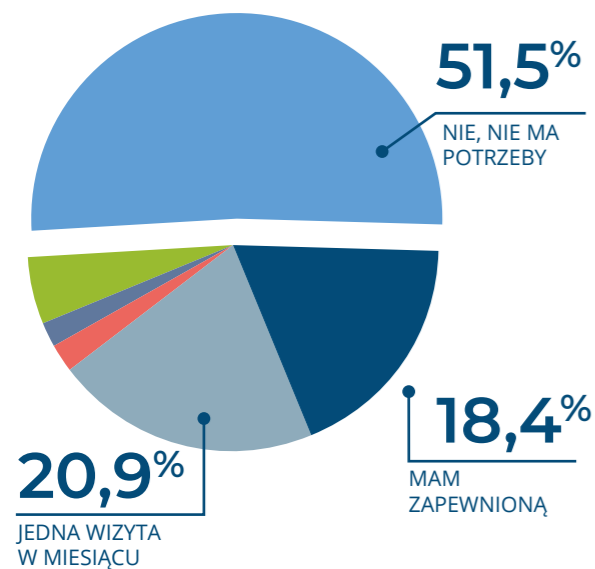
RYCINA 4.11. OPIEKA FIZJOTERAPEUTY



- MAM ZAPEWNIONĄ PODCZAS WIZYTY W SZPITALU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LUB BADANIA KLINICZNEGO
- JEDNA WIZYTA W MIESIĄCU
- JEDNA WIZYTA NA KWARTAŁ
- JEDNA WIZYTA W ROKU
- RZADZIEJ NIŻ JEDNA WIZYTA W ROKU
- NIE, BRAK DOSTĘPU
- NIE, NIE MA POTRZEBY
- JEDNA LUB WIĘCEJ WIZYT W TYGODNIU

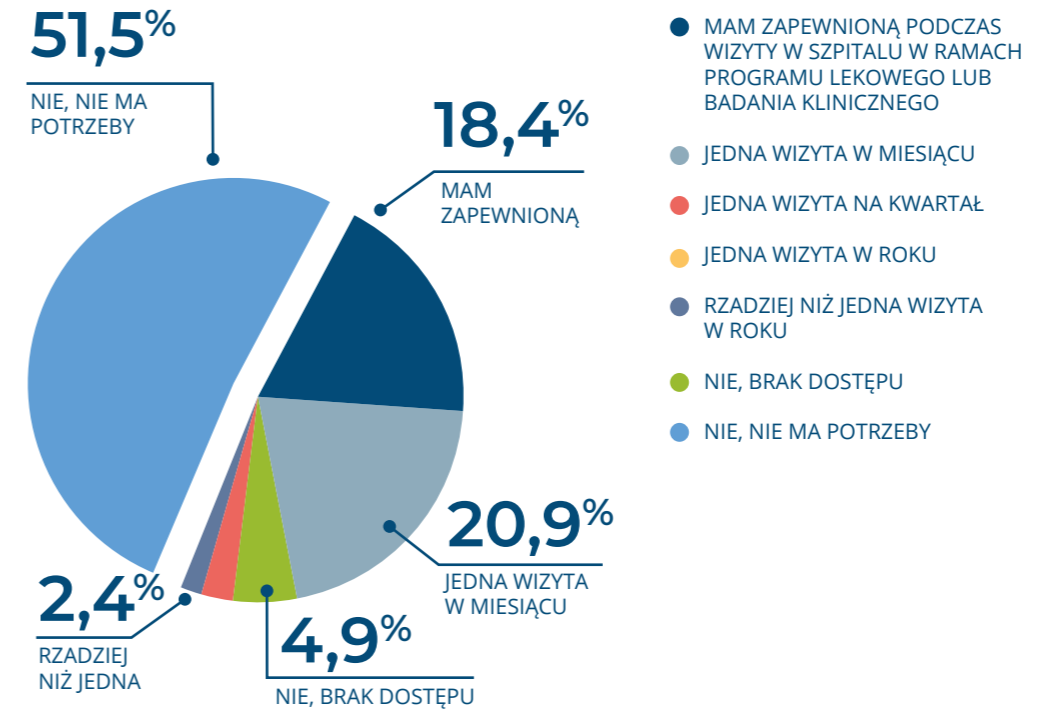
Pytanie o lekarza anestezjologa i pulmonologa wykazało duże różnice w opiece nad chorymi z różnymi typami SMA. Rycina 4.12. pokazuje, że ponad 50 proc. chorych nie potrzebuje opieki anestezjologa, a z drugiej strony ponad 20 proc. odbywa taką wizytę raz w miesiącu, a w ramach programu lekowego – czyli co najmniej trzy razy w roku – ponad 18 proc.

RYCINA 4.12. OPIEKA LEKARZA ANESTEZJOLOGA



- MAM ZAPEWNIONĄ PODCZAS WIZYTY W SZPITALU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LUB BADANIA KLINICZNEGO
- JEDNA WIZYTA W MIESIĄCU
- JEDNA WIZYTA NA KWARTAŁ
- JEDNA WIZYTA W ROKU
- RZADZIEJ NIŻ JEDNA WIZYTA W ROKU
- NIE, BRAK DOSTĘPU
- NIE, NIE MA POTRZEBY

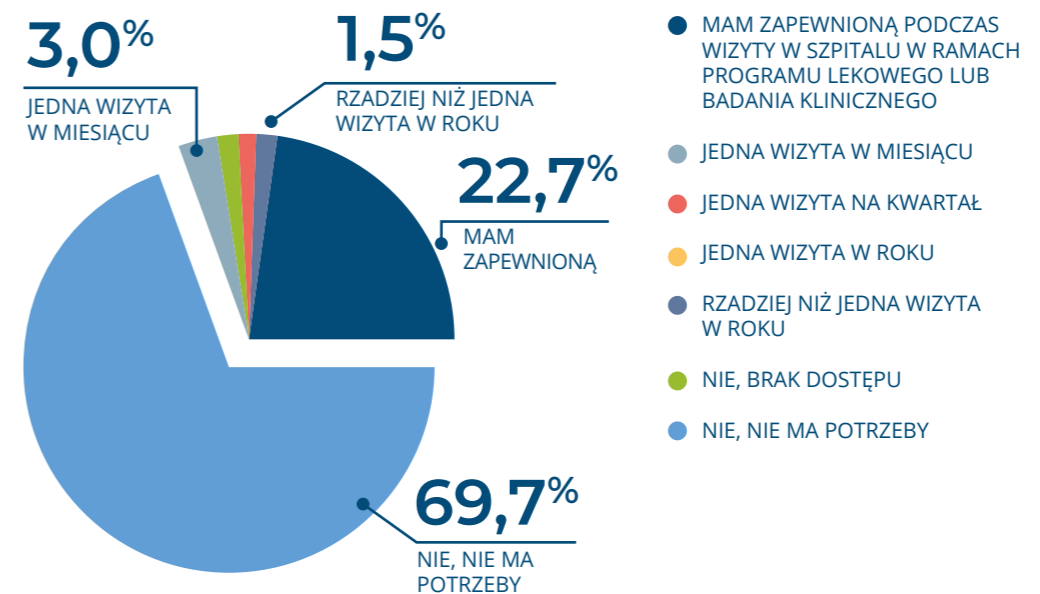
RYCINA 4.13. CZĘSTOŚĆ WIZYT U ANESTEZJOLOGA W SMA1



- MAM ZAPEWNIONĄ PODCZAS WIZYTY W SZPITALU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LUB BADANIA KLINICZNEGO
- JEDNA WIZYTA W MIESIĄCU
- JEDNA WIZYTA NA KWARTAŁ
- JEDNA WIZYTA W ROKU
- RZADZIEJ NIŻ JEDNA WIZYTA W ROKU
- NIE, BRAK DOSTĘPU
- NIE, NIE MA POTRZEBY

Istotna jest analiza częstotliwości takich konsultacji w odniesieniu do typu SMA. W typie pierwszym SMA prawie 50 proc. chorych znajduje się pod opieką anestezjologa (Rycina. 4.13.), natomiast w typie trzecim – już tylko 25 proc., w większości w ramach programu lekowego lub badania klinicznego (Rycina 4.14.).

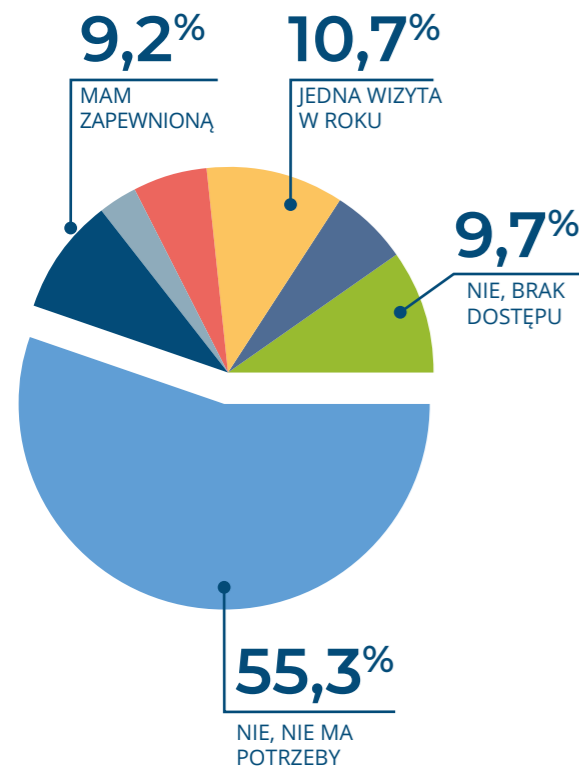
RYCINA 4.14. CZĘSTOŚĆ WIZYT U ANESTEZJOLOGA W SMA3



- MAM ZAPEWNIONĄ PODCZAS WIZYTY W SZPITALU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LUB BADANIA KLINICZNEGO
- JEDNA WIZYTA W MIESIĄCU
- JEDNA WIZYTA NA KWARTAŁ
- JEDNA WIZYTA W ROKU
- RZADZIEJ NIŻ JEDNA WIZYTA W ROKU
- NIE, BRAK DOSTĘPU
- NIE, NIE MA POTRZEBY

W odniesieniu do opieki lekarza pulmonologa widoczny jest z jednej strony brak potrzeby (ponad 55 proc.), a z drugiej występuje deficyt dostępu do specjalisty na poziomie prawie 10 proc. (Rycina 4.15.). Osłabienie siły mięśniowej u pacjentów z SMA prowadzi do szeregu zaburzeń ze strony układu oddechowego, w tym do upośledzenia kaszlu (z zaleganiem wydzieliny, śliny i niemożnością usunięcia

RYCINA 4.15. OPIEKA LEKARZA PULMONOLOGA



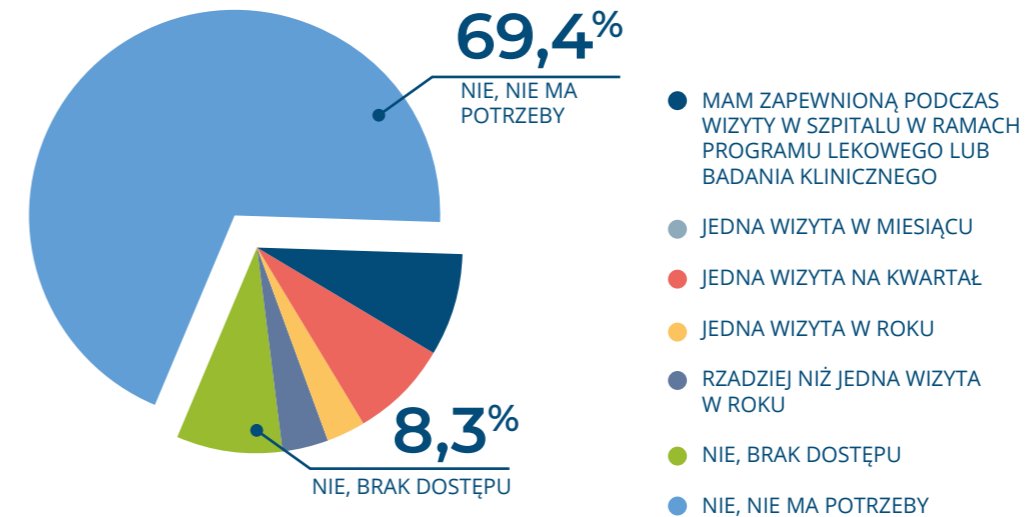
W opinii respondentów z wszystkimi typami SMA najmniej jest im potrzebna opieka lekarza gastroenterologa, co potwierdziło prawie 70 proc. Należy jednak zaznaczyć, że prawie 10 proc. chorych nie ma dostępu do lekarza tej specjalizacji (Rycina 4.16.). W kontekście dostępnych publikacji, poświęconych temu zagadnieniu, bardzo trudno to zrozumieć, ponieważ zaburzenia odżywiania dotyczą 100 proc. dzieci z SMA1 i około 40 proc. pacjentów z postaciami przewlekłymi. U chorych obserwuje się niedobór wzrostu i wagi, niskie BMI i tendencję do osteoporozy. Natomiast w postaciach przewlekłych częsta jest nadwaga.

treści pokarmowej), hipowentylacji nocnej, nieprawidłowego rozwoju płuc i ścian klatki piersiowej (dzwonowata klatka piersiowa), skoliozy i nawracających infekcji dróg oddechowych. Dlatego osoba z rozpoznaniem SMA powinna być pod stałą opieką pulmonologiczną. Zaleca się ocenę wydolności oddechowej co 3–6 miesięcy (częściej u pacjentów z SMA1, rzadziej z SMA3) [11,12].

- MAM ZAPEWNIONĄ PODCZAS WIZYTY W SZPITALU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LUB BADANIA KLINICZNEGO
- JEDNA WIZYTA W MIESIĄCU
- JEDNA WIZYTA NA KWARTAŁ
- JEDNA WIZYTA W ROKU
- RZADZIEJ NIŻ JEDNA WIZYTA W ROKU
- NIE, BRAK DOSTĘPU
- NIE, NIE MA POTRZEBY

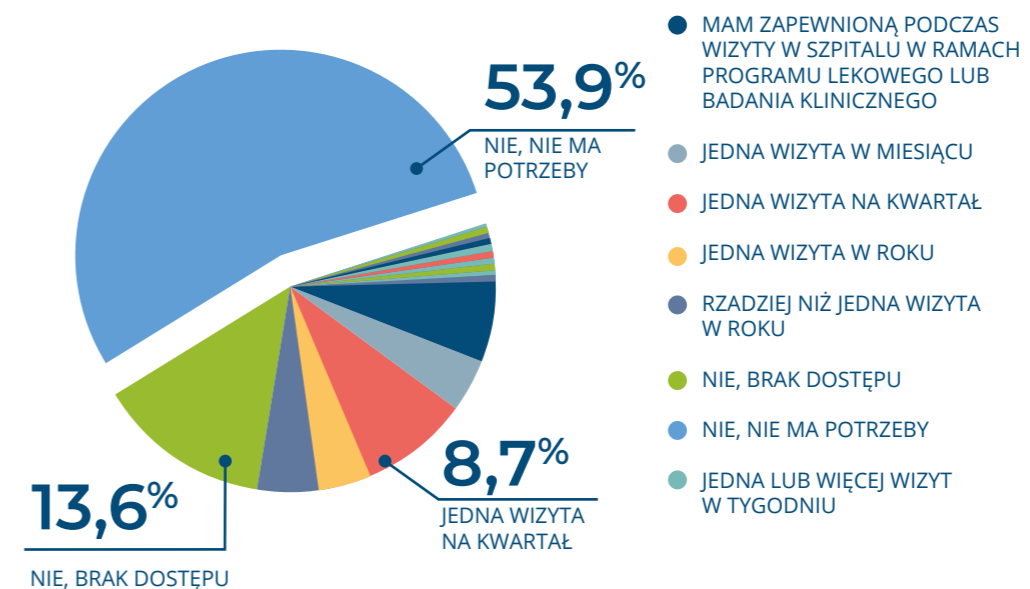
Z tego powodu pacjenci z SMA powinni znajdować się pod opieką gastroenterologa i dietetyka. Zalecane jest stałe monitorowanie wzrostu i wagi, opieka dietetyczna (ocena podaży kalorycznej), suplementacja oraz monitorowanie stężenia witaminy D3 i wapnia, ewentualnie kontrola poziomu albumin. W SMA typu 1 zaleca się leczenie proaktywne, czyli wsparcie odżywiania, zanim pojawią się objawy niedożywienia. Uwzględnia ono założenie przezskórnej gastrostomii i wykonanie zabiegów antyrefluksowych [13].

RYCINA 4.16. OPIEKA LEKARZA GASTROENTEROLOGA



Niewielu pacjentów z SMA korzysta z opieki dietetyka (Rycina 4.17.). Jest to zastanawiające, ponieważ wielu chorych boryka się z nadwagą lub skrajnym niedożywieniem. W ankiecie przeprowadzonej po konferencji na temat odżywiania w SMA opieka dietetyka była często wymieniana jako potrzeba, o której zbyt mało się dyskutuje.

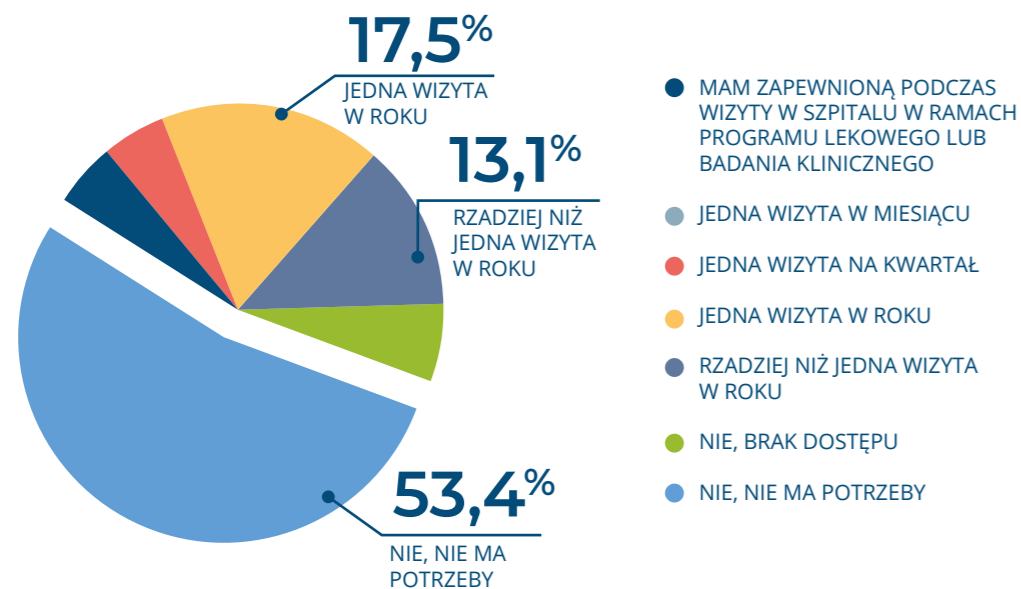
RYCINA 4.17. OPIEKA DIETETYKA



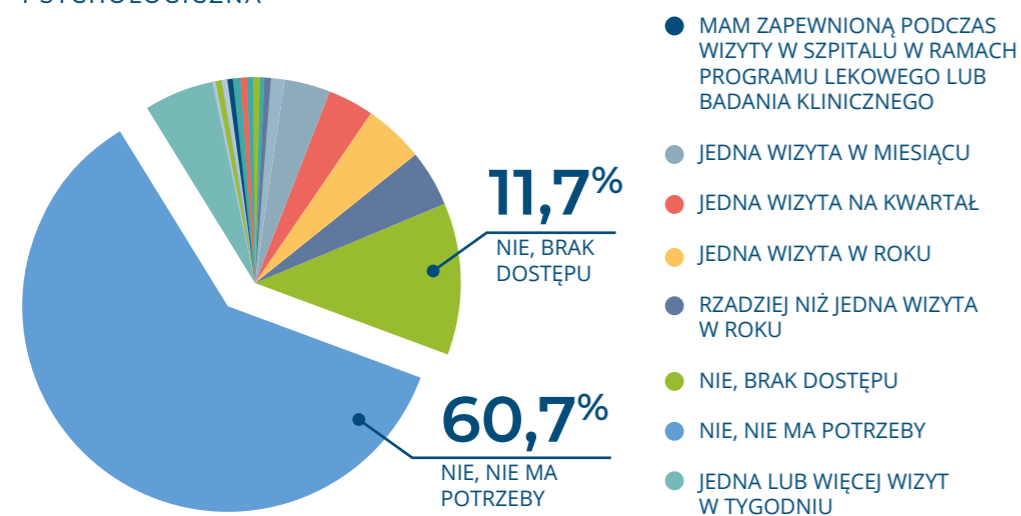
Ponad 40 proc. respondentów, szczególnie w przypadku SMA typu 1, deklaruje potrzebę opieki kardiologicznej i korzysta z niej raz w roku lub rzadziej (Rycina 4.18.). Niewielu pacjentów i opiekunów osób chorych na SMA korzysta ze wsparcia psychologa

(Rycina 4.19.). Brak potrzeby takich konsultacji deklaruje aż 60 proc. respondentów. Prawie 12 proc. chorych zgłasza brak dostępu do specjalisty. Tylko około 10 proc. osób znajduje się pod stałą i regularną opieką psychologiczną.

RYCINA 4.18. OPIEKA LEKARZA KARDIOLOGA



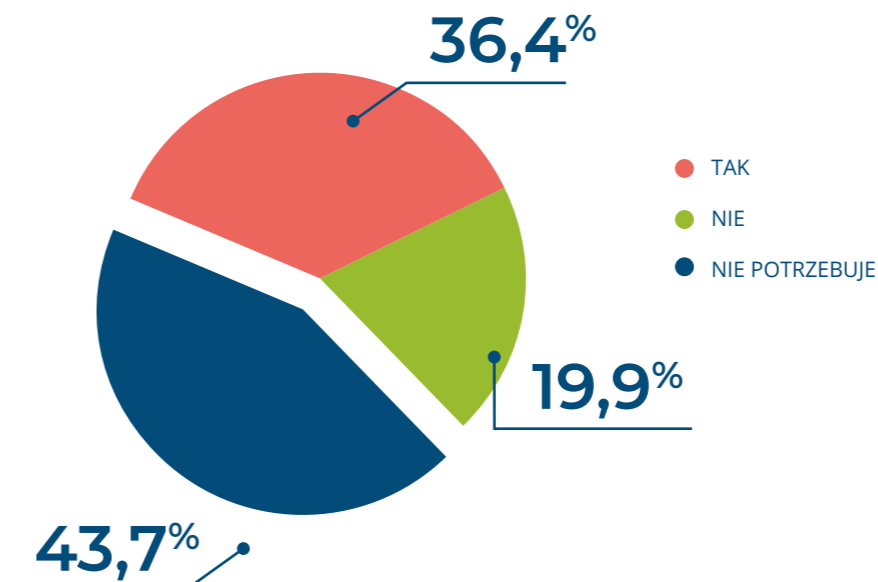
RYCINA 4.19. OPIEKA PSYCHOLOGICZNA



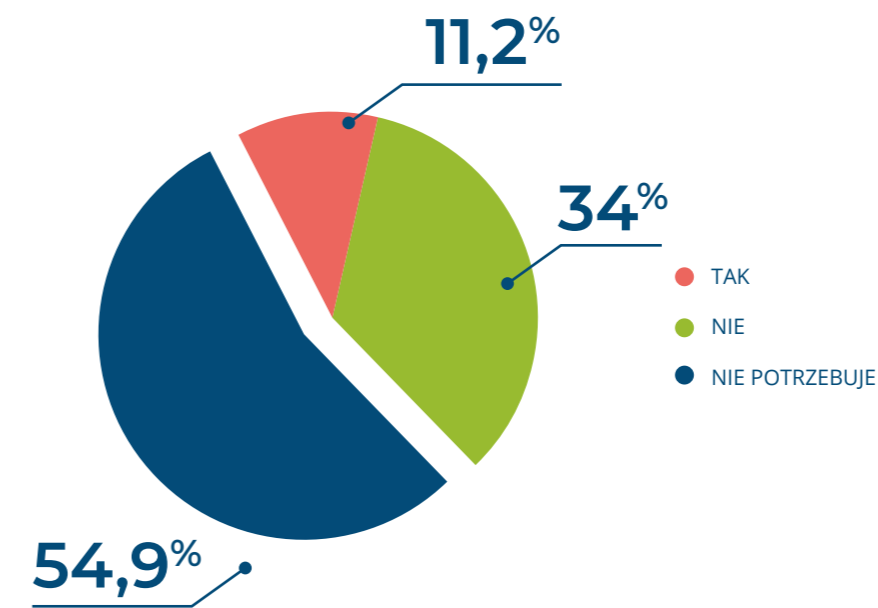
W badaniu zapytano również chorych, czy są poddawani wentylacji domowej, opiece paliatywnej i czy korzystają ze wspomaganie żywienia. Jak pokazują Ryciny 4.20. i 4.21., ponad 36 proc. stosuje wentylację domową i w związku z tym są wizytowani przez lekarza

specjalistę kilka razy w miesiącu, jak również przez pielęgniarki czy fizjoterapeutę. Jeden procent chorych na SMA znajduje się pod opieką hospicjum. Tylko nieco ponad 11 proc. korzysta ze wspomaganie żywienia i jest to głównie PEG (87 proc.).

RYCINA 4.20. WENTYLACJA DOMOWA



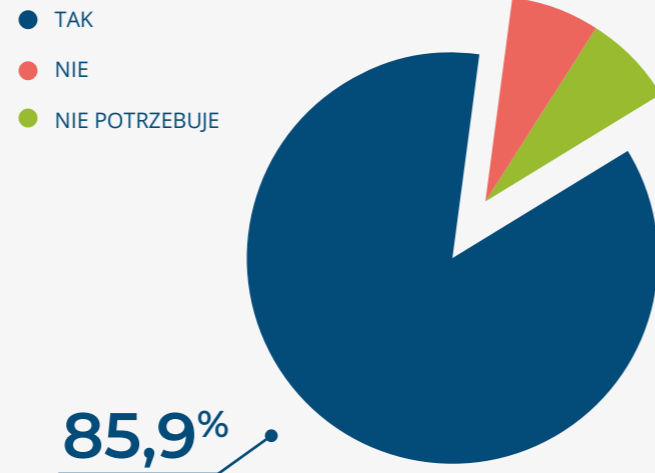
RYCINA 4.21. WSPOMAGANIE ŻYWIENIA



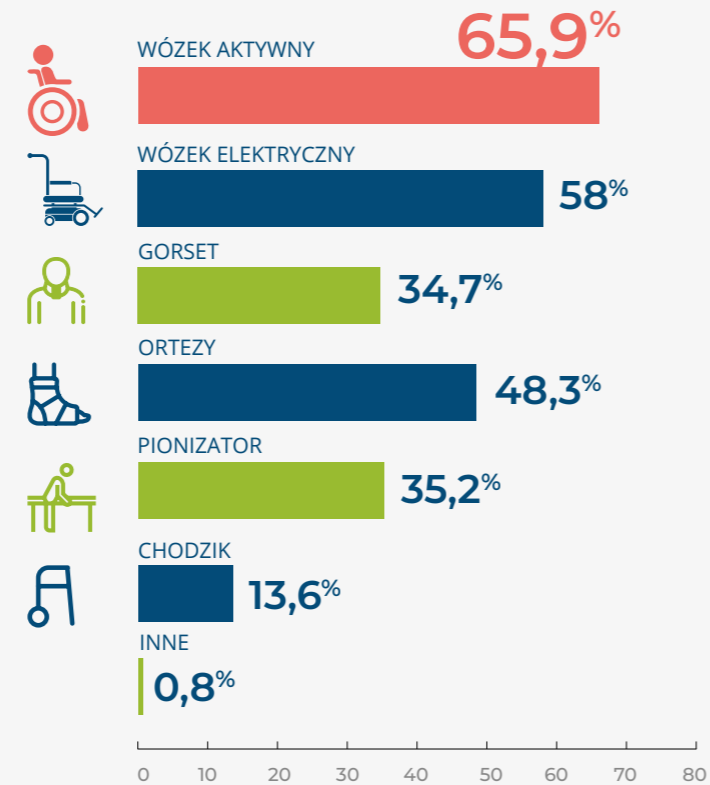
Odpowiedzi na pytanie o stan funkcjonalny chorych na SMA ujawniają, że większość pacjentów potrzebuje wsparcia sprzętowego, a także że respondenci są w niego zaopatrzeni. Daje to pewien obraz, jak powinna wyglądać opieka nad chorym na SMA w Polsce i jakie są największe potrzeby. Prawie 86 proc. posiada zapewniony niezbędny sprzęt, 6 proc. deklaruje brak takiej potrzeby, a tylko 8 proc. społeczności SMA nie jest odpowiednio zaopatrzona. Odpowiadając na pytanie o rodzaj sprzętu, 66 proc. wymienia wózek aktywny, 58 proc. posiada wózek elektryczny, ortezy – prawie 50 proc. Gorset i pionizator posiada po 35 proc. respondentów, nieco mniej (13,5 proc.) korzysta z chodzika. Badani wspominają również o posiadaniu koflatora, postura, specjalistycznego wózka spacerowego, podnośnika, obuwia specjalistycznego, Pragmy, łóżka rehabilitacyjnego i innych (Rycina 4.22. i 4.23.).

Na koniec badania respondenci mieli wymienić dwie kluczowe dla nich potrzeby. Prawie 55 proc. wskazało na zasadność wprowadzenia – co najmniej raz w tygodniu – stałej rehabilitacji medycznej, finansowanej ze środków publicznych. Tyle samo badanych apelowało o dostępność usług asystenta osoby niepełnosprawnej. Co ważne, ponad 46 proc. respondentów podkreślało potrzebę bezpłatnego zaopatrzenia w sprzęt ortopedyczny i środki pomocnicze.

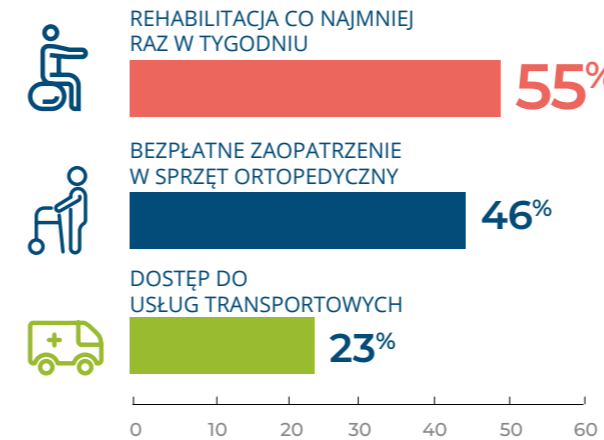
RYCINA 4.22. ZAOPATRZENIE W SPRZĘT ORTOPEDYCZNY I REHABILITACYJNY



RYCINA 4.23. ZAOPATRZENIE W SPRZĘT ORTOPEDYCZNY I REHABILITACYJNY



RYCINA 4.24. KLUCZOWE POTRZEBY



Kolejny ważny punkt to dofinansowanie dostosowywania mieszkań do zmieniających się potrzeb osób z postępującymi schorzeniami nerwowo-mięśniowymi oraz refundacja wyrobów medycznych. 23 proc. chorych na SMA i ich opiekunów jako ważną potrzebę wymieniło dostępność usług transportowych. Pojawiły się również sugestie, takie jak: zapewnienie opieki wytchnieniowej, dofinansowanie turnusów rehabilitacyjnych, refundacja wszystkich dostępnych terapii na SMA.

Wnioski z ankiety na temat zakresu opieki kompleksowej w SMA w Polsce wskazują na ogromną potrzebę wprowadzenia kompleksowej i koordynowanej opieki. Z analizy wyników badania wynika, że sami chorzy muszą zmienić swoje podejście do tej choroby. Ogromna większość z nich nie widzi potrzeby znajdowania się pod stałą opieką wielu specjalistów, mimo że jest to choroba wpływająca na funkcjonowanie różnych układów narządowych.

Jak wynika z ankiet, dostęp do wielu specjalistów jest ograniczony. Pacjenci już leczeni mają większą świadomość i dostęp do wielu specjalistów w ramach programu lekowego, jednak nadal nie jest to zadowalający wynik. Wydaje się, że priorytetem w opiece nad chorym na SMA jest początkowo włączenie do leczenia, a następnie objęcie chorego specjalistyczną opieką fizjoterapeutyczną. W takim schemacie pacjenci upatrują poprawy jakości swojego życia. Niestety, nie zauważają wielu potrzeb, takich jak na przykład opieka oddechowa czy żywieniowa. Cieszy fakt, że chorzy są zaopatrzeni w niezbędny sprzęt, który w większości jest

finansowany ze środków własnych lub zebranych na koncie w ramach zbiórek „1 proc.” Jednak potrzeby te, oprócz dostępu do leczenia i wielospecjalistycznej opieki, nadal są ogromne. Ważne jest, aby je zidentyfikować i próbować zaspokajać w ramach działania systemu opieki zdrowotnej.

SMA to choroba postępująca, leczenie wdrożone na późnym etapie daje efekty, ale chory nie wróci do pełnej sprawności. Ważne zatem, aby w przebiegu choroby pacjent i jego opiekun mogli być częścią społeczeństwa, realizować się zawodowo. Do tego jednak potrzeba narzędzi.

Cały plan opieki nad chorym i dalsze kroki zostaną mu przedstawione w pewnym schemacie.

Zespół ekspertów zajmujących się pacjentem powinien być koordynowany przez lekarza neurologa, neurologa dziecięcego lub zawodowego koordynatora. Tak się dzieje w wielu krajach zachodnich, na przykład w Wielkiej Brytanii, gdzie system działa na rzecz chorego.

Wprowadzenie systemowego „zarządzania” opieką nad chorym na SMA spowoduje, że i chory, i jego opiekun będą mogli realizować swoje cele, jakość życia znacząco się poprawi, a rodzic czy opiekun nie będą musieli zajmować się na własną rękę szukaniem specjalistów i analizowaniem dokumentów medycznych.

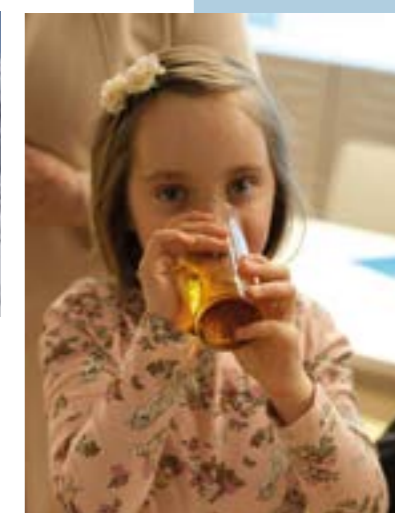
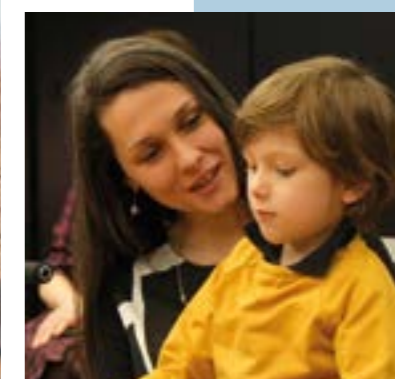
Osoba chora dwa razy w roku udaje się na wcześniej zaplanowaną wizytę do ośrodka referencyjnego, gdzie zostaje przebadana pod kątem problemów zarówno wcześniej rozpoznanych, jak i tych, które mogły się pojawić od czasu poprzedniej wizyty. Po takiej konsultacji informacja od zespołu prowadzącego pacjenta o jego schorzeniu i szczegółach podjętego leczenia trafia zarówno do chorego, jak i do lekarza pierwszego kontaktu. Dzięki temu chory pozostaje pod opieką lekarzy z najbliższego otoczenia, którzy są doskonale zorientowani w problemach zdrowotnych swojego podopiecznego [14]. Właśnie dla tych pacjentów dobrym rozwiązaniem jest opieka koordynowana. W Polsce toczą się zaawansowane prace na rzecz implementacji Planu dla Chorób Rzadkich. Jednym z działań ma być powołanie Ośrodków Ekspertycznych Chorób Rzadkich (OECR), których celem będzie m.in. opracowanie zasad opieki nad pacjentem z chorobą rzadką, w tym przypadku z SMA, a także prowadzenie bieżącej diagnostyki, leczenia i opieki lub nadzór nad taką opieką sprawowaną lokalnie – zależnie od liczebności populacji docelowej, odległości miejsca zamieszkania od powołanych OECR i indywidualnych potrzeb pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że w wielu chorobach rzadkich, w tym w SMA, ośrodki zapewniające bieżącą opiekę koordynowaną we współpracy z lekarzami rodzinnymi powinny być zlokalizowane relatywnie blisko domu pacjenta.

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

Wydaje się, że w przypadku leczenia ortopedycznego uzasadnionym rozwiązaniem jest objęcie opieką chorego przez kilka oddziałów ortopedii, sprawujących już faktyczną opiekę ekspercką nad chorymi z SMA. Niebagatelna w świetle wyników ankiety Fundacji SMA jest także potrzeba dalszej edukacji pacjentów i ich opiekunów, dotycząca znaczenia kompleksowego leczenia, w tym na przykład żywieniowego, dla uzyskania jak najlepszego efektu terapii. Powinno włączyć się do codziennej opieki lekarzy pediatrów i lekarzy rodzinnych – w znacznie większym stopniu niż obecnie.

Ważne jest, by wprowadzenie opieki koordynowanej zostało poprzedzone oszacowaniem dostępnych zasobów ludzkich, staranną analizą ekonomiczną i adekwatną wyceną świadczenia. Przełomowy postęp, który dokonał się w farmakoterapii SMA i dostęp do farmakoterapii w naszym kraju, wprowadzenie powszechnych badań przesiewowych noworodków, dobrze zmapowana populacja pacjentów w pełnym przekroju wiekowym i już funkcjonujące rozwiązania – to fundament dla zbudowania modelowej opieki wielodyscyplinarnej w SMA w Polsce.

Aktualna sytuacja, jeśli chodzi o liczbę ośrodków, wymaga optymalizacji i zwiększenia liczby placówek aktywnych w programie B.102, aby dostosować ją do liczebności populacji zamieszkującej województwo i umożliwić płynne przekazywanie pacjentów z opieki pediatrycznej do dorosłych.



05

KOSZTY OPIEKI NAD
PACJENTAMI Z SMA W POLSCE

PROF. DR HAB. N. MED. MARCIN CZECH
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

PROF. DR HAB. N. MED. ANNA KOSTERA-PRUSZCZYK
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

DOROTA RACZEK
Prezeska Fundacji SMA

5.1. ZNACZENIE ANALIZY KOSZTÓW
W EKONOMICE ZDROWIA

Analiza kosztów i zużycia zasobów jest jednym z podstawowych narzędzi polityki zdrowotnej na poziomie pojedynczych pacjentów, jednostek ochrony zdrowia, takich jak szpitale, aż do poziomu województw i całego kraju. Skuteczne zarządzanie ograniczonymi zasobami finansowymi pozwala na optymalizację ich wykorzystania, a w efekcie zwiększenie efektywności systemu opieki zdrowotnej, co z kolei bezpośrednio przekłada się na poprawę stanu zdrowia populacji.

W ekonomice ochrony zdrowia funkcjonują dwa główne podziały kosztów. W pierwszej kolejności jest to podział oparty na przeznaczeniu funduszy. W tym podejściu koszty klasyfikuje się na medyczne, czyli związane z potrzebami zdrowotnymi pacjenta, oraz inne koszty, określane jako niemedyczne. Drugi podział oparty jest na charakterze kosztu. Wyróżnia się koszty bezpośrednie, czyli związane z zakupem dóbr i usług, oraz koszty pośrednie, czyli powstające w wyniku wystąpienia choroby. Nie jest możliwe powiązanie kosztów pośrednich pacjenta z konkretną transakcją, przepływem środków pomiędzy osobami lub instytucjami. Są to koszty powstające wskutek braku działań generujących wartość dodaną. Innymi słowy – jest to monetarna wartość pracy, która nie zostanie wykonana z powodu występowania

choroby. Koszty pośrednie są ponoszone przez gospodarkę lub otoczenie pacjenta, ale nie przez niego samego.

Przykłady konkretnych rodzajów kosztów przedstawiono w Tabeli 5.1.

Dzięki monitorowaniu kosztów w podziale na odpowiednie kategorie można kontrolować przepływy pieniężne, mając na uwadze zasadność rozsądnego gospodarowania ograniczonymi zasobami finansowymi. Dodatkowo, koszty – a przede wszystkim ich zmienność – mogą być dobrym wskaźnikiem mówiącym także o aspektach klinicznych. Malejące koszty w danym zakresie mogą świadczyć o efektywności klinicznej terapii. Z kolei znaczące wzrosty mogą być także symptomem niekorzystnych zjawisk natury organizacyjnej.

Identyfikacja głównych czynników wpływających na zmienność kosztów umożliwia opracowanie konkretnych inicjatyw nakierowanych na skuteczne wykorzystanie środków finansowych.

Koszty opieki nad pacjentami z SMA były przedmiotem publicznej dyskusji w związku z kosztami zakupu innowacyjnych leków modyfikujących przebieg choroby. Cena oficjalna pojedynczej dawki pierwszego preparatu tej klasy, dopuszczonego na polski rynek, przekracza 341 tysięcy złotych [4]. Przy konieczności

TABELA 5.1. RODZAJE KOSZTÓW UWZGLĘDNIANYCH W EKONOMICE ZDROWIA

Rodzaj kosztów	Medyczne	Niemedyczne
Bezpośrednie	Leki Wyroby medyczne Koszty udzielania ambulatoryjnych świadczeń medycznych Rehabilitacja medyczna Koszty hospitalizacji	Transport Koszty wody, energii Udogodnienia w domu pacjenta Opieka zapewniająca wsparcie pacjenta w codziennych czynnościach
Pośrednie	-	Absenteizm (nieobecność w pracy) i prezenteizm (obniżona produktywność pracownika, pacjenta lub opiekuna) Przedwczesna śmiertelność

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [1-3].

podawania leku w regularnych odstępach czasu nominalny koszt leczenia pojedynczego pacjenta szybko przekroczy milion złotych i będzie dalej rósł.

Należy podkreślić, że Ministerstwo Zdrowia, podejmując decyzję o objęciu produktu leczniczego refundacją, ma możliwość negocjowania z producentem efektywnej ceny leku. W wyniku tych negocjacji rzeczywista cena pojedynczej dawki może być znacząco niższa niż oficjalna cena nominalna. W przypadku nusinersenu, tak jak wielu innych innowacyjnych produktów objętych refundacją, wynik negocjacji pomiędzy płatnikiem a producentem objęty jest klauzulą tajności – faktyczna cena stanowi tajemnicę handlową.

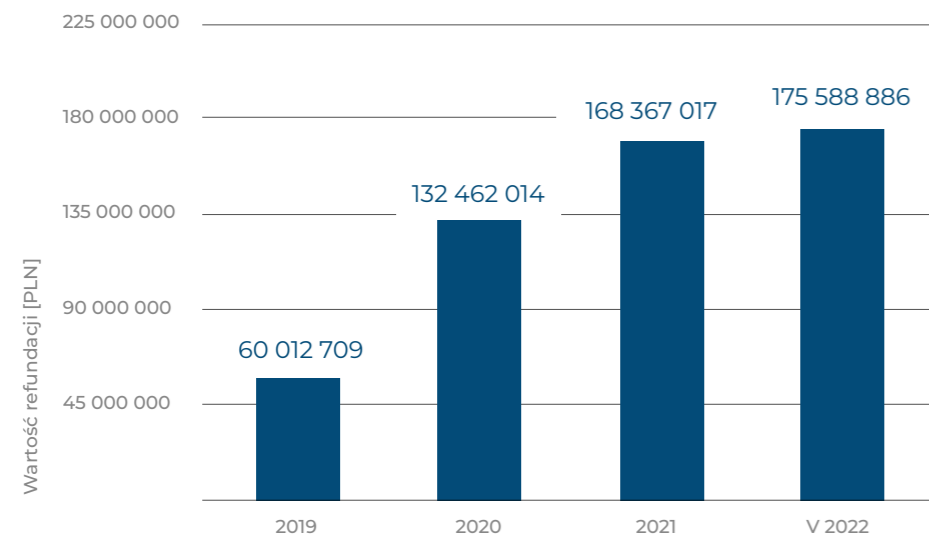
5.2. KOSZTY LECZENIA SMA
W POLSCE OD 2019 ROKU

W celu określenia kosztów leczenia pacjentów z SMA w Polsce po wprowadzeniu programu lekowego pozyskano dane płatnika publicznego o świadczeniach udzielonych pacjentom w ramach programu oraz poza nim. Ze względu na niejawną ustalenia pomiędzy płatnikiem a producentem odnośnie do ceny efektywnej

W przypadku jednostki chorobowej o tak ostrym przebiegu jak SMA sam lek nie jest jedynym nośnikiem kosztów opieki nad pacjentami. Pozostałe bezpośrednie koszty medyczne stanowią istotny składnik całkowitych kosztów.

leku z pogłębionej analizy wyłączono koszty zakupu preparatu leczniczego. Jednak ze względu na kontekst analizy przedstawiono koszty refundacji leku nusinersen, które są raportowane przez płatnika wyłącznie w formie sumarycznego wartościowego zestawienia. Wartość środków przeznaczonych przez fundusz na zakup leku przedstawia Rycina 5.1.

RYCINA 5.1 WARTOŚĆ REFUNDACJI PRODUKTU LECZNICZEGO NUSINERSEN W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.102 W LATACH 2019 – V 2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie komunikatów o refundacji w programach lekowych publikowanych przez NFZ.

Szczegółowej analizie poddano natomiast koszty świadczeń udzielonych pacjentom. W tym celu na podstawie numerów PESEL w bazie NFZ zidentyfikowano pacjentów włączonych do

programu lekowego B.102. W kolejnym kroku pozyskano dane o wartości kosztów refundacji świadczeń udzielonych pacjentowi w podziale na kategorie:



Przedstawione wartości odnoszą się do refundacji świadczeń, leków oraz wyrobów medycznych na rzecz pacjentów, którzy mieli sprawozdane świadczenie podania substancji czynnej w programie lekowym leczenia SMA.

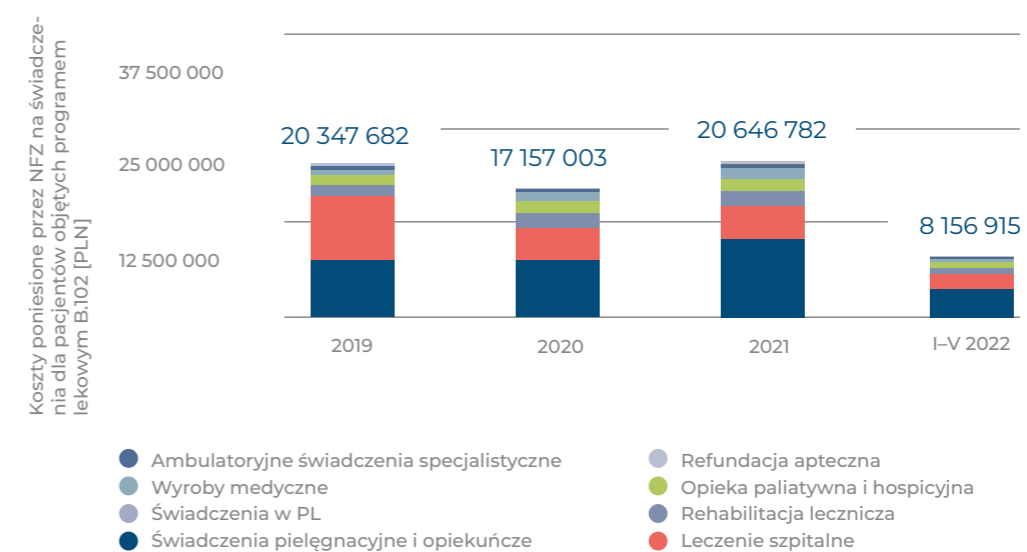
Z kwoty refundacji związanej z refundacją świadczeń w ramach leczenia szpitalnego wyłączono kwotę świadczeń udzielonych w ramach programu lekowego i przedstawiono tę kwotę osobno, a także całkowicie usunięto koszty leku.

Wartość refundacji odnosi się do świadczeń, dla których rozliczona wartość była większa od zera lub świadczenie nie zostało sprawozdane w ramach ryczału podstawowego szpitalnego zabezpieczenia (nie uwzględnia zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ czy szpitalnych oddziałów ratunkowych). Nie uwzględnia również świadczeń udzielonych w ramach lecznictwa uzdrowiskowego. W przypadku świadczeń, sprawozdanych w ramach ryczału systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej, uwzględniono ich wartość na podstawie ceny jednostki sprawozdawczej ryczału systemu zabezpieczenia, obowiązującą w danym okresie rozliczeniowym.

Wartość świadczeń udzielonych pacjentom włączonym do programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” (Rycina 5.2) wyniosła w 2019 roku 20,35 mln zł. W kolejnym roku było to 17,16 mln zł, a w 2021 roku – 20,65 mln zł. W pierwszych 5 miesiącach 2022 roku wydatki wyniosły 8,16 mln zł. Ogólny poziom kosztów charakteryzuje się względną stabilnością. Rok 2020 może być potraktowany jako wyjątek, ze względu na bezprecedensową sytuację związaną z pandemią koronawirusa, która skutkowała ograniczeniami w dostępności do świadczeń ochrony zdrowia. Z drugiej strony należy zwrócić uwagę na fakt objęcia leczeniem rosnącej populacji chorych (Rycina 5.2.), którym można było zaoferować skuteczne leczenie.

W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego główną kategorią kosztów było leczenie szpitalne, które pochłonęło 8,8 mln zł, co stanowiło 43 proc. wydatków. W kolejnych latach udział kosztów związanych z leczeniem szpitalnym spadał, wynosząc odpowiednio 14 proc. w 2020, 21 proc. w 2021 oraz 23 proc. w 2022 roku. Sumarycznie największą kategorią kosztów są świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze, stanowiące odpowiednio 27 proc., 54 proc., 50 proc. i 49 proc. całkowitych kosztów w kolejnych latach. W odróżnieniu od leczenia

RYCINA 5.2. CAŁKOWITE KOSZTY ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH UDZIELONYCH PACJENTOM LECZONYM W PROGRAMIE LEKOWYM B.102 W LATACH 2019–2021



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

szpitalnego, koszty świadczeń pielęgnacyjnych zwiększają się sukcesywnie z roku na rok. Pozostałe kategorie stanowią sumarycznie mniej niż jedną trzecią całkowitych wydatków Funduszu. W maju 2022 roku w programie lekowym B.102 leczonych było 762 pacjentów.

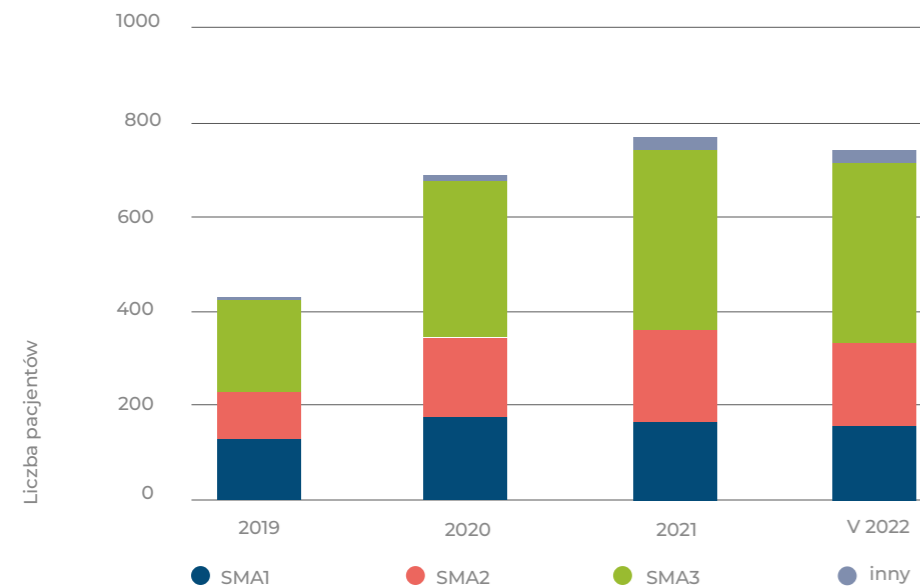
Rycina 5.3. przedstawia populację pacjentów według typów SMA w poszczególnych latach.

We wszystkich latach większość stanowią pacjenci z SMA3. Liczebności populacji pacjentów cierpiących na SMA1 oraz SMA2 są zbliżone

– w połowie 2022 roku wyniosły 164 osoby z SMA1 oraz 185 osób z SMA2. Pomiędzy rokiem 2019 a 2020 obserwowano znaczny przyrost liczby leczonych osób. W kolejnych latach dynamika się zmniejszyła, co może sugerować skuteczność programu przesiewowego i szeroką dostępność leczenia SMA¹.

Spośród wszystkich pacjentów leczonych w programie B.102 mężczyźni stanowili 53 proc. Ponad połowę pacjentów stanowiły osoby poniżej 19. roku życia. Podobna proporcja płci była utrzymana także w tej subpopulacji.

RYCINA 5.3. LICZBA PACJENTÓW LEZONYCH W PROGRAMIE LEKOWYM B.102



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ. Przepisanie pacjentów do podtypów choroby na podstawie danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT).

W 2019 roku w programie doszło do inicjacji terapii u 442 pacjentów. W kolejnych latach było to odpowiednio 280, 134 i 19 osób (należy pamiętać, że dane za 2022 rok obejmują okres od stycznia do maja, więc nie prezentują jeszcze kompletnego obrazu wielkości leczonej populacji). Grupa pacjentów kontynuujących leczenie liczyła w maju 2022 roku 743 osoby i była o 86 osób większa niż przed rokiem. Oznacza to sukcesywny wzrost populacji leczonej,

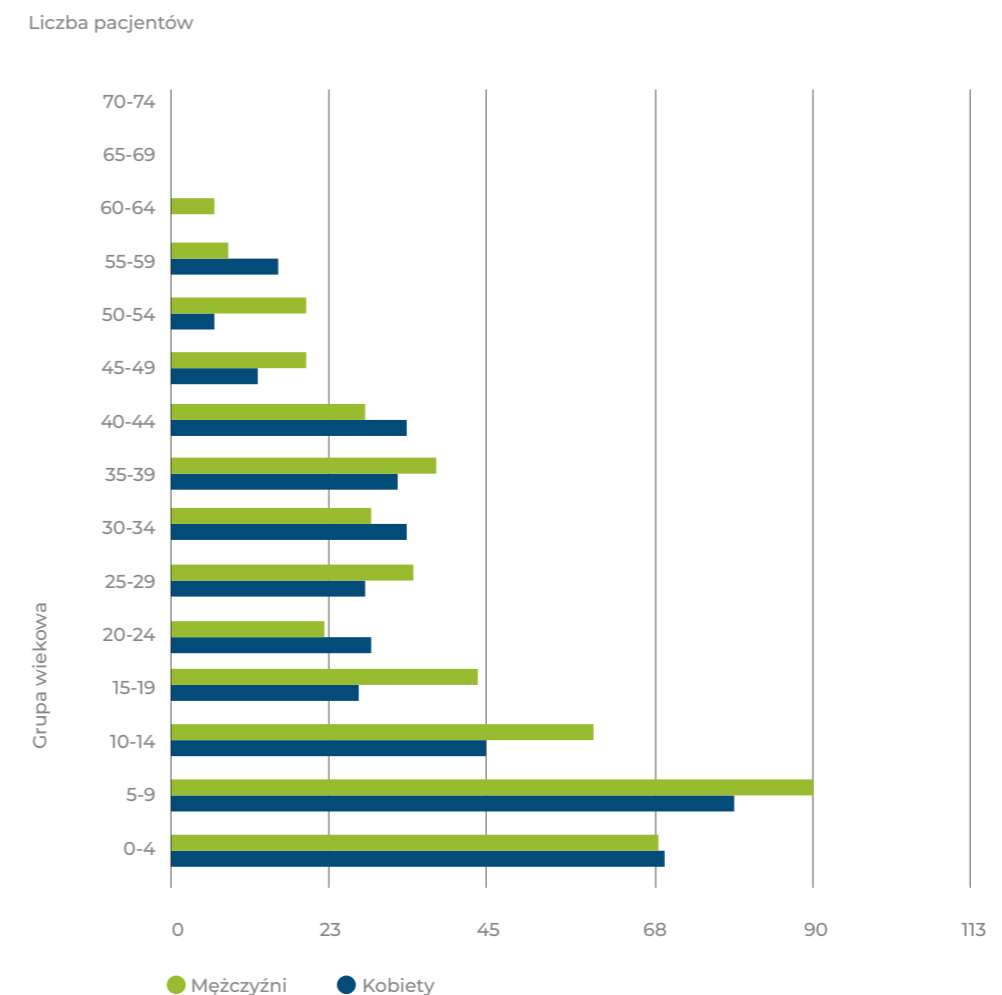
który prawdopodobnie będzie kontynuowany w przyszłości.

Malejąca liczba osób włączanych do programu w kolejnych latach dowodzi skuteczności organizacyjnej systemu w zakresie opieki nad chorymi, uwzględniając działanie programu przesiewowego na terenie całej Polski i sprawne włączanie nowych pacjentów do programu lekowego w pierwszych dwóch latach jego funkcjonowania.

1. Ze względu na ewolucję programu lekowego w 2022 roku (m.in. rozszerzenie o nowe opcje terapeutyczne) analiza długofalowych trendów w liczebności populacji powinna zostać odłożona do czasu, gdy wiedza na temat liczby osób finalnie leczonych w programie będzie dostępna.

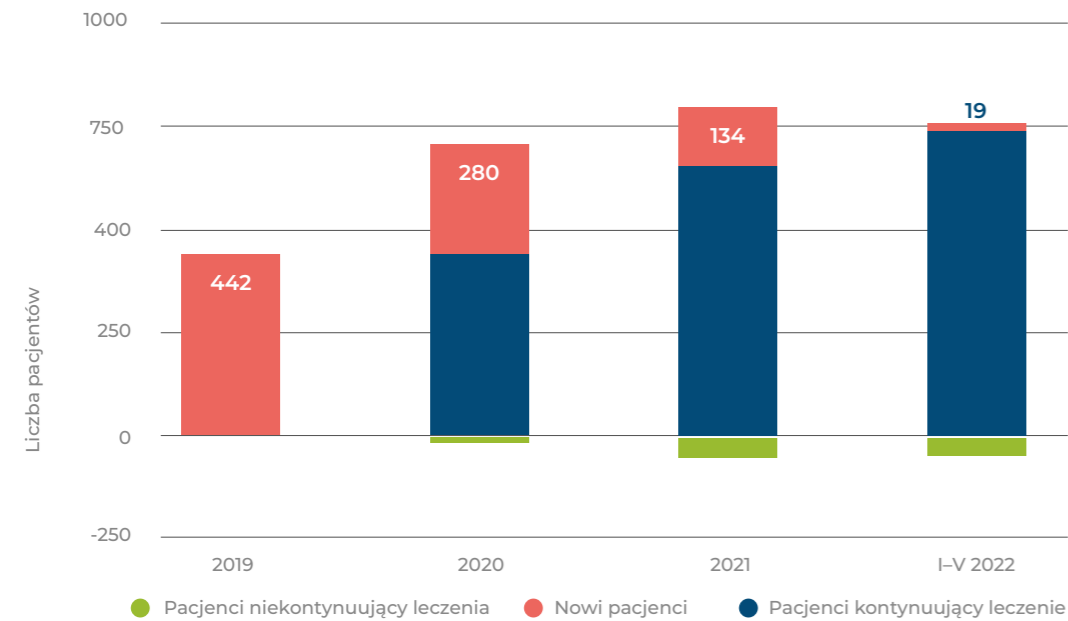
Należy dodatkowo podkreślić, że według danych epidemiologicznych rocznie w Polsce rodzić się będzie około 50 osób z SMA [8]. W przyszłości można zatem spodziewać się stopniowego wzrostu leczonej populacji w stałym tempie, wynikającym z pojawiania się nowych pacjentów i powiększającej się puli pacjentów kontynuujących terapię.

RYCINA 5.4. STRUKTURA WIEKU I PŁCI PACJENTÓW LEZONYCH W PROGRAMIE B.102



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

RYCINA 5.5. ZMIANA LICZEBNOŚCI POPULACJI PACJENTÓW LEZONYCH W PROGRAMIE B.102



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

5.3. KOSZTY W ZALEŻNOŚCI OD TYPU SMA

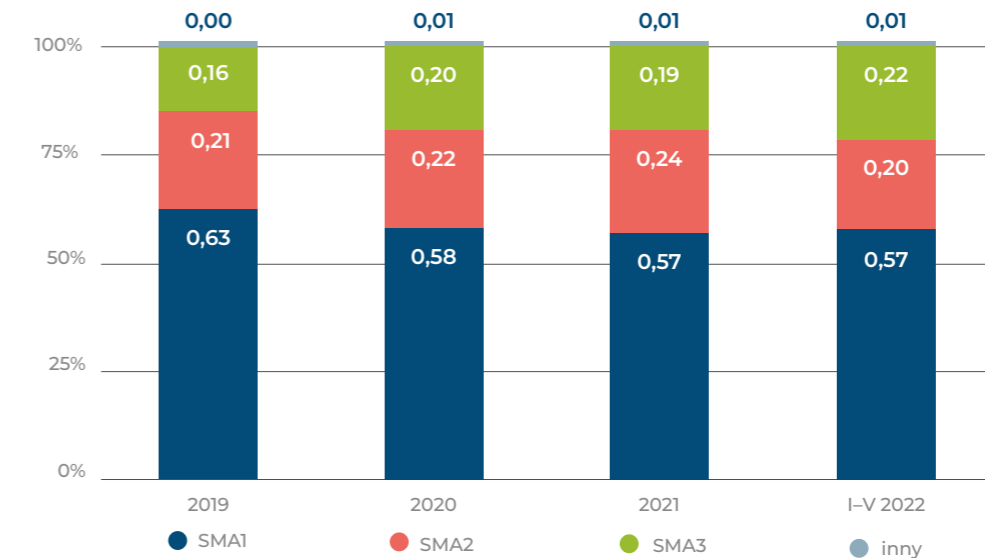
Jak wspomniano w poprzednich rozdziałach, poszczególne typy SMA charakteryzują się różnym przebiegiem oraz różną intensywnością objawów. Typ 1 SMA daje objawy najwcześniej oraz charakteryzuje się najcięższym przebiegiem, podczas gdy typy 3 i 4 mają lżejszy przebieg. Jest to odzwierciedlone także w kosztach opieki nad pacjentami z konkretnym typem choroby. Choć pacjenci z SMA1 stanowią pomiędzy 20-30 proc. leczonej populacji w programie lekowym (w zależności od roku analizy), ich leczenie pochłania prawie 60 proc. całkowitych kosztów. Szczegółowe rozbięcie typów choroby i udziału w całkowitych kosztach przedstawia Rycina 5.6. Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze stanowią niemal 60 proc. kosztów opieki nad pacjentami z SMA1. W przypadku SMA2 jest to 38 proc., a dla SMA3 – nieco ponad 16 proc. Jest to związane z cięższym przebiegiem choroby tych pacjentów, a więc dużo większymi potrzebami w zakresie tego rodzaju świadczeń. Niezależnie od typu choroby, leczenie szpitalne stanowi około jedną czwartą całkowitych kosztów. Dla grupy pacjentów z SMA3 istotną pozycją kosztową są świadczenia związane z uczestnictwem w programie lekowym, a więc koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku. W cięższych postaciach choroby – typ 1 i 2 – pozycja ta ma

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

udział malejący w całości kosztów. Pacjenci z SMA3 relatywnie w większym stopniu korzystają z usług rehabilitacji leczniczej. Szczegółowe rozbięcie udziałów poszczególnych kategorii w całkowitych kosztach opieki nad pacjentami prezentuje Rycina 5.7.

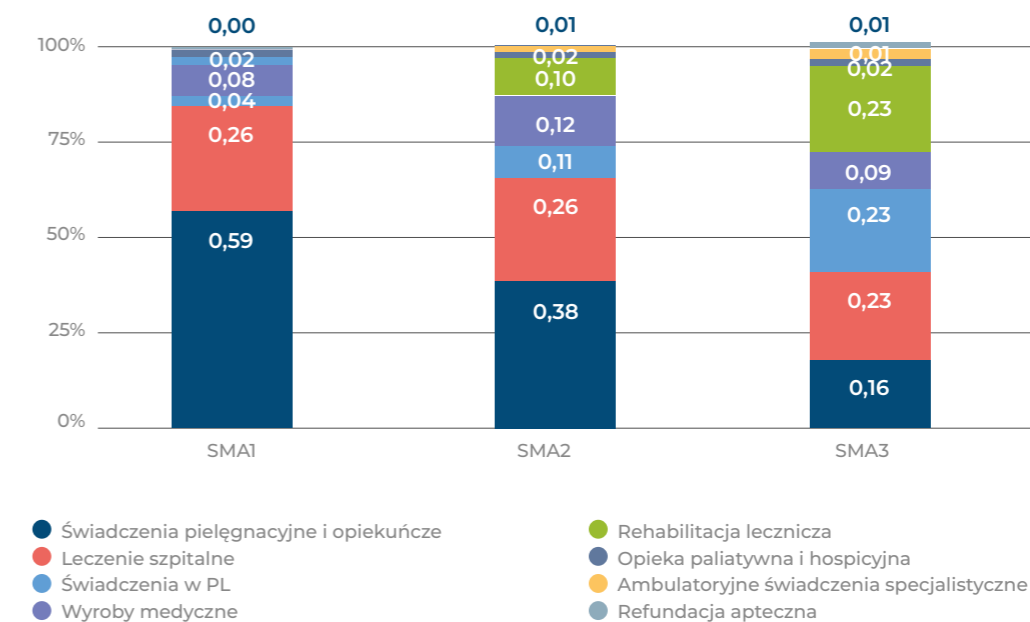
Opieka nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni jest wysoce kosztochłonna. Zasadnym jest więc monitorowanie i analizowanie kosztów w celu utrzymania nad nimi kontroli i wczesnego identyfikowania anomalii (np. nagłych wzrostów).

RYCINA 5.6. PODZIAŁ KOSZTÓW PONIESIONYCH PRZEZ NFZ NA ŚWIADCZENIA DLA PACJENTÓW LEZONYCH W PROGRAMIE LEKOWYM B.102 WEDŁUG TYPÓW SMA



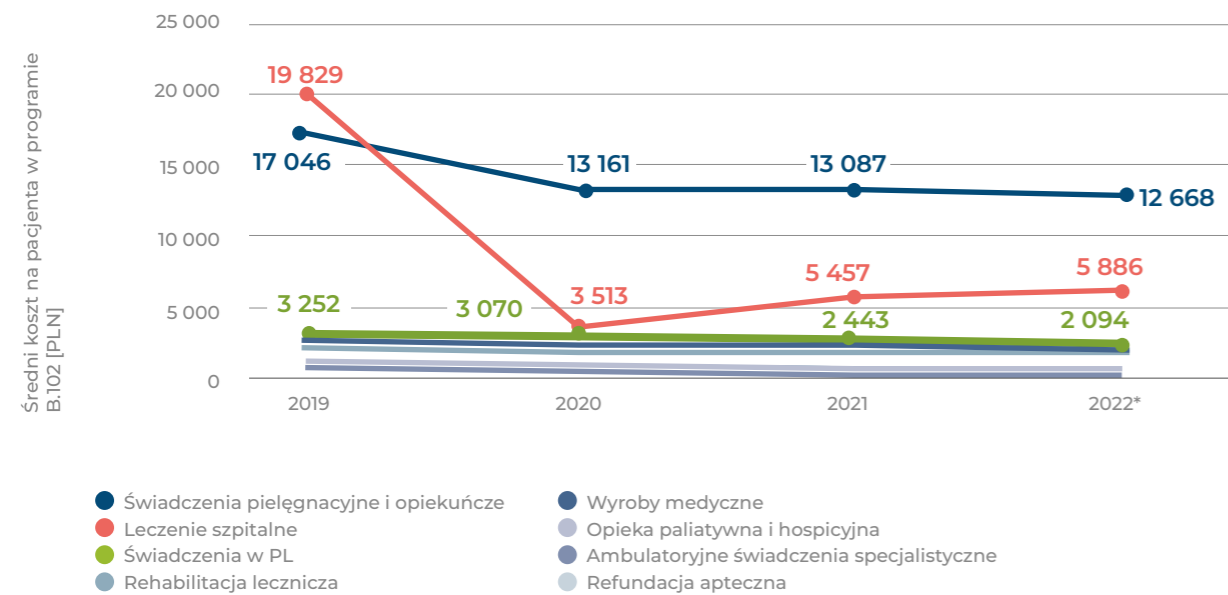
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

RYCINA 5.7. UDZIAŁ POSZCZEGÓLNYCH KATEGORII KOSZTÓW W CAŁOŚCI WYDATKÓW NFZ, W OKRESIE STYCZEŃ 2019–MAJ 2022, W PODZIALE NA TYPY SMA



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

RYCINA 5.8. ŚREDNIE KOSZTY OPIEKI NAD PACJENTEM LE CZONYM W PROGRAMIE B.102, W PODZIALE NA KATEGORIE, W LATACH 2019–2022



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

* Dane za 2022 rok zostały ekstrapolowane dla porównywalności z poprzednimi okresami. Dostępne dane dotyczą okresu od 01.01.2022 do 31.05.2022.

Dodatkową korzyścią z analizy kosztów i związanych z nimi świadczeń jest możliwość oceny skuteczności terapii i stanu populacji pacjentów. Dane dotyczące polskich pacjentów były analizowane przez prof. dr hab. Annę Kosterę-Pruszczyk i wsp. [5], którzy pochyłali się nad epidemiologią i standardami opieki nad pacjentami z SMA przed inicjacją programu lekowego B.102. W tym celu również wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie i rodzaju udzielonych świadczeń. Skuteczność terapii w warunkach polskich była z kolei oceniana przez prof. dr hab. Katarzynę Kotulską-Jóźwiak i wsp. [6], gdzie na podstawie danych pacjentów włączonych do programu porównywano odpowiedź na leczenie. U żadnego pacjenta poddanego leczeniu nie stwierdzono nieskuteczności terapii, a w większości przypadków zaobserwowano istotną poprawę stanu klinicznego, mierzoną za pomocą m.in. kwestionariusza CHOP-INTEND. Sugeruje to, że terapia jest dobrze tolerowana i skuteczna, co podkreśla zasadność wprowadzenia programu.

Analiza kosztów opieki nad wszystkimi pacjentami włączonymi do programu do maja 2022 roku przedstawiona powyżej sugeruje natomiast, że wydatki płatnika na pacjenta są stabilne, ze spadkiem po wprowadzeniu programu lekowego, co wskazuje na wypracowanie pewnych standardów w postępowaniu z pacjentami w skali kraju.

Liczebność grup pacjentów w kolejnych latach, a przede wszystkim liczba nowych inicjacji, która charakteryzuje się dynamiką ściśle malejącą, może sugerować skuteczność programu w identyfikacji pacjentów z SMA – nowe inicjacje to najprawdopodobniej nowo narodzone dzieci, badane w ramach ogólnopolskiego programu przesiewowego. Przyrost populacji leczonej w programie w kolejnych latach będzie wynikał z narodzin dzieci dotkniętych SMA.

W przeprowadzonej w 2022 roku ankiecie [7] wśród chorych na SMA i ich opiekunów zapytano, jak choroba wpływa na ich aktywność zawodową oraz na ich status finansowy. Grupa ankietowana to ponad dwieście osób, opiekunów i chorych na SMA, stanowiących około 19 proc. całej populacji.

Osoby z rdzeniowym zanikiem mięśni, mimo swojej niepełnosprawności ruchowej, są często bardzo wykształconymi osobami, o ponadprzeciętnej inteligencji. Respondentami w większości były osoby o wyższym wykształceniu, które stanowiły prawie 60 proc., natomiast ze średnim wykształceniem – 37 proc.

Na duże zróżnicowanie wskazują preferencje respondentów w zakresie wymiaru pracy zawodowej, na podstawie których wnioskować można o głębokiej potrzebie godzenia ról społecznych i zawodowych oraz uwzględnieniu także dysfunkcji potencjalnie mogących wynikać z choroby. Pracę na pełen etat wskazało nieco ponad 21 proc. respondentów, pół etatu i mniej – prawie 35 proc., nienormowany czas pracy i własną działalność – 38 proc., a nienormowany czas pracy i umowę zlecenie lub umowę o dzieło – 35 proc. Wynika z tego, że brak możliwości podjęcia pracy bardzo ogranicza opiekunów chorych na SMA, a ogromna jest potrzeba możliwości realizacji zawodowych nawet w mniejszym wymiarze (Rycina 5.9).

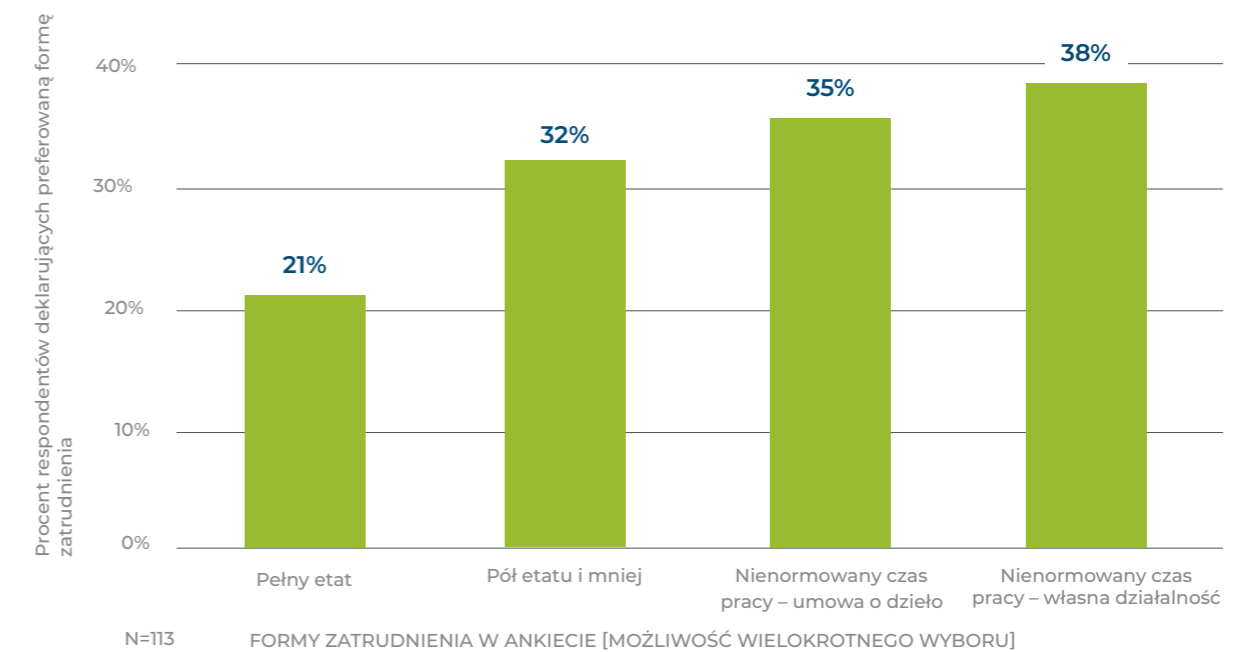
Z drugiej strony, czynni zawodowo chorzy i opiekunowie wykorzystują urlop wypoczynkowy na zdarzenia związane z chorobą (robi tak prawie 60 proc. respondentów). Często jest to połowa przysługujących dni wolnych.

Jeżeli chodzi o wykorzystywanie opieki lub zwolnienia lekarskiego na chorego na SMA, wynosi ono średnio 33 dni w roku.

Zakres czasowy pobytu w szpitalu z powodu choroby w przypadku opiekunów wynosi od 1 do nawet 200 dni, jednakże najczęściej jest to kilkanaście dni w roku.

Koszty społeczne i pośrednie leczenia SMA w Polsce jest trudno oszacować. Niecałe 30 proc. opiekunów pracuje zawodowo, zaskakuje jednak, że aż ponad 60 proc. chorych na SMA jest czynnych zawodowo, a ich wydajność wzrasta wraz z dostępem do leczenia farmakologicznego. Absencja w pracy spowodowana chorobą wynosi 33 dni w ciągu roku, jednak często wykorzystywana jest również na to część urlopu chorych i opiekunów chorych na SMA.

RYCINA 5.9. PREFEROWANA FORMA WYKONYWANEJ PRACY ZAWODOWEJ GRUPY BADANEJ



Źródło: [7].

Chorzy stanowią duże obciążenie systemu zabezpieczenia społecznego. I tak, rentę otrzymuje 35,5 proc., zasiłek pielęgnacyjny – 52 proc., świadczenie pielęgnacyjne otrzymuje 46,5 proc. Ze wsparcia finansowego nie korzysta 13 proc.

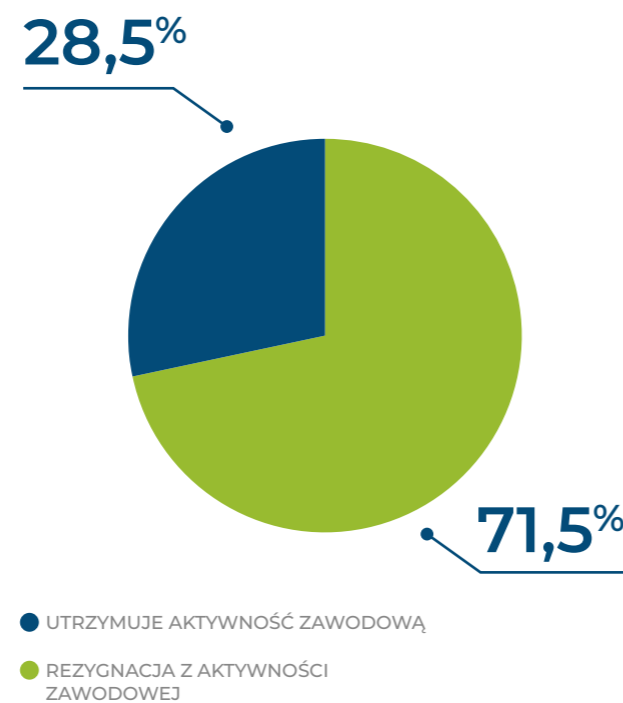
Wśród opiekunów widoczna jest niestety mocna tendencja, aby pozostać z chorym w domu. Ponad 70 proc. z nich rezygnuje z kariery zawodowej. Jest to również spowodowane ograniczeniami prawnymi (Rycina 5.10.). Opiekun pobierający świadczenie pielęgnacyjne nie może podjąć żadnej pracy. Z drugiej strony, patrząc na potrzebę, jaką deklarują chorzy co do zapewnienia im opieki w ciągu dnia, przy typie pierwszym SMA jest to w większości cała doba. Nie jest zaskakujące, że przy braku dostępności asystentów osób niepełnosprawnych, to właśnie rodzic decyduje się na pozostanie w domu.

Wsparcie finansowe państwa dla opiekunów chorych na SMA jest szerokie – tylko 15,4 proc. nie otrzymuje go, a prawie 65 proc. otrzymuje świadczenie pielęgnacyjne, które od 1 stycznia 2022 r. wynosi 2119 zł miesięcznie¹. A zatem, próbując oszacować ten koszt można założyć, że 430 opiekunów otrzymuje co miesiąc świadczenie pielęgnacyjne w kwocie 2119 zł, co daje rocznie prawie 11 mln. Ponadto 56 proc. opiekunów otrzymuje zasiłek pielęgnacyjny, który od 1 listopada 2019 r. wynosi 215,84 zł miesięcznie², co daje w sumie kwotę około 1 mln zł rocznie.

W uzupełnieniu kosztów bezpośrednich medycznych i kosztów pośrednich można dokonać próby szacowania kosztów bezpośrednich niemedycznych. Większość pacjentów i ich rodzin pokrywa koszty związane z noclegiem oraz transportem (Rycina 5.11.), w przypadku tego ostatniego 86 proc. opiekunów i chorych ponosi dodatkowe koszty, 46 proc. respondentów wydaje ponad 3 tys. zł rocznie (Rycina 5.12.). W przypadku noclegów można je oszacować na około 2,5 mln zł, a w przypadku transportu – na około 2 mln zł.

Specjalistyczna kontrola na poziomie centralnym nad tą szczególnie wrażliwą populacją daje szerokie możliwości zarówno po stronie klinicznej, jak i planistycznej. Po stronie klinicznej - to niewątpliwie szybka ścieżka diagnostyki i wdrożenia niezbędnego leczenia. Po stronie planistycznej - to w pierwszej kolejności zabezpieczenie odpowiedniego budżetu oraz dostępu do świadczeń w dogodnym dla pacjentów miejscu i czasie.

RYCINA 5.10. AKTYWNOŚĆ ZAWODOWA OPIEKUNÓW CHORYCH NA SMA



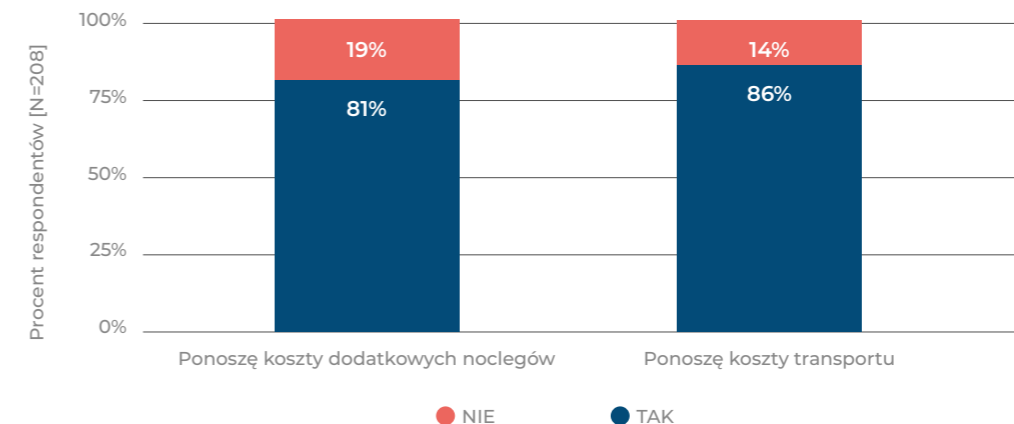
Źródło: [7].

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

1. Świadczenie pielęgnacyjne, <https://www.gov.pl/web/rodzina/wiadczenie-pielegnacyjne>, dostęp 26.06.2022.

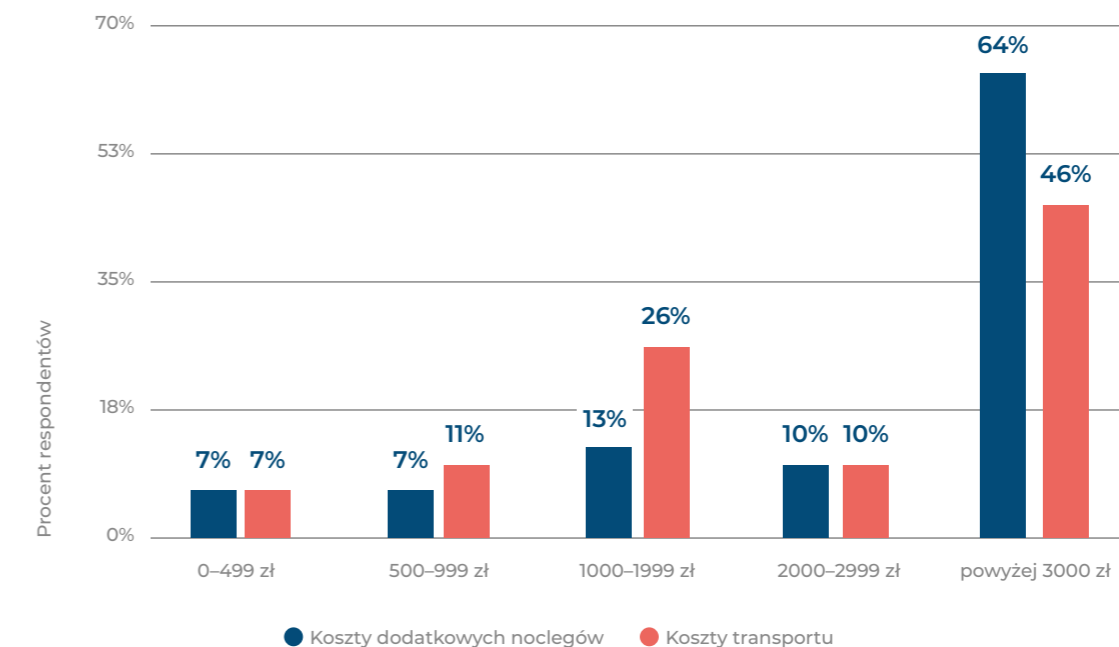
2. Zasiłek pielęgnacyjny, <https://www.gov.pl/web/rodzina/zasilek-pielegnacyjny>, dostęp 26.06.2022.

RYCINA 5.11. UDZIAŁ RESPONDENTÓW PONOSZĄCYCH DODATKOWE BEZPOŚREDNIE KOSZTY NIEMEDYCZNE



Źródło: [7].

RYCINA 5.12. WARTOŚĆ DODATKOWYCH BEZPOŚREDNICH KOSZTÓW NIEMEDYCZNYCH PONOSZONYCH PRZEZ RESPONDENTÓW ROCZNIE



Źródło: [7].

Podziękowanie: Autorzy rozdziału składają podziękowanie za dane źródłowe dotyczące świadczeń finansowanych z Narodowego Funduszu Zdrowia, które zostały przygotowane przez Departament Analiz i Innowacji NFZ, oraz podziękowanie za pomoc przy analizie danych pani Dominice Krupie, doktorantce.



PIŚMIENNICTWO

WSTĘP I ROZDZIAŁ 1. SKUTECZNOŚĆ LECZENIA SMA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.102

1. Vill K, Kölbl H, Schwartz O, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-515. doi:10.3233/JND-190428
2. Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of Spinal Muscular Atrophy in Poland - More Frequent than Predicted? *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):152-157. doi:10.1159/000275492
3. Łusakowska A, Jędrzejowska M, Kamińska A, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2021 16:1. 2021;16(1):1-9. doi:10.1186/S13023-021-01771-Y
4. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020; 10:39-47. doi:10.2147/DNND.S246907
5. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80(1):155-165. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
6. Jędrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(8):930-934. doi:10.1038/EJHG.2008.41
7. Wirth B, Brichta L, Schrank B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006;119(4):422-428. doi:10.1007/S00439-006-0156-7
8. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007;22(8):946-951. doi:10.1177/0883073807305673
9. Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(4):272-278. doi:10.1016/S0960-8966(99)00016-4
10. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):49-51. doi:10.1053/ejpn.1999.0181
11. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82(6):883-891. doi:10.1002/ANA.25101
12. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet J Rare Dis* 2020 15:1. 2020;15(1):1-7. doi:10.1186/S13023-020-01356-1
13. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, et al. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(5):419-430. doi:10.1016/j.nmd.2021.01.012
14. Coratti G, Carmela Pera M, Montes J, et al. Revised upper limb module in type II and III spinal muscular atrophy: 24-month changes. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(1):36-42
15. Pera MC, Coratti G, Bovis F, et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(8):1622-1634
16. Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, et al. Long-term observation of wide spectrum of SMA patients treated with nusinersen. *Prezentowane EAN, Wiedeń 2022*
17. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317-325.



18. Swoboda K, Prior T, Scott C, McNaught T, Wride M, Reyna S, Bromberg M. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol.* 2005;57(5):704-12. doi: 10.1002/ana.20473
19. Rosiak G, Łusakowska A, Milczarek K, Konecki D, Frączek A, Rowiński O, Kostera-Pruszczyk A. Ultra-low radiation dose protocol for CT-guided intrathecal nusinersen injections for patients with spinal muscular atrophy and severe scoliosis. *Neuroradiology* 202;63(4):539-545. doi: 10.1007/s00234-021-02643-9. Epub 2021 Jan 29
20. Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Będzzińska M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;39:103-109. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.001. Epub 2022 Jun 5

ROZDZIAŁ 2. BADANIA PRZESIEWOWE – EFEKTY I WPŁYW NA LECZENIE SMA W POLSCE

1. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V i wsp. [(S)un (M)ay (A)rise on SMA: the hope of a region without spinal muscular atrophy]. *Rev Med Liege.* 2019;74(9):461-464
2. Boemer F, Caberg JH, Beckers P i wsp. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci Rep.* 2021;11(1):19922
3. Calucho M, Bernal S, Alías L i wsp. 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.* 2018;28(3): 208-215
4. Chien YH, Chiang SC, Weng WC i wsp. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr.* 2017;190:124-129.e1
5. Czibere L, Burggraf S, Fleige T i wsp. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(1):23-30
6. Dangoulouff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D; SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):574-582
7. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ i wsp. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficiency and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:842-856
8. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S i wsp. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(5):625-632
9. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT and ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732
10. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P i wsp. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83: 810-817
11. Gailite L, Sterna O, Konika M i wsp. New-Born Screening for Spinal Muscular Atrophy: Results of a Latvian Pilot Study. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(1):15
12. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A i wsp. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-158
13. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP i wsp. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol.* 2018;55:6307-6318
14. Grotto S, Cuisset JM, Marret S i wsp. Type 0 spinal muscular atrophy: further delineation of prenatal and postnatal features in 16 patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3:487-495
15. Hale JE, Darras BT, Swoboda KJ i wsp. Massachusetts' Findings from Statewide Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(2):26
16. Hale K, Ojodu J, Singh S. Landscape of Spinal Muscular Atrophy Newborn Screening in the United States: 2018-2021. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):33

17. <https://www.sma-screening-alliance.org/wp-content/uploads/2021/01/SMA-NBS-Alliance-Flyer.pdf> [sma-screening-alliance.org], dostęp 06.2022
18. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR i wsp. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr.* 2020;227:274-280.e2
19. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020;10:39-47
20. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley i wsp. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med.* 2020;22(3):557-565
21. Kay DM, Stevens CF, Parker A i wsp. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet Med.* 2020;22(8):1296-1302
22. Kernohan KD, McMillan HJ, Yeh E i wsp. Ontario Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: The First Year. *Can J Neurol Sci.* 2021;1-3
23. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N i wsp. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;9;S1090-3798(20)30142-2
24. Kraszewski JN, Kay DK, Stevens CF i wsp. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med.* 2018;20(6):608-613
25. Lee BH, Deng S, Chiriboga CA i wsp. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in New York State: Clinical Outcomes From the First 3 Years. *Neurology.* 2022;10.1212/WNL.0000000000200986
26. Lin Y, Kin CH, Yin X i wsp. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in China Using DNA Mass Spectrometry. *Front Genet.* 2019; 10:1255
27. Łusakowska A, Jędrzejowska M, Kamińska A i wsp. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):150
28. McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E i wsp. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Ontario Testing and Follow-up Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2021;48(4):504-511
29. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F i wsp. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115
30. Ołtarzewski M. Badania przesiewowe noworodków w Polsce, 2018 rok. *Postępy Neonatologii.* 2018;24(2):111-122
31. Servais L, Al-Muhaizea M, Farrar MA i wsp. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *World Muscle Society Virtual Congress* 21-24.09.2021
32. Shih ST, Farrar MA, Wiley V, Chambers G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Dec;92(12):1296-1304
33. Strauss KA i wsp. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with three copies of SMN2. Poster presented at: MDA Virtual Clinical & Scientific Conference, March 13-16.2022
34. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F i wsp. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two SMN2 copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022;28:1381-1389
35. Vill K, Kölbel H, Schwartz O i wsp. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-515
36. Vill K, Schwartz O, Blaschek A i wsp. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):153
37. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO: 1968
38. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ i wsp. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;21:231-261
39. Dz.U. 11.10.2016, poz. 1665, zał. 4

ROZDZIAŁ 3. SATYSFAKcja Z LECZENIA NUSINERSEMEM I POPRAWA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-2133. doi:10.1016/S0140-6736(08)60921-6
2. Messina S. New Directions for SMA Therapy. *J Clin Med*. 2018;7(9):251. Published 2018 Aug 31. doi:10.3390/jcm7090251
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
4. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504
5. Ostrzyżek A. Jakość życia w chorobach przewlekłych. *Probl Hig Epidemiol*. 2008;89(4):467-470
6. WHO: WHOQOL. Measuring Quality of Life. Division of mental health and prevention of substance abuse. 1997
7. Schipper H, et al. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilder B (ed). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials* (2nd ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996; 11-23
8. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology (Williston Park)*. 1990;4(5):29-69
9. Program Lekowy Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni. www.gov.pl, dostęp 06.2022
10. Meyer T, Maier A, Uzelac Z, et al. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen. *Eur J Neurol*. 2021;28(8):2582-2595. doi:10.1111/ene.14902
11. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol*. 2020;267(8):2398-2407. doi:10.1007/s00415-020-09847-8
12. Chen E, Dixon S, Naik R, et al. Early experiences of nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy: Results from a large survey of patients and caregivers. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):311-319. doi:10.1002/mus.27116
13. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, et al. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(5):419-430. doi:10.1016/j.nmd.2021.01.012
14. <https://csm-swd.nfz.gov.pl>, dostęp 06.2022

ROZDZIAŁ 4. KOMPLEKSOWA, KOORDYNOWANA OPIEKA NAD PACJENTEM Z SMA

1. Doroszewski W. *Słownik Języka Polskiego*: Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 1983
2. Stein V. *Opieka koordynowana na świecie. Przykłady mające pomóc usprawnić podstawową opiekę zdrowotną w Polsce*. Wydawca Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa 2016
3. Managed Care Organization - StatPearls - NCBI Bookshelf, nih.gov, dostęp 05.2022
4. Rudawska I. *Zintegrowana Opieka Zdrowotna*, Wolters Kluwer Sp. z o.o. 2014
5. Różalska A, Czech M. Koordynowana opieka w onkologii. *Problemy Zarządzania*. 2017;15, nr 3(69), cz. 1:146-158 . doi:10.7172/1644-9584.69.10
6. Gziut AI. Kompleksowa Opieka Specjalistyczna pacjentów po zawale serca (KOS-zawał) w czasie pandemii COVID-19 - porównanie doświadczeń ośrodków w zależności od ich trybu pracy. *Kardiologia Inwazyjna*. 2021;16(4):141-143
7. Aktualności / Koordynowana opieka nad kobietą w ciąży (KOC) / Dla Świadczeniodawcy / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków, www.nfz.org.pl, dostęp 05.2022
8. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-kompleksowej-opieki-medycznej-dla-chorych-na-otylosc-olbrzymia-leczona-chirurgicznie>, dostęp 05.2022
9. PTKOZ Statut - Polskie Towarzystwo Koordynowanej Ochrony Zdrowia

10. Standardy opieki, <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/standardy-opieki>, dostęp 22.06.2022
11. Koszty społeczne i pośrednie oraz zakres opieki kompleksowej w SMA w Polsce. Praca dyplomowa Doroty Raczek pod kierunkiem Marcina Czecha. Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej. 2022 (publikacja w przygotowaniu)
12. Jędrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A. Rdzeniowy zanik mięśni - nowe terapie, nowe wyzwania, 2017
13. Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E i wsp. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19-21 February 2016. *Neuromuscul Disord* 2017;27: 596-605
14. Opieka nad polskimi pacjentami z SMA, <https://www.termedia.pl/mz/Opieka-nad-polskimi-pacjentami-z-SMA,44763.html>, dostęp 25.06.2022

ROZDZIAŁ 5. KOSZTY OPIEKI NAD PACJENTAMI Z SMA W POLSCE

1. Raport EY: „Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia”, Warszawa 2013, https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/en_pl/topics/eat/pdf/03/ey-raport-metodyka-pomiaru-kosztow-posrednich-1709.pdf, dostęp 15.09.2022
2. Wrona W, Hermanowski T, Jakubczyk M, Golicki D, Czech M, Niewada M, Kolasa K. Koszty utraconej produktywności w analizach farmakoeconomicznych. Badanie opinii w grupie ekspertów. *Przegląd epidemiologiczny*. 2011;65:153-157
3. Jakubczyk M, Wrona W, Macioch T, Golicki D, Niewada M, Hermanowski T. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. *Pol. Med. J.* 2010;28(163):42-5
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>, dostęp 15.09.2022
5. Kostera-Pruszczyk A, Napiórkowski Ł, Szymańska K, Jędrzejczak J, Roszkowski M, Słowiński J, Frączek A, Ryglewicz D, Więckowska B. Spinal muscular atrophy: epidemiology and health burden in children — a Polish national healthcare database perspective before introduction of SMA-specific treatment. In: *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2021;55(5):479-484. VM Media sp. z o. o. VM Group SK. doi: 10.5603/pjnns.a2021.0074
6. Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Tomaszek K, Pierzchlewicz K, Rabczenko D, Przysło Ł, Biedroń A, Czyżyk E, Steinborn B, Pietruszewski J, Boćkowski L, Cichosz D, Dudzińska M, Gadowska E, Młynarczyk E, Jasiński M, Masztalerz A, Kempisty A, Kostera-Pruszczyk A. Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. In: *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022;39:103-109. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.001
7. Koszty społeczne i pośrednie oraz zakres opieki kompleksowej w SMA w Polsce. Praca dyplomowa Doroty Raczek pod kierunkiem Marcina Czecha. Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej. 2022 (publikacja w przygotowaniu)
8. Ratunek dla około 50 dzieci rocznie. Minister zdecydował o badaniach na SMA, <https://www.polsatnews.pl/wiadomosc/2021-02-19/ratunek-dla-okolo-50-dzieci-rocznie-kazdy-noworodek-bedzie-badany-na-sma/>, dostęp 26.08.2022



Rdzeniowy zanik mięśni (SMA)

- Efekty leczenia SMA w Polsce
 - Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów
- RAPORT



ISBN: 978-83-962944-5-6
Modern Healthcare Institute
Warszawa, 2022

Zdjęcia opublikowane w raporcie pochodzą z prywatnych archiwów pacjentów z SMA oraz ich opiekunów. Wyrazili oni zgodę na ich zamieszczenie oraz publikację wizerunku.

Raport zrealizowany na zlecenie
Biogen Poland Sp. z o.o.



Biogen-186323

