



Gdański Uniwersytet Medyczny

Rozprawa doktorska

Ocena kosztów związanych z opieką nad pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q przed i po włączeniu terapii nusinersenem.

Ewa Grędowska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

Wydział Lekarski

Klinika Neurologii Rozwojowej

Katedra Neurologii

Gdańsk 2023

Szanownej Pani Profesor Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej, składam serdeczne podziękowania za to, że zgodziła się być Promotorem mojej pracy, za ogromne wsparcie, poświęcony czas i zaufanie.

Ukłony i podziękowania kieruję w stronę chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, ich rodziców i opiekunów, ich wkład stanowi fundament tej pracy.

Dziękuję również mojemu mężowi Dawidowi za cierpliwość, wyrozumiałość i wiarę w moje możliwości.

SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW | 5 |
| II. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM | 9 |
| III. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM | 10 |
| IV. WPROWADZENIE | 11 |
| 1. Charakterystyka rdzeniowego zaniku mięśni 5q..... | 11 |
| 1.1. Epidemiologia | 12 |
| 1.2. Etiologia i Patogeneza..... | 13 |
| 1.2.1. Rys historyczny..... | 13 |
| 1.2.2. Genetyka | 13 |
| 1.2.3. Inne rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni | 15 |
| 1.3. Objawy kliniczne i klasyfikacja | 17 |
| 1.3.1 Skale ceny..... | 21 |
| 1.4. Historia naturalna | 23 |
| 1.4.1. Przebieg choroby u pacjentów z SMA typu I..... | 23 |
| 1.4.2. Przebieg choroby u pacjentów z SMA typu II i III | 25 |
| 1.5. Diagnostyka..... | 28 |
| 1.6. Standardy opieki | 31 |
| 1.7. Farmakoterapia | 35 |
| 2. Analizy farmakoekonomiczne w programach lekowych..... | 38 |
| 2.1. Rodzaje kosztów i analiz farmakoekonomicznych..... | 39 |
| 2.1.1. Podział kosztów | 39 |
| 2.1.2. Rodzaje analiz farmakoekonomicznych | 40 |
| 2.2. Prace z zakresu farmakoekonomiki w SMA | 41 |
| V. CEL PRACY | 42 |
| 1. Wycena świadczeń opieki zdrowotnej w programie lekowym B.102 | 42 |
| VI. METODY | 43 |
| VII. WYNIKI | 44 |
| 1. Podsumowanie kosztów na podstawie wycen procedur UCK..... | 44 |
| 1.1. Rodzaje świadczeń i analizowane procedury medyczne..... | 44 |

| | |
|--|------------|
| 1.2. Wyniki średnich kosztów przed i po włączeniu do programu lekowego | 46 |
| 2. Wyniki badania ankietowego..... | 54 |
| VIII. DYSKUSJA | 75 |
| IX. WNIOSKI | 85 |
| X. PIŚMIENNICTWO..... | 88 |
| XI. SPIS TABEL I RYCIN | 99 |
| ZAŁĄCZNIK 1 – BADANIE ANKIETOWE | 102 |

I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

| | |
|-------------|--|
| AAV-9 | <i>ang. adeno-associated virus serotype 9; adenowirus 9</i> |
| AFO | <i>ang. ankle-foot orthosis; orteza stopy, stawu skokowego i podudzia</i> |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AR | <i>ang. androgen receptor; receptor androgenowy</i> |
| ASO | <i>ang. antisense oligonucleotide; oligonukleotyd antysensowny</i> |
| BMI | <i>ang. body-mas index; wskaźnik masy ciała</i> |
| CBA | <i>ang. cost-benefit analysis; analiza wydajności kosztów</i> |
| CCA | <i>ang. cost-consequence analysis; analiza konsekwencji kosztów</i> |
| CEA | <i>ang. cost-efficacy analysis; analiza efektywności kosztów</i> |
| CHOP-INTEND | <i>ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; Skala do oceny sprawności nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez Szpital Dziecięcy w Filadelfii</i> |
| CK | <i>ang. creatine kinase; kinaza kreatynowa</i> |
| CMA | <i>ang. cost-minimalisation analysis; analiza minimalizacji kosztów</i> |
| CMAP | <i>ang. compound muscle action potential; złożony potencjał czynnościowy z mięśnia</i> |
| CPI | <i>ang. customer price index; wskaźnik zmiany cen towarów i usług konsumpcyjnych</i> |
| COVID-19 | <i>ang. coronavirus disease-19; koronawirus-19</i> |
| DAFO | <i>ang. dynamic ankle-foot orthosis; dynamiczna orteza stopy, stawu skokowego i podudzia</i> |
| DNA | <i>ang. deoxyribonucleic acid; kwas deoksyrybonukleinowy</i> |
| DRG | <i>ang. dorsal-root ganglion; neurony zwojowe korzeni grzbietowych</i> |
| EBM | <i>ang. evidence based medicine; medycyna oparta na faktach</i> |

| | |
|---------------|---|
| EMG | <i>ang. electromyography</i> ; elektromiografia |
| ENG | <i>ang. electroneurography</i> ; elektroneurografia |
| ESE2 | <i>ang. exonic splicing enhancer 2</i> ; egzonowy wzmacniacz splicingu 2 |
| EXOSC (3,8,9) | <i>ang. exosome complex (3,8,9)</i> ; podjednostki egzosomów (3,8,9) |
| FSTA | <i>ang. fast skeletal troponin activator</i> ; szybki aktywator mięśni szkieletowych |
| GMFM | <i>ang. Gross Motor Function Measure</i> ; Skala Funkcjonalna Motoryki Dużej |
| GRAFO | <i>ang. ground reaction food orthosis</i> ; orteza reagująca z podłożem stopy, stawu skokowego i podudzia |
| HINE | <i>ang. Hammersmith Infant Neurological Examination</i> ; Skala Hammersmith Badania Neurologicznego Niemowląt |
| HFMSSE | <i>ang. Hammersmith Functional Motor Scale—Expanded</i> ; Skala Sprawności Motorycznej Hammersmith - Rozszerzona |
| HKAFO | <i>ang. hip knee ankle foot orthosis</i> ; orteza stabilizująca biodro, staw kolanowy, staw skokowy i stopę |
| HYE | <i>ang. high-life equivalent</i> ; lata życia przeżyte w pełnym zdrowiu |
| ICD10 | <i>ang. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Wersja 10 |
| ICER | <i>ang. incremental cost-effectiveness ratio</i> ; współczynnik efektywności kosztów |
| IGHMBP2 | <i>ang. human immunoglobulin μ-binding protein 2</i> ; białko wiążące μ immunoglobuliny ludzkiej 2 |
| ISS-N1 | <i>ang. intronic splicing silencer N1 (ISS-N1)</i> ; intronowy wyciszacz splicingu |
| IV | <i>ang. invasive ventilation</i> ; wentylacja inwazyjna |

| | |
|---------|--|
| mRNA | <i>ang. messenger ribonucleic acid</i> ; matrycowy kwas rybonukleinowy |
| MFM-32 | <i>ang. Motor Function Measure-32</i> ; Skala Sprawności Motorycznej-32 |
| MLPA | <i>ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> ; zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NBAS | <i>ang. Neonatal Behavioural Assessment Scale</i> ; Skala Oceny Zachowania Noworodka |
| NBP | Narodowy Bank Polski |
| NCV | <i>ang. nerve conduction velocity</i> ; prędkość przekazywania impulsów nerwowych |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NIV | <i>ang. non-invasive ventilation</i> ; wentylacja nieinwazyjna |
| NMD | <i>ang. neuromuscular disorders</i> ; zaburzenia nerwowo-mięśniowe |
| OUN | ośrodkowy układ nerwowy |
| PCH1 | <i>ang. pontocerebellar hypoplasia type 1</i> ; rdzeniowy zanik mięśni z zanikiem mostowo-mózdkowym |
| PCR-HRM | <i>ang. Polymerase Chain Reaction- High Resolution Melting</i> ; test przesiewowy denaturacji DNA z wysoką rozdzielczością topnienia matrycy |
| PEG | <i>ang. percutaneous endoscopic gastrostomy</i> ; przezskórna endoskopowa gastrostomia |
| PLS3 | <i>ang. plastin 3 gene</i> ; gen plastyny 3 |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |
| pNF-H | <i>ang. phosphorylated neurofilament heavy chain</i> ; łańcuchy ciężkie neurofilamentów |
| QALY | <i>ang. Quality Adjusted Life Years</i> ; lata życia skorygowane o jakość |

| | |
|------------|--|
| qPCR | <i>ang. quantitative Polymerase Chain Reaction</i> ; ilościowy test łańcuchowej reakcji polimerazy |
| RULM | <i>ang. Revised Upper Limb Module</i> ; Poprawiony Moduł Oceny Kończyny Górnej |
| SARS-COV-2 | <i>ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> ; koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2 |
| SBMA | <i>ang. spinal and bulbar muscular atrophy</i> ; rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni |
| SMA 5q | <i>ang. spinal muscular atrophy chromosome 5</i> ; rdzeniowy zanik mięśni związany z chromosomem 5 |
| SMARD1 | <i>ang. spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1</i> ; przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni 1 |
| SMA2 | <i>ang. X-linked infantile spinal muscular atrophy</i> ; rdzeniowy zanik mięśni z artrogrypozą i wrodzonymi złamaniami kości |
| SMN | <i>ang. survival motor neuron</i> ; białko/gen przeżycia neuronów ruchowych |
| snRNP | <i>ang. small nuclear ribonucleoprotein particles</i> ; spliceosomalna mała jądrowa rybonukleoproteina |
| TIMPSI | <i>ang. Test of Infant Motor Performance Screening Items</i> ; Test Elementów Zdolności Motorycznych Niemowląt |
| UBA1 | <i>ang. Ubiquitin like modifier-activating enzyme 1</i> ; enzym aktywujący ubikwitynę E1 |
| UCK | Uniwersyteckie Centrum Kliniczne |
| UE | Unia Europejska |
| VEPTR | <i>ang. Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib</i> ; Pionowe Rozsuwalne Żebro Tytanowe |
| WES | <i>ang. whole exome sequencing</i> ; sekwencjonowanie całego egzomu |
| WGS | <i>ang. whole genome sequencing</i> ; sekwencjonowanie całego genomu |

II. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie: Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym wpływającym na alternatywny splicing genu SMN2, który wpływa na produkcję pełnowartościowego białka przeżycia neuronów ruchowych. W roku 2016 lek został zarejestrowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q w Stanach Zjednoczonych a w roku 2017 na obszarze Unii Europejskiej. W Polsce refundacja nusinersenu weszła w życie od 1. Stycznia 2019 roku zapewniając pacjentom z SMA szeroki dostęp do leczenia, z możliwością włączenia pacjentów przedobjawowych i każdego typu SMA niezależnie od wieku i stanu funkcjonalnego. Leczenie pacjentów z SMA jest ujęte w programie lekowym B.102 Ministerstwa Zdrowia opublikowanym w Obwieszczeniu Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 stycznia 2019r. i zapewnia pacjentom, w ramach tego programu, dostęp do wielodyscyplinarnego zespołu opieki, włączając wiodącego neurologa lub neurologa dziecięcego i wspierających specjalności ortopedów, anestezjologów, fizjoterapeutów, gastroenterologów/dietetyków. Koszty programu lekowego zakładają pokrycie kosztów samego leku jak również konsultacji i badań w ramach przyjętego programu B.102.

Cel pracy: Celem pracy jest porównanie kosztów opieki pacjenta z SMA przed i po rozpoczęciu leczenia nusinersenem, na podstawie dostępnych wycen procedur przyjętych przez Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, jak również na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród rodziców/opiekunów pacjentów.

Materiały i metody: W pracy zebrane i przeanalizowane były istniejące w formie opublikowanej i nieopublikowanej raporty dotyczące opieki nad pacjentem z SMA pod kątem rodzajów stosowanych procedur i ich częstości, razem z uwzględnieniem kosztów odnotowanych na podstawie procedur przyjętych dla grupy pacjentów leczonych w Klinice Neurologii Rozwojowej GUMed. Ocena została dokonana retrospektywnie.

Wnioski: Wprowadzenie farmakoterapii w SMA pomimo zwiększenia, w niektórych obszarach opieki wydatków, wpłynęło pozytywnie na wzrost świadomości choroby, poprawę dostępu do specjalistów i opieki interdyscyplinarnej, jak również na niezwykle istotne i przełomowe wprowadzenie powszechnego przesiewu noworodkowego w SMA.

Słowa kluczowe: Koszty pośrednie (opieka rodzica/opiekuna, fizjoterapia, absencja rodzica w pracy, koszty pośrednie).

III. STRESZCZENIE W JEZYKU ANGIELSKIM

Assessment of costs related to the care of a patient with 5q spinal muscular atrophy before and after initiation of nusinersen therapy.

Introduction: Nusinersen is an antisense oligonucleotide that targets the alternative splicing of the SMN2 gene, which impacts the production of a complete motoneuron survival protein (SMN). In 2016, the drug was registered for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) 5q in the United States, and in 2017 in the European Union. In Poland, nusinersen reimbursement became effective on January 1, 2019, providing patients with SMA with wide access to treatment, with the possibility to include pre-symptomatic patients and all types of SMA, regardless of age and functional status. The treatment of patients with SMA is warranted by the drug program B.102 of the Ministry of Health published in the Announcement of the National Health Fund dated January 1, 2019. Within this program patients have warranted access to a multidisciplinary care, including a leading neurologist or pediatric neurologist and supporting specialties of orthopedists, anesthesiologists, physiotherapists, gastroenterologists/dieticians. The budget of the drug program covers the costs of the drug itself as well as consultations and tests under the adopted program B.102.

Aim of the study: The aim of the study is to compare the cost of care for a patient with SMA before and after starting treatment with nusinersen, based on the available evaluations of procedures adopted by the University Clinical Center in Gdańsk and questionnaires filled by patients or their parents.

Materials and methods: Published and unpublished reports on the care of patients with SMA were collected and analyzed in terms of the types of procedures used and their frequency, including the costs recorded on the basis of procedures adopted for a group of patients treated at the Department of Developmental Neurology of the Medical University of Gdańsk. The assessment was made retrospectively.

Conclusions: The introduction of pharmacotherapy in the SMA, despite increased expenditure in some areas of care, had a positive impact on the increase in awareness of the disease, improved access to specialists and interdisciplinary care, as well as the extremely important and groundbreaking introduction of national newborn screening in SMA.

Key words: Indirect costs (parent/guardian care, physiotherapy, parent's absence from work, indirect costs).

IV. WPROWADZENIE

1. Charakterystyka rdzeniowego zaniku mięśni 5q

Rdzeniowy zanik mięśni 5q (ang. spinal muscular atrophy, SMA) to rzadka, genetycznie uwarunkowana choroba nerwowo-mięśniowa, o podłożu autosomalnym recesywnym. Charakteryzuje ją zróżnicowany przebieg, w zależności od czasu wystąpienia pierwszych objawów i najwyższej zdolności ruchowej, czy też kamienia milowego osiągniętego przez pacjenta [1]. Choroba dotyka zarówno dzieci jak i dorosłych, aczkolwiek, to w grupie pediatrycznej, jej przebieg jest zwykle najcięższy. W zależności od tego, czy objawy wystąpią u noworodka, kilkuletniego dziecka czy dorosłego, na podstawie dostępnej historii naturalnej można prognozować, jakie funkcje osiągnie pacjent i jaka będzie jego oczekiwana długość życia [2]. Wystąpienie choroby w pierwszych tygodniach lub miesiącach cechuje bardzo wysoka śmiertelność i niekorzystna prognoza w zakresie osiągnięcia jakichkolwiek funkcji ruchowych. Im starszy jest pacjent, u którego wystąpią pierwsze objawy, tym przebieg choroby postępuje wolniej [3].

U pacjentów z SMA dochodzi do obumierania neuronów ruchowych i atrofii mięśni, w tym mięśni oddechowych w wyniku niewystarczającej produkcji białka przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron, SMN) [4]. Za produkcję pełnowartościowego białka SMN odpowiedzialny jest gen SMN1 znajdujący się na chromosomie 5. Delecja obu kopii genu SMN1 lub punktowa mutacja uniemożliwiająca jego działanie jest przyczyną warunkującą wystąpienie choroby [5].

Spektrum objawów obserwowanych u pacjentów obejmuje zanik mięśni, proksymalne i symetryczne osłabienie mięśni, przykurcze, deformacje kręgosłupa, zaburzenia funkcji opuszkowych, zaburzenia oddychania [6, 7]. Choroba wydaje się nie mieć wpływu na funkcje poznawcze [8, 9]. SMA z racji swojego szerokiego wachlarza objawów jest chorobą, która wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Niezwykle istotne dla spowolnienia progresji choroby są: intensywne fizjoterapia, wczesne wdrożenie wsparcia wentylacji w formie wentylacji nieinwazyjnej, opieka gastroenterologiczna i dietetyczna w zakresie odpowiedniego żywienia pacjenta, często przy zastosowaniu żywienia przez sondę nosowo-żołądkową lub nosowo-jelitową lub przez przezierną endoskopową gastrostomię (ang. percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG) [10].

1.1. Epidemiologia

Rdzeniowy zanik mięśni to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Dane ogólnoswiatowe wskazują na nosicielstwo SMA w przedziale 1/35 do 1/50 w populacji [11, 12]. Szacuje się, że w Polsce nosicielem mutacji predysponującej do przekazania SMA potomstwu jest, co 35 osoba [13]. Zachorowalność (ang. prevalence) na SMA szacuje się na poziomie 1-2 osób na 100 000 populacji [14]. Wyniki te wskazują, że SMA pozostaje w kręgu chorób rzadkich, dotykając mniej niż 5 osób na 10 000 osób w populacji, według definicji przyjętej przez Komisję Europejską [15]. Zgodnie z przyjętymi kategoriami, może nawet być klasyfikowana, w poszczególnych krajach, jako choroba ultra-rzadka z zachorowalnością na poziomie nie wyższym niż wskazuje na to definicja 1:50 000 osób w populacji [16, 17]. Zapadalność (ang. incidence), czyli liczba nowych zachorowań w danym roku, odnotowana w latach 2011-2015 zebrana z raportów ze 122 laboratoriów genetycznych z 27 krajów europejskich była na poziomie 11.9 na 100 000 [zakres 6.3–26.7 na 100.000, (1:3900–16.000)] żywych urodzeń [18].

W Polsce, w zależności od rocznika zbieranych danych, zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni odnotowano na poziomie 10,3–13,5 przypadków na 100 000 żywych urodzeń odpowiednio w 2010 lub w 2015 roku. Na podstawie powyższych danych można oszacować, że w Polsce żyje około 1000 pacjentów z SMA a co roku urodzi się średnio około 50 noworodków z tą chorobą [18-20].

W 2016 roku w Stanach Zjednoczonych a później w 2017 roku w Unii Europejskiej zarejestrowano, pierwszy lek, nusinersen (Spinraza) do stosowania w rdzeniowym zaniku mięśni 5q [21]. Z uwagi, na to, że szacowane wyniki zachorowalności opierały się na latach, w których nie było dostępu do żadnej skutecznej farmakoterapii jedynie do zalecanych standardów opieki wielospecjalistycznej, możemy przypuszczać, na podstawie dostępnych danych, że śmiertelność pacjentów z SMA będzie malała, a co za tym idzie, szacowana zachorowalność ulegnie zmianie. Wpływ na tę zmianę, w przypadku Polski, będzie również miało wprowadzenie rdzeniowego zaniku mięśni do obowiązkowego, ogólnopolskiego panelu badań przesiewowych noworodków od 2021 roku. Zmianie nie ulegnie zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni [22-24].

1.2. Etiologia i Patogeneza

1.2.1. Rys historyczny

W 1891 roku austriacki neurolog Guido Werdnig po raz pierwszy opisał kliniczne objawy rdzeniowego zaniku mięśni u dwóch niemowląt. Opisywane przypadki prezentowały najbardziej zaawansowany typ choroby o wczesnym początku, ze skrajną hipotonią, brakiem jakichkolwiek funkcji motorycznych, w późniejszych latach sklasyfikowany, jako typ 1. Zaledwie dwa lata później, w latach 1893 – 1900, niezależnie od diagnozy Werdniga, siedem nowych przypadków z ciężką postacią SMA zostało opisanych przez niemieckiego neurologa Johana Hoffmana. Najcięższy typ choroby z najgorszym rokowaniem przeżycia, typ 1, został nazwany na cześć jego odkrywców chorobą Werdniga-Hoffmana [25]. Minęło ponad sześć dekad zanim kolejne diagnozy o zbliżonej charakterystyce, ale mniejszym zaawansowaniu choroby zostały opisane.

Rok 1956 przyniósł doniesienia o łagodniejszej od choroby Werdniga-Hoffmana postaci SMA, w której pacjenci zachowywali zdolność stania i chodzenia, z oczekiwaną długością przeżycia znacznie lepszą niż we wczesnej postaci SMA. Pierwsze opisy łagodniejszych postaci, typu 3 SMA, zostały szczegółowo opisane, podobnie jak poprzednio, niezależnie od siebie, przez dwóch naukowców, Szwedów Erika Kugelberga i Lisę Welander. Typ 3 SMA jest również znany, jako choroba Kugelberga-Welander [26].

Objawy pośrednie SMA, pomiędzy najcięższą postacią wczesną a typem 3 SMA zdiagnozował w latach 60. XX wieku angielski neurolog Victor Dubowitz, opisując 12 pacjentów z powoli postępującą formą SMA, początkiem w wieku dziecięcym, przed 18 miesiącem życia i przeżyciem do lat dojrzewania. Dzisiaj ten typ choroby jest znany, jako typ 2 SMA i zdecydowanie rzadziej opisywany, jako choroba Dubowitza [27].

1.2.2. Genetyka

Rdzeniowy zanik mięśni 5q to choroba genetyczna dziedziczona autosomalnie recesywnie, z grupy chorób nerwowo-mięśniowych. W klasyfikacji ICD-10 oznaczona, jako G.12, choroba dolnego neuronu-ruchowego. Główną przyczyną SMA 5q jest delecja lub mutacja punktowa w obu kopiach genu SMN 1, odpowiedzialnego za pełnowartościową produkcję białka przeżycia neuronów ruchowych [28-30]. Homozygotyczna delecja genu SMN1 jest odpowiedzialna za wystąpienie choroby u około 95% pacjentów z SMA. Pozostali pacjenci, u których obie kopie genu SMN1 są zachowane posiadają mutacje punktowe w kopiach genu SMN1 lub są złożonymi heterozygotami [31]. W bardzo rzadkich przypadkach, u

około 2% pacjentów do rozwoju SMA może również dojść *de novo*. Rodzice nie są w tym przypadku nosicielami choroby [32, 33]. Gen SMN 1 jest zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 5. Dokładne locus genu SMN1 to 5q 11.2-13.13. Na tym samym ramieniu chromosomu 5, centromerowo, zlokalizowany jest również bliźniaczy gen dla SMN1, gen SMN2 [34, 35]. Pomiędzy dwoma bliźniaczymi genami jest drobna, ale znacząca w skutkach różnica w ich budowie. Gen SMN2, zlokalizowany w regionie 5q13 zbudowany jest z 9 egzonów i 8 intronów, podobnie jak gen SMN1. Liczba kopii genu SMN2 jest różna w populacji. Około 5-10% osób nie posiada żadnej kopii genu SMN2, u pozostałych liczba kopii może dochodzić nawet do sześciu. O ile u osób zdrowych gen SMN2 nie odgrywa żadnej roli, o tyle u chorych z SMA, jest on niezwykle istotny. Brak przynajmniej jednej kopii genu SMN2 dla pacjentów z SMA jest cechą letalną [29, 36, 37]. Liczba kopii genu SMN2 jest uznawana za najważniejszy czynnik wpływający na fenotyp choroby. Trzeba brać pod uwagę różnice osobnicze, ale zwykle im więcej kopii genu SMN2 posiada pacjent z SMA tym fenotyp choroby będzie łagodniejszy [38, 39]. Gen SMN2 różni się od genu SMN1 5-11 nukleotydami, ze szczególnym znaczeniem tylko jednej zmiany zlokalizowanej w regionie kodującym. Krytyczna różnica pomiędzy genami SMN1 i SMN2 polega na zamianie jednej z zasad pirymidynowych, cytozyny na inną z tej samej grupy, tyminę. Zmiana ta zachodzi w regionie egzonowego wzmacniacza splicingu zlokalizowanego w egzonie 7 genu SMN2. Splicing, w którym następuje usunięcie sekwencji niekodujących, czyli intronów i pozostawienie egzonów, czyli sekwencji kodujących w prekursorowym mRNA, ma istotny wpływ na prawidłowy proces składania genu. Pomimo, że zamiana zasad z cytozyny na tyminę w genie SMN2 nie ma wpływu na proces translacji i nie zmienia sekwencji aminokwasów, wpływa ona na splicing genu, co w efekcie wyklucza egzon 7 z około 90% transkryptów mRNA dla genu SMN2. Końcowe białko SMN Δ 7, produkowane z genu SMN2 jest w efekcie skrócone, niepełnowartościowe i łatwo degradowalne. Egzon 7 nie jest eliminowany z każdego z transkryptów mRNA dla genu SMN2 stąd, około 10% produkowanego białka, zachowuje pełną długość łańcucha i jest pełnowartościowe. Ciężkość choroby może zależeć od efektywności splicingu genu SMN2 i produkcji pełnowartościowego białka SMN, która może być w przedziale 10-50% [29, 40, 41].

Białko przeżycia neuronów ruchowych, jest zbudowane z 294 aminokwasów, jest zlokalizowane zarówno w cytoplazmie jak również w jądrze komórek eukariotycznych. Największa ekspresja białka SMN ma miejsce w rdzeniu kręgowym i ma krytyczne znaczenie dla przeżycia neuronów ruchowych. Białko SMN jest również częścią większego kompleksu białkowego z białkami Gemin 2-8, biorącego znaczącą rolę w składaniu

spliceosomalnej małej jądrowej rybonukleoproteiny (snRNP) i w splicingu pre-mRNA. Występowanie białka SMN zostało również potwierdzone w aksonach neuronów ruchowych [42-44].

Dokładna funkcja komórkowa białka SMN i jego wpływ na patogenezę SMA nie zostały wciąż poznane. Dotychczas, w badaniach klinicznych u ludzi, nie badano wpływu białka SMN na inne układy niż układ nerwowy, gdzie jego działanie wydaje się być kluczowe. Istotne będzie wyjaśnienie, czy wieloukładowe zaburzenia w SMA są w rzeczywistości spowodowane rolą białka SMN w tkankach innych niż OUN, czy też jest to wtórna konsekwencja zwyrodnienia nerwowo-mięśniowego [45, 46]. Badania na modelach zwierzęcych pokazują szersze działanie białka SMN m.in. na metabolizm, układ kostno-stawowy, krążenia, pokarmowy, czy rozrodczy. Dysfunkcja obwodowa poza neuronami ruchowymi dała początek hipotezie, która sugeruje, że:

- komórki mają różną podatność na zubożenie poziomu białka SMN,
- różne typy komórek i tkanek znajdują się w różnych przedziałach spektrum wrażliwości-odporności na brak białka SMN, komórki o wyższym poziomie białka SMN mają większe prawdopodobieństwo przeżycia,
- ostry okres SMA zabija najbardziej wrażliwe neurony ruchowe, pozostawiając stosunkowo nieuszkodzone neurony ruchowe [47, 48].

Ostatnie doniesienia naukowe, podkreślają również, że zbyt wysoki poziom białka SMN może powodować toksyczność neuronalną w modelach zwierzęcych. Nadekspresja białka SMN za pośrednictwem terapii genowej z wektorem AAV-9 indukowała deficyty czuciowo-ruchowe w modelach mysich i powodowała utratę synaps i neurodegenerację neuronów. Długotrwała nadekspresja SMN wywoływała rozległe zaburzenie transkryptomu w neuronach zwojów korzeni grzbietowych (DRG). Toksyczność z nadekspresją SMN to nowo zidentyfikowany aspekt biologii SMN, które ma znaczenie kliniczne w związku z obecnie stosowanym leczeniem wykorzystującym wektor AAV-9. Potencjalne znaczenie nadekspresji białka SMN, dla pacjentów z SMA, powinno być poważnie rozważane, nawet, jeśli pierwsze objawy mogą pojawić się po wielu latach [49].

1.2.3. Inne rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni

Większość diagnoz dotyczących klasycznej proksymalnej postaci SMA, czyli około 96% przypadków to choroba związana z genem SMN1 i chromosomem 5 [50]. Pozostałe 4% to inne rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni, do których należą dziecięce warianty SMA w tym,

przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni (ang. SMARD1, spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1), rdzeniowy zanik mięśni z artrogrypozą i wrodzonymi złamaniami kości (ang. X-linked infantile spinal muscular atrophy, SMA2), rdzeniowy zanik mięśni z zanikiem mostowo-mózdkowym (ang. pontocerebellar hypoplasia type 1, PCH).

Postać przeponowa SMARD1, jest dziedziczona autosomalnie recesywnie i jest efektem mutacji genu IGHMBP2 zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 11 w locus 11q13.2-q13.4. Objawy choroby są obserwowane w pierwszych trzech miesiącach życia, charakterystyczne jest porażenie przepony i związana z nim niewydolność oddechowa, która występuje jeszcze przed zanikiem i osłabieniem siły mięśniowej. Mając na uwadze występujące u chorych zaburzenia przewodnictwa ruchowego, postać przeponowa jest również sklasyfikowana jako odsiebna dziedziczna neuropatia ruchowa (dHMN6, ang. distal hereditary motor neuropathy type 6) [51, 52].

Rdzeniowy zanik mięśni z artrogrypozą i wrodzonymi złamaniami kości, jest niezwykle rzadki, dziedziczony, jako cecha sprzężona z chromosomem X, wywołany przez hemizygotyczne mutacje missensowne genu UBA1 (ang. Ubiquitin like modifier-activating enzyme 1) zlokalizowanego w locus Xp11.23. Mutacje genu UBA1 prowadzą do przerwania szlaku ubikwityna – proteasom, który ma kluczowe znaczenie w degradacji i regulacji produkcji białek [53, 54]. Podobieństwa do klasycznej postaci SMA 5q to występowanie ogólnej hipotonii, arefleksji i niewydolności oddechowej. Elementy różnicujące obejmują takie cechy jak, twarz miopatyczna, artrogrypoza, występowanie złamań wrodzonych i wnetrostwo. Dotychczas opisano, tylko sześć przypadków rdzeniowego zaniku mięśni z artrogrypozą [55].

Kolejną grupę stanowią rdzeniowe zaniki mięśni z zanikiem mostowo-mózdkowym, dziedziczone autosomalnie recesywnie z występowaniem objawów w pierwszych sześciu miesiącach życia dziecka, z charakterystyczną hipoplazją mózdku i pnia mózgu, brakiem jądra zębatego, utratą neuronów w jądrach podstawy i zanikiem kory mózgu. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją ta jednostka chorobowa stanowi podgrupę 1 z obecnie sklasyfikowanych 13 podgrup zaników mostowo mózdkowych. Ostatnie doniesienia wskazują, że warianty bi-alleliczne w podjednostkach egzozomów EXOSC3, EXOSC8 i EXOSC9 powodują hipoplazję mostowo-mózdkową odpowiednio typu 1B, typu 1C i typu 1D [56, 57].

Do najczęstszych, innych postaci SMA, niezwiązanych z chromosomem 5 należy rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni SBMA (ang. spinal and bulbar muscular atrophy), po

raz pierwszy opisany w 1968 roku przez doktora Williama Kennedy'ego, znany również pod nazwą choroba Kennedy'ego. Postać SBMA jest dziedziczona, jako cecha sprzężona z chromosomem X, zwiększając liczbę powtórzeń polimorficznego szlaku CAG/glutamina w pierwszym eksonie genu receptora androgenowego (AR). Normalny zakres powtórzeń CAG mieści się w przedziale 9 – 37 powtórzeń, liczby powyżej uważane są za patologiczną ekspansję trójnukleotydów i związane z wystąpieniem choroby [58]. U mężczyzn chorujących na SBMA, diagnozę zwykle stawia się między 30 a 50 rokiem życia, pomimo że objawy choroby, takie jak częste drżenie i/lub skurcze mięśni czy też osłabienie siły mięśniowej, występują zwykle dekadę wcześniej. W dalszym przebiegu choroby dochodzi do upośledzenia funkcji mięśni opuszkowych prowadzących do zaburzeń mowy oraz połykania, jak również do okresowych bezdechów w wyniku kurczu mięśni krtani. Często u pacjentów z SBMA są również obserwowane ginekomastia, zanik jąder i zmniejszona płodność [58, 59].

Rdzeniowe zaniki mięśni, niezwiązane z chromosomem 5q to grupa chorób genetycznie heterogeniczna o zróżnicowanych objawach i stosunkowo rzadka w porównaniu z SMA 5q. Należy ją mieć na uwadze w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza pod kątem szybkiego wdrożenia terapii, tam gdzie jest ona możliwa do zastosowania.

1.3. Objawy kliniczne i klasyfikacja

Fenotypowo spektrum SMA 5q jest bardzo szerokie i uwzględnia zarówno występowanie objawów choroby w życiu płodowym ze znaczącą niewydolnością oddechową obserwowaną w pierwszych dniach życia dziecka jak również łagodniejszą, przewlekłą formę, której pierwsze objawy są manifestowane u chodzących dorosłych. Istotnym wskaźnikiem, od kiedy choroba się rozwija są zwykle pierwsze, dostrzegane przez rodziców, opóźnienia lub ubytki w rozwoju motorycznym i brak osiągnięcia kolejnych kamieni milowych w rozwoju dziecka.

Klasyfikacja kliniczna SMA opiera się przede wszystkim na dwóch czynnikach, do których należą najwyższa osiągnięta przez pacjenta funkcja motoryczna, jak również wiek, w którym zaobserwowano pierwsze objawy choroby (Tabela 1).

| Typ/Podtyp SMA | Wystąpienie objawów | Najwyższa osiągnięta funkcja | Liczba kopii genu SMN2 | Oczekiwana długość życia |
|-------------------------|----------------------------|---|-------------------------------|---------------------------------|
| I (ciężki) | 0-6. miesiąca | Nigdy nie siedzi samodzielnie | 1-3 | <2 lat |
| IA | <1. tygodnia | Nigdy nie siedzi samodzielnie | 1 | <1 miesiąca |
| IB | 1. tydzień-3. miesiąca | Nigdy nie siedzi samodzielnie | 2,3 | <2 lat |
| IC | 3.-6. miesiąca | Nigdy nie siedzi samodzielnie | 2,3 | <2 lat |
| II (pośredni) | 7.-18. miesiąca | Siedzi samodzielnie Nigdy nie stanie bez wsparcia | 2,3,4 | >2 lat |
| IIA | 7.-18. miesiąca | Siedzi samodzielnie Traci zdolność samodzielnego siedzenia | 2,3,4 | >2 lat |
| IIB | 7.-18. miesiąca | Siedzi samodzielnie Utrzymuje zdolność samodzielnego siedzenia | 2,3,4 | >2 lat |
| III (przewlekły) | >18. miesiąca | Samodzielnie stoi i chodzi | 3,4 | Zgodna z populacją |
| IIIA | 18 miesiąc -3 lat | Chodzi samodzielnie | 3,4 | Zgodna z populacją ogólną |

| | | | | |
|---------------------|---------|---|-----|---------------------------|
| IIIB | >3 lat | Chodzi samodzielnie | 3,4 | Zgodna z populacją ogólną |
| IV (dorosły) | >21 lat | Chodzi samodzielnie, jako osoba dorosła | 4,5 | Zgodna z populacją ogólną |

Tabela 1: Klasyfikacja kliniczna SMA. *Zaadaptowano na podstawie Munsat TL i wsp. [60] i Wang CH i wsp.[10]*

U dzieci z SMA obserwuje się proksymalne osłabienie mięśni, mające większy wpływ na kończyny dolne i zajęcie mięśni międzyżebrowych, oszczędzając przy tym przeponę. Pomimo, że SMA klasycznie opisywane jest, jako symetryczne osłabienie siły mięśniowej, uwzględnia również przypadki asymetrycznego osłabienia mięśni, zwykle występującego w łagodniejszej postaci SMA [61]. Choroba charakteryzuje się zwyrodnieniem motoneuronów alfa w rogach przednich rdzenia kręgowego, co prowadzi do postępującego osłabienia mięśni. Pierwsze objawy są zróżnicowane i o ile u niemowląt będą manifestowały się ciężką hipotonią, upośledzeniem funkcji oddechowych i opuszkowych o tyle, u starszych dzieci i młodych dorosłych obserwowane będą trudność w chodzeniu po schodach, czy powtarzające się, częste upadki [62, 63].

W klasyfikacji SMA wyróżnia się zwykle cztery typy od I do IV. Wybrane doniesienia uwzględniają również typ 0, u którego objawy występują już w życiu płodowym [64]. Typ 0 nie jest oficjalnie przyjęty w dostępnych klasyfikacjach choroby i przez niektórych ekspertów szeregowany jest, jako najcięższa postać choroby Werdniga-Hoffmana, podtyp IA [65]. Tradycyjny podział pacjentów na typy I-IV nie jest jedyną dostępną klasyfikacją. W literaturze możemy też znaleźć podział pacjentów ze względu na najwyższą osiągniętą przez pacjenta funkcję ruchową, czyli pacjent „nieszczęśliwy”, „siedzący” i „chodzący”, który to podział omówiono w Konsensusie z roku 2007[10].

Rozpatrując klasyfikację SMA należy również mieć na uwadze pacjentów przedobjawowych, czyli tych, u których nie doszło jeszcze do wystąpienia objawów klinicznych choroby, a którzy w zależności od liczby kopii genu SMN2 jak i historii rodzinnej rozwinęliby określony typ SMA[66]. Pacjentów przedobjawowych nie należy mylić z pacjentami bezobjawowymi. Pacjenci bezobjawowi, których przypadki są opisywane kazuistycznie, nie rozwijają objawów choroby nawet w dorosłości. Pomimo

genetycznego potwierdzenia diagnozy, do którego dochodzi zwykle w przypadku badania członków rodziny pacjentów z SMA, u osób bezobjawowych choroba nie manifestuje się w żaden sposób [67]. Podłoże asymptomaticzności w SMA nie jest w pełni zrozumiane. Zakłada się, że jego przyczyną może być wpływ kilku niezależnych od siebie modyfikatorów choroby. Poza liczbą kopii genu SMN2, który jest najważniejszym modyfikatorem, może to być również gen plastyny -3 (PLS3) [68].

U pacjentów przedobjawowych, choroba zostaje zdiagnozowana na bardzo wczesnym etapie, zwykle są to pierwsze dni, lub tygodnie życia dziecka, kiedy to pacjenci nie mają jeszcze żadnych objawów klinicznych choroby. Badanie genetyczne jest przeprowadzane, gdy w rodzinie jest już inne dziecko obciążone chorobą lub gdy jest dostępne badanie przesiewowe. Pacjenci przedobjawowi pomimo braku manifestacji klinicznej SMA, mają bardzo wysoki poziom specyficznych biomarkerów choroby, czyli fosforylowanych łańcuchów ciężkich neurofilamentów (pNF-H), stąd rozwój choroby jest u nich tylko kwestią czasu, zwykle, kolejnych tygodni lub miesięcy [69].

SMA typu I, czyli postać niemowlęca, jest najcięższe i najbardziej rozpowszechnione, stanowi ponad 50% wszystkich nowych przypadków rocznie [70]. Objawy w SMA I występują w pierwszym półroczu życia. Pacjenci nigdy nie osiągają funkcji samodzielnego siedzenia i zwykle, bez wdrożenia standardów opieki, w tym głównie wsparcia w zakresie oddychania i żywienia, nie przeżywają powyżej 2 roku życia [3]. W objawach klinicznych obserwuje się wiotkość, brak odruchów, oddech paradoksalny z charakterystyczną dzwonowatą klatką piersiową. Dzieci z typem I SMA nie unoszą głowy, ich płacz jest chichy, kaszel bardzo słaby i nieefektywny. Przed ukończeniem pierwszego roku życia dochodzi do istotnych zaburzeń w zakresie połykania, karmienia czy usuwania wydzieliny z dróg oddechowych. Wczesna chorobowość i śmiertelność w typie I, wiąże się z powikłaniami ze strony układu oddechowego i w wyniku zaburzeń funkcji opuszkowych [10]. Pacjenci nie tylko nie osiągają nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego, ale pogarszają się średnio o 1,27 punktu w skali CHOP-INTEND rocznie [71].

W typie II, czyli postaci o późniejszym początku, u pacjentów z SMA, dochodzi do opóźnienia w osiąganiu oczekiwanych kamieni milowych rozwoju ruchowego. Pacjenci osiągają samodzielne siedzenie, ale pozostałe funkcje są znacznie ograniczone. Podobnie jak w przypadku typu I, ale z mniejszą intensywnością występują zaburzenia opuszkowe i trudności w przelękaniu, które wpływają na słabszy przyrost masy ciała u tych pacjentów. U niektórych pacjentów obserwuje się również przeponowy tor oddychania, wynikający z osłabienia mięśni międzyżebrowych. Kaszel i usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych

jest utrudnione. Pacjenci z typem II mają znaczne problemy z zaawansowanymi skoliozami i kifoskoliozami, ze względu na znaczne osłabienie mięśni przykręgosłupowych i często wymuszoną a niewłaściwie korygowaną postawę siedzącą. Częstym problemem w typie II są również istotne przykurcze w obrębie kończyn górnych i dolnych, prowadzące do pogłębionych deformacji kostno-stawowych [72, 73].

Typ III SMA, czyli kolejna postać o późniejszym początku, to postać przewlekła, w której pierwsze objawy choroby są obserwowane powyżej 18 miesiąca życia, niejednokrotnie u kilkulatek lub też nastolatków. Wszyscy pacjenci osiągają zdolność samodzielnego chodzenia, ale w miarę postępu choroby część pacjentów ją traci. Zwykle u pacjentów, u których objawy obserwowane są przed trzecim rokiem życia, czyli w podtypie IIIa zdolność samodzielnego chodzenia odpowiednio po 10 i 40 latach od wystąpienia pierwszych objawów zachowa około 70% i 22% pacjentów. W przypadku pacjentów z objawami po trzecim roku życia, prawdopodobieństwo zachowania zdolności samodzielnego chodzenia jest o wiele wyższe i wynosi około 97% po 10 latach od wystąpienia objawów choroby i około 59% po 40 latach [74]. U pacjentów w kolejnych latach choroby rozwijają się skoliozy i przykurcze. Zaburzenia połykania, kaszlu czy też hipowentylacja nocna są zdecydowanie rzadsze w porównaniu z typem II, ale nie są wykluczone [75].

SMA typu IV, czyli postać dorosła SMA, jest najrzadziej spotykaną formą choroby. Pierwsze objawy pojawiają się u pacjentów między drugą a trzecią dekadą życia. Zaburzenia ruchowe są bardzo łagodne bez zaburzeń ze strony układu oddechowego czy pokarmowego [10].

1.3.1. Skale oceny

W ocenie pacjentów z SMA stosuje się zróżnicowane narzędzia. Ocena motoryczna zwykle oparta jest na odpowiednich skalach, dobranych do wieku pacjenta, z uwzględnieniem szeregu funkcji ruchowych takich jak CHOP-INTEND (z ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), HFMSE (z ang. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), moduł 2. skali HINE (z ang. Hammersmith Infant Neurological Exam), czy skala MFM-32 (z ang. Motor Function Measure). Poza skalami ogólnymi stosowane są również takie, które skupiają się na konkretnej funkcji, na przykład skala RULM (z ang. Revised Upper Limb Module) oceniająca mobilność kończyn górnych czy też skala 6MWT (z ang. 6-Minute Walk Test) stosowana u pacjentów chodzących.

Skala CHOP-INTEND ocenia 16. elementów, każdy z punktacją od 0 do 4 i maksymalnym możliwym do osiągnięcia wynikiem 64 punktów. Funkcje oceniane w ramach tej skali to m.in.; ruchy spontaniczne, chwyt dłoni, stabilizacja głowy, zgięcie i wyprost kończyn. Stan pacjentów należy ocenić za pomocą skali Brazeltona NBAS (z ang. Neonatal Behavioral Assessment Scale) przed wykonaniem badania za pomocą skali CHOP-INTEND. Testu nie należy wykonywać u pacjentów głodnych lub zmęczonych. Jeżeli pacjent wymaga wspomagania oddychania, badanie nie może go przerywać. Zarówno prawa jak i lewa strona są poddane ocenie, a w przypadkach asymetrycznych funkcji motorycznych należy podać wynik ze strony, która jest mocniejsza i uzyskano w niej lepszą punktację. Skala dedykowana jest głównie ocenie niemowląt z SMA [76, 77].

Skala HFMSE jak sama nazwa wskazuje, jest rozszerzoną wersją skali HFMS, która to została opracowana w celu oceny zdolności motorycznych dzieci niechodzących, z rdzeniowym zanikiem mięśni typu II. Pierwotna skala HFMS oceniająca 20. elementów została uzupełniona o kolejnych 13. ze skali GMFM (z ang. Gross Motor Function Measure), mając na celu uwzględnienie w ocenach również pacjentów chodzących z typem III SMA. Pacjenci oceniani są od 0 do 2. punktów, z maksymalnym możliwym do uzyskania wynikiem na poziomie 66 punktów. Skala HFSME jest zwalidowana dla pacjentów w wieku 2 lat wzwyż [78-80].

Skala HINE to skala opracowana do oceny kamieni milowych rozwoju ruchowego dzieci w wieku od 2. do 24. miesiąca życia. Skala składa się z 37 pozycji podzielonych na 3 odrębne sekcje: I - badanie neurologiczne oceniające funkcję nerwów czaszkowych, przybieranie postaw, ruchy, napięcia posturalne, odruchy i reakcji; II – badanie rozwoju motorycznego dziecka, tzw. kamieni milowych, obejmujące kontrolę ułożenia głowy, siedzenie, świadomy chwyt, przekręcanie się, raczkowanie, pionizację oraz chodzenie; III – obejmuje ocenę zachowania, świadomości i stanu emocjonalnego pacjenta oraz jego zachowań społecznych. Maksymalna punktacja w skali HINE to 78 punktów, wynik prawidłowy dla dziecka w wieku 3 miesięcy przyjmuje się na poziomie ≥ 67 punktów, 6 miesięcy ≥ 70 punktów, natomiast dla starszych dzieci między 9-12 miesiącem ≥ 73 punktów. W ocenie pacjentów z SMA najczęściej wykorzystuje się sekcję II skali HINE oceniającą uzyskane kamienie milowe rozwoju u dziecka [81].

Skala MFM-32, nie jest skalą stworzoną typowo dla pacjentów z SMA. Narzędzie zostało opracowane z myślą o pacjentach z chorobami nerwowo-mięśniowymi i składa się z 32 elementów, które są podzielone na 3 grupy: D1 – stanie i przenoszenie, D2- funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym oraz D3 – funkcje motoryczne w

obszarze dystalnym. Każde z zadań jest oceniane od 0 do 3 punktów, gdzie 0 - to brak wykonania danej czynności, 1- to jej inicjowanie, 2 - oznacza wykonanie ruchu w pełnym lub niepełnym zakresie z kompensacją, 3 – pełne wykonanie czynności bez kompensacji. W związku z trudnością wykonania niektórych zadań, dla młodszej grupy pacjentów, poniżej 6. roku życia, stosowana jest skrócona wersja skali z 20 elementami zamiast 32, MFM-20 [82]. Skala MFM jest zwalidowana do użycia dla pacjentów z SMA typu II i III między 2 a 60 rokiem życia [83, 84].

Skala RULM służy do oceny motoryki małej w grupie pacjentów z SMA typu II i III. Stosuje się ją do oceny funkcji kończyn górnych i monitorowania zmian w zakresie ich ruchomości względem upływu czasu. W trakcie oceny RULM uwzględnia się m.in.: siłę mięśniową, przykurcze czy też ograniczenia w obrębie postawy. Do oceny pacjenta stosuje się wybrane elementy z zestawu badawczego w tym: dotykowy włącznik światła, metalowe odważniki o różnej masie, żetony, plastikowe kubki. W trakcie badania ocenianych jest 20 czynności, każda w zakresie od 0 do 2 punktów, z maksymalną oceną na poziomie 40 punktów [85].

Test 6-minutowego marszu jest stosowany do oceny pacjentów chodzących z SMA typu III. Narzędzie ma na celu ocenę chodu i wydolności fizycznej, w trakcie którego pacjent jest proszony o przejście we własnym tempie dowolnego, możliwego dla niego dystansu, podzielonego na 25 metrowe odcinki, wydzielone w otwartym korytarzu [86]. Badanie to można przeprowadzać we wszystkich grupach wiekowych, dostępne dane referencyjne można znaleźć dla pacjentów od 4 roku życia wzwyż [87-89].

1.4. Historia Naturalna

1.4.1. Przebieg choroby u pacjentów z SMA typu I

W ostatnich trzech dekadach pojawiło się kilkanaście prac opisujących naturalny przebieg rdzeniowego zaniku mięśni. Publikacje te są ważne nie tylko z perspektywy szerszego zrozumienia trajektorii choroby i jej wpływu na funkcjonowanie i przeżycie pacjentów, ale również ze względu na możliwość porównania i potencjalnej oceny skuteczności nowych terapii [90].

Rodziny pacjentów z najcięższym typem I SMA, przed wprowadzeniem pierwszej skutecznej farmakoterapii, mogły liczyć tylko na opiekę paliatywną. Śmiertelność w tej grupie pacjentów była bardzo wysoka, na poziomie 68% w pierwszych dwóch latach życia [72, 91]. Mediana czasu przeżycia lub wymogu wsparcia za pomocą wentylacji inwazyjnej,

dla pacjentów z dwoma kopiami genu SMN2, wykazywana w dostępnych badaniach wynosiła od 8. do 10.5 miesięcy, a dla pacjentów z dwoma i trzema kopiami SMN2 łącznie, 13,5 miesiąca [71, 90]. Definicja wentylacji inwazyjnej odnosi się zwykle do włączenia tracheostomii lub nieinwazyjnej wentylacji wspomaganą powyżej 16 godzin na dobę [71]. Dzięki wprowadzeniu ustandaryzowanych wytycznych opieki w SMA, śmiertelność pacjentów z typem I choroby została zmniejszona do 30% w drugim roku życia, przy czym prawie połowa z tej grupy wymaga wentylacji nieinwazyjnej, a pozostali pacjenci wsparcia wentylacji nieinwazyjnej [10, 92, 93].

Istotnym czynnikiem progresji pacjentów z typem I jest również ich stan odżywienia. Dostępne publikacje wskazują na znaczną różnicę wyników obserwowanych na siatkach centylowych masy ciała i BMI dla pacjentów z SMA I względem zdrowych rówieśników [94]. Włączenie wsparcia żywieniowego w postaci karmienia sondą lub poprzez przezskórną gastrostomię endoskopową (z ang. PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy) u pacjentów z typem I SMA, niezależnie od liczby kopii SMN2, było wymagane 3 miesiące wcześniej (mediana 8 miesięcy) niż włączenie nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji (mediana 11 miesięcy), co może wskazywać na szybsze pogorszenie funkcji opuszkowych względem funkcji oddechowych w tej grupie pacjentów [71].

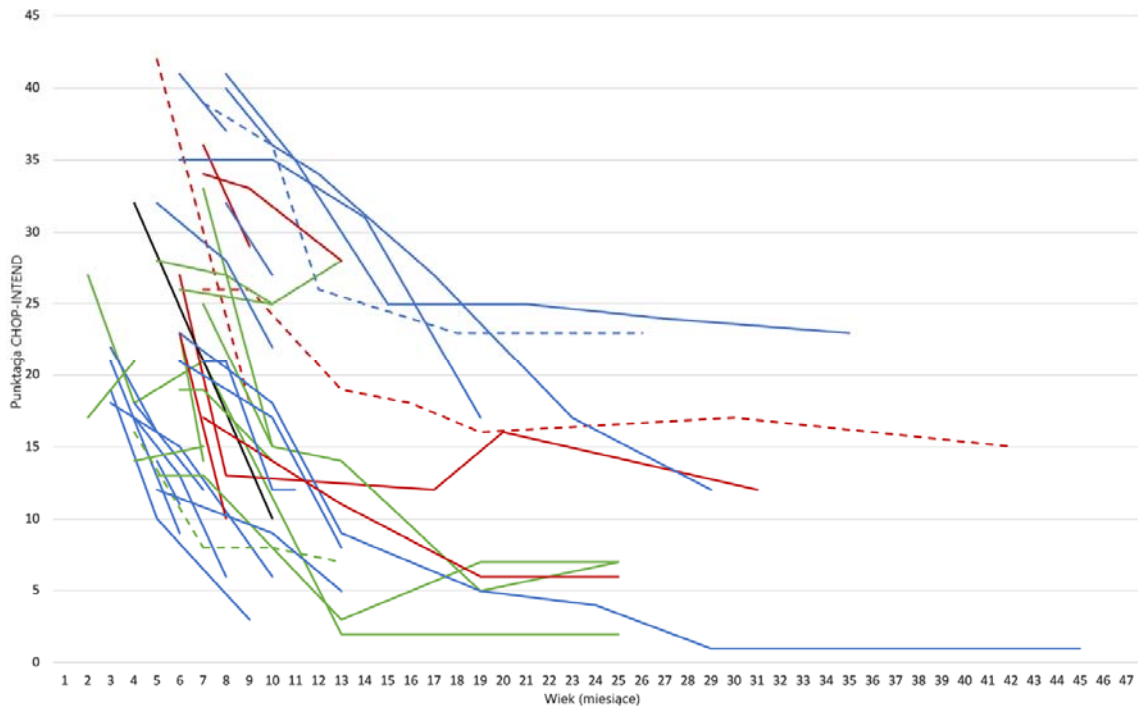
Badania historii naturalnej w SMA typu I z usystematyzowanymi ocenami przebiegu choroby są bardzo ograniczone. Z dostępnych publikacji zaledwie jedna oceniała pacjentów w skali HINE-2 (z ang. Hammersmith Infant Neurological Examination – Section 2), wykazując pogorszenie wyników w zakresie ocenianych kamieni milowych rozwoju ruchowego [95].

Autorzy wyżej wymienionej retrospektywnej obserwacji podsumowują, że wynik w skali HINE-2, większy od 0 był osiągnięty tylko w trzech elementach: kontroli głowy (n=13), kopnięciu (n=15) i chwycie dowolnym (n=18). Maksymalny wynik dla tych elementów wyniósł 1 punkt w skali od 1 do 4., wskazując na zaledwie częściowe osiągnięcie danej funkcji. We wszystkich bardziej zaawansowanych funkcjach jak siedzenie, przekręcanie się czy raczkowanie pacjenci osiągnęli wynik 0 [95].

W ramach narzędzi używanych do oceny historii naturalnej pacjentów z SMA typu I, w innym, prospektywnym badaniu z grupą kontrolną, wykorzystano również ocenę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego na podstawie wyników złożonego potencjału z mięśnia CMAP (z ang. Compound Muscle Action Potential), skalę TIMPSI (z ang. Test of Infant Motor Performance Screening Items), czy też skalę CHOP -INTEND. Pomimo, że grupa pacjentów z SMA, którzy ukończyli badanie była bardzo ograniczona (n=7),

wykazało ono istotne trendy w zakresie postępu choroby. Obserwowani pacjenci, bardzo szybko tracili funkcje motoryczne i odpowiedź w CMAP w pierwszych 6. miesiącach życia i kontynuowali trend spadkowy i utratę kolejnych funkcji powyżej pierwszych dwóch lat życia [90].

Powyższe badania są jednymi z niewielu oceniającymi historię naturalną SMA typu I na podstawie długookresowej obserwacji. Analiza zbiorcza przeprowadzona na podstawie wymienionych badań wykazała, że nawet przy większej kohorcie pacjentów uwzględniających pełne spektrum typu I, pacjenci nigdy nie osiągają poprawy w skali CHOP-INTEND (Rycina 1.) [96].



Ryc. 1. Indywidualne szczegóły CHOP-INTEND dotyczące 38 niemowląt. [na zielono NeuroNEXT [90]; w czerwonym PNCR [71], w niebieskiej grupie włoskiej [95]. Linia przerywana oznacza 3 kopie SMN2, czarna linia 4 kopie SMN2 [96]]. *Zaadaptowano na podstawie Mercuri E i wsp. [96]*

1.4.2. Przebieg choroby u pacjentów z SMA typu II i III

U pacjentów z późniejszym początkiem SMA, choroba zwykle nie ma wpływu na znaczną redukcję przeżycia, jest natomiast związana z istotnym pogorszeniem motorycznym. Duża retrospektywna analiza włoskiej kohorty pacjentów, wykazała, że największym ryzykiem w tym zakresie i największymi pogorszeniami w punktacji w skali HFMSE, w obserwacji 12. miesięcznej są obarczeni niechodzący pacjenci w wieku od 5. do 15. roku życia [97]. Dla całej obserwowanej w tym badaniu kohorty 268 pacjentów z typem II i III, w wieku od 2,5 roku do 55,5 roku, w okresie 12. miesięcy zmiany w punktacji HFSME były minimalne,

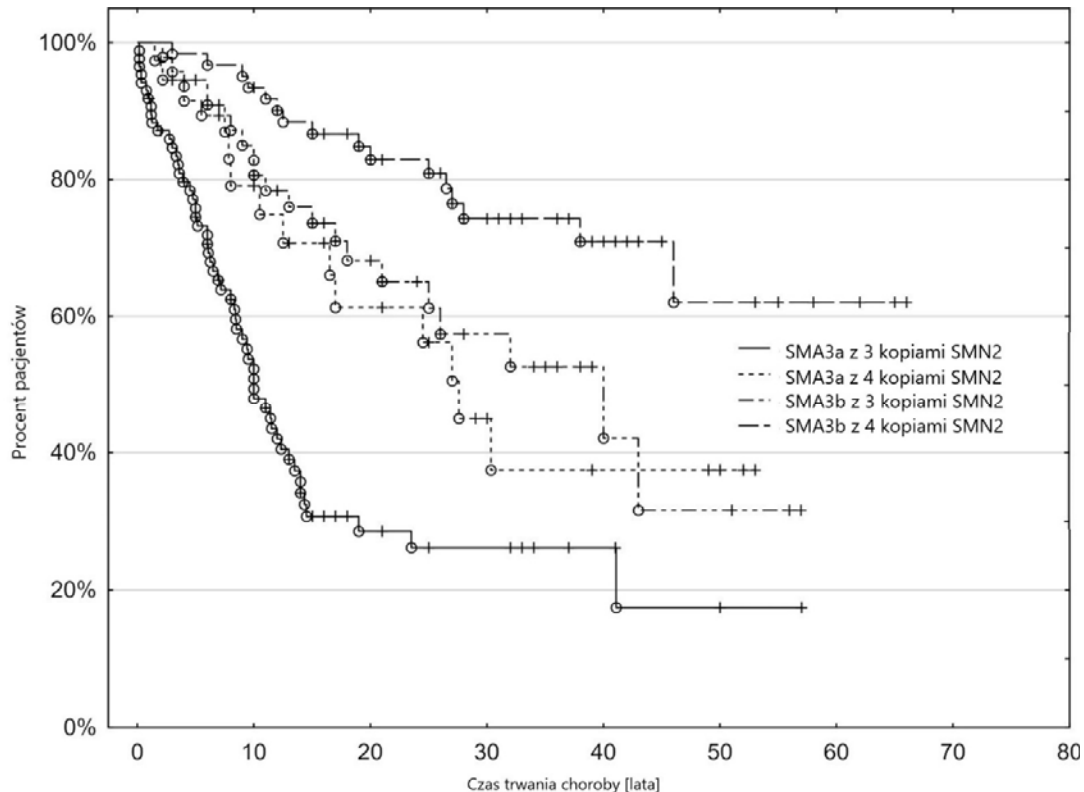
z pewną możliwą poprawą w grupie młodszych dzieci <5 roku życia. Różne trajektorie zmiany odnotowano dla pacjentów chodzących i niechodzących z większym pogorszeniem obserwowanym u: pacjentów niechodzących powyżej 5. roku życia i u pacjentów chodzących osiągających wiek dojrzewania płciowego. Dla pacjentów do 5 roku życia obserwowana w skali HFMSE poprawa wynosiła 6.1 punktu na rok, dla grupy między 5 a 15 rokiem życia pogorszenie osiągało -7.2 punktu na rok, a powyżej 15 roku życia poprawa utrzymywała się na poziomie 0.93 punktu na rok [97]. Kolejna publikacja, oceniająca 73 pacjentów z typem II SMA (wiek 2.6-25 roku życia) podkreśla również, że stan wyjściowy pacjentów i ich punktacja w skali HFMSE mają znaczenie we wcześniejszym wystąpieniu skoliozy i zwiększonym zapotrzebowaniu na nieinwazyjne wsparcie wentylacyjne w postaci BiPaP (z ang. bilevel positive airway pressure) względem pacjentów z wyższą punktacją przy wstępnej ocenie co przedstawia Tabela nr.2 [98].

| Grupa/ Oceniany czynnik | Kohorta z przedłużoną obserwacją (n=28) | Wyjściowy wynik HFMSE ≥ 23 punktów (n=10) | Wyjściowy wynik HFMSE 11-22 punktów (n=12) | Wyjściowy wynik HFMSE ≤ 10 punktów (n=6) |
|--|--|--|---|---|
| Roczna utrata punktacji (5-13 roku życia) | -2.15 | -2.84 | -2.02 | -1.23 |
| Kąt Cobba 20° | 6.8 lat | 8.2 lat | 6.1 lat | 4.7 lat |
| Kąt Cobba 50° | 8.8 lat | 10.8 lat | 8.4 lat | 6.6 lat |
| BiPaP | 53% w wieku 10.4 lat | 30% w wieku 12.4 lat | 66% w wieku 11.6 lat | 66% w wieku 7.1 lat |

Tabela 2. Dane progresji choroby u pacjentów z typem II SMA. *Zaadaptowano na podstawie Mercuri E, i wsp., 2019 [98].*

W przypadku typu II SMA również obserwujemy znaczne odchylenia w zakresie siatek centylowych masy ciała i BMI dla pacjentów do 6 roku życia, jak również dla tych wymagających wspomagania nieinwazyjną wentylacją. Różnice te należy brać pod uwagę podczas monitorowania stanu odżywienia dzieci z SMA, ponieważ mogą one być pomocne w prowadzeniu i dostosowaniu wczesnej interwencji żywieniowej dla tej grupy pacjentów [94].

Typ III SMA, który jest bardziej przewlekłą formą choroby, cechują istotne różnice w zakresie przebiegu naturalnego. Pacjenci z SMA typu III osiągają wszystkie kamienie milowe rozwoju ruchowego, w tym najbardziej istotny, czyli zdolność chodu, która jest nieosiągalna w bardziej zaawansowanych typach SMA. W jednym z pierwszych badań, które oceniało tą grupę pacjentów wykazano, że zachowanie zdolności chodu różniło się znacznie między typem IIIa a IIIb. Podczas gdy 50% pacjentów z typem IIIb zachowało zdolność chodu po 45 latach od wystąpienia pierwszych objawów, dla takiego samego odsetka pacjentów w grupie IIIa była to granica 14 lat od wystąpienia pierwszych objawów [72]. W jednej z ostatnich publikacji dotyczących obserwacji polskich, nieleczonych pacjentów z SMA typu III odnotowano, bez podziału na podtyp choroby, że wiek, w którym pacjenci utracili zdolność chodzenia wynosiła średnio 14 lat. Różnica w obserwacji dotyczyła płci, gdzie dziewczynki z SMA traciły zdolność chodzenia znacznie wcześniej niż chłopcy, odpowiednio 11.9 względem 15.7 lat ($p=0.022$) [99]. Kumulatywne dane ze wspomnianej publikacji, podają również, że prawdopodobieństwo zachowania zdolności chodu w populacji pacjentów z SMA III wynosi 80% po 10 latach od wystąpienia pierwszych objawów, 68% po 20 latach i 61% po 30 latach.



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo zachowania zdolności chodu wraz z wydłużającym się czasem trwania choroby, według podtypu SMA i liczby kopii SMN2. *Zaadaptowano na podstawie Łusakowska A i wsp., 2021 [99].*

Istotnym czynnikiem, mającym wpływ na zdolność zachowania chodu w obserwowanej próbie miała liczba kopii genu SMN2, gdzie dla 3 kopii SMN2 prawdopodobieństwo zachowania chodu po 10 latach od wystąpienia objawów było znacznie niższe względem 4 kopii SMN2 (70% względem 90%, $p < 0.0001$). Pełne dane z uwzględnieniem podtypów i prognozowanych okresów obserwacji przedstawione są na Rycinie 2 [99].

Na podstawie trzech prospektywnych badań historii naturalnej pacjentów z typem III SMA stwierdzono, że w teście 6-minutowego marszu pacjenci z typem IIIa w ocenie początkowej osiągają krótsze dystanse niż pacjenci z typem IIIb, odpowiednio 257.1 metrów względem 390.2 metrów (różnica=133.1 metra, $p < 0.001$). Średnia zmiana w skali roku, dla pacjentów z typem III wynosiła -7.8 metra/rok ($p=0.009$). Nie wykazano różnicy pomiędzy podtypami SMA III, natomiast wykazano istotną różnicę w podziale na wiek pacjenta, z jedyną dodatnią zmianą przebytego dystansu w 6MWT dla pacjentów poniżej 6 roku życia i istotnym pogorszeniem we wszystkich pozostałych grupach wiekowych (< 6 r.ż.: 9,8 m/rok; 6-10 r.ż.: -7.9 m/rok; 11-19 r.ż.: -20.8 m/rok; ≥ 20 r.ż.: -9.7 m/rok; $p=0.005$) [100].

1.5. Diagnostyka

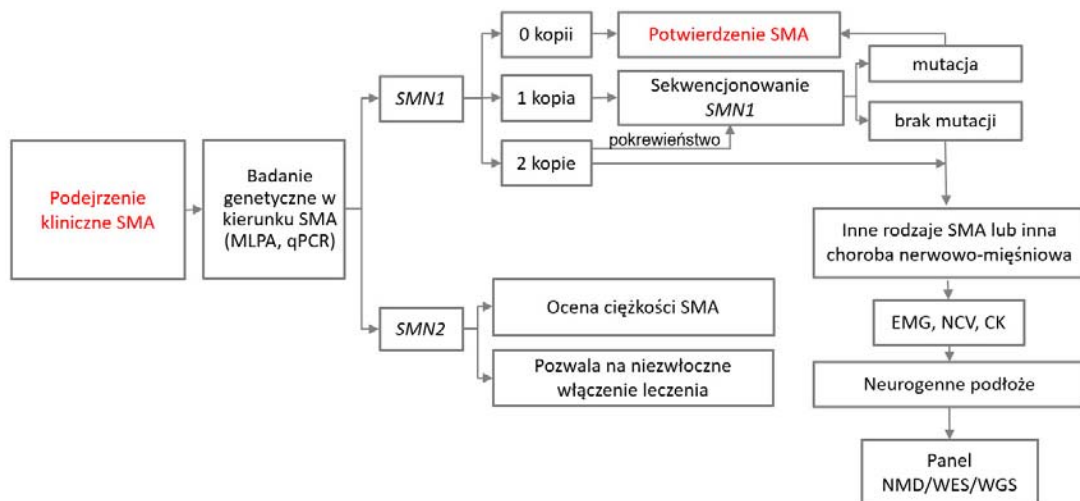
W ciągu ostatnich kilku lat szybki postęp w technologii genetycznej przyspieszył identyfikację genów sprawczych i dostarczył ważnych postępów w zrozumieniu molekularnych i biologicznych podstaw SMA. Dzięki temu, proces diagnostyki w SMA stał się bardziej przejrzysty i celowany [101]. Największą rewolucją w zakresie diagnostyki stał się jednak przesiew noworodkowy, który umożliwia potwierdzenie diagnozy już w pierwszych dobach życia dziecka, optymalnie zapewniając dostęp do leczenia w przedobjawowej fazie choroby. Przesiew noworodkowy powinien być złotym standardem diagnostyki, niestety nie jest szeroko dostępny we wszystkich krajach. Pierwsze programy pilotażowe przesiewu SMA ruszyły już w 2014 roku na Tajwanie a kolejne w latach 2017, 2018 w kilku stanach Stanów Zjednoczonych, w Belgii, Niemczech i Australii [102-105]. Od roku 2021 narodowym programem badań przesiewowych w SMA została objęta Polska, z planem stopniowego włączania kolejnych województw aż do całkowitego pokrycia populacji kraju, co zostało zrealizowane wcześniej niż pierwotnie zakładano, w marcu 2022 [106]. SMA jest pierwszą chorobą w panelu polskich badań przesiewowych, w której badanie jest w całości oparte o test genetyczny.

Przesiew noworodkowy zakłada badanie genetyczne w kierunku homozygotycznej delecji eksonu 7 genu SMN1 na podstawie testu suchej kropli krwi na bibule, pobranej z pięty noworodka, zwykle w 3-4. dobie życia. Od rodziców pacjenta jest wymagana zgoda na badanie molekularne pacjenta, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (Dz.U. 2016, poz. 1665) w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. Próbka trafia do laboratorium Zakładu Badań Przesiewowych oraz Zakładu Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, jest rejestrowana w bazie, następnie przechodzi test przesiewowy denaturacji DNA z wysoką rozdzielczością topnienia matrycy PCR-HRM (z ang. Polymerase Chain Reaction- High Resolution Melting), pozwalający na identyfikację wariacji genetycznych w sekwencjach kwasów nukleinowych. W przypadku wyniku dodatniego próbka jest weryfikowana za pomocą odmiany reakcji łańcuchowej polimerazy: MLPA, (z ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) i jeśli zostanie uzyskany kolejny wynik dodatni, informacja o wyniku badania niezwłocznie trafia do ośrodka referencyjnego leczenia dla danego województwa i do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia SMA. Rodzice pacjenta są wzywani do ośrodka celem pobrania próbki krwi żyłnej i kolejnego badania potwierdzającego diagnozę testem MLPA. Wynik dodatni rozpoczyna proces, który ma zapewnić jak najszybszą kwalifikację pacjenta do leczenia i podanie leku w kolejnych dobach od diagnozy. Potwierdzony wynik badania przesiewowego razem z liczbą kopii genu SMN2 jest wydawany maksymalnie do siedmiu dni roboczych od dostarczenia bibuły do laboratorium [107, 108].

Należy zwrócić uwagę, że obecna metodyka przesiewu pozwala jedynie na wykrycie homozygotycznej delecji eksonu 7 genu SMN1, uniemożliwiając rozpoznanie choroby u pacjentów z heterozygotyczną delecją i mutacją punktową drugiej kopii genu SMN1. Estymuje się, że 1-2 noworodków z SMA rocznie nie zostanie odpowiednio zdiagnozowanych w programie badań przesiewowych. U dzieci z podejrzeniem klinicznym SMA i prawidłowym wynikiem testu przesiewowego zaleca się badanie techniką MLPA, pozwalające na ustalenie liczby kopii genów SMN1 i SMN2. Pacjenci z jedną kopią genu SMN1 powinni przejść badanie analizujące sekwencje tego genu metodą sekwencjonowania Sangera lub sekwencjonowania następnej generacji [108].

W przypadku pacjentów urodzonych przed wprowadzeniem narodowego programu badań przesiewowych w kierunku SMA, niezwłocznie objęci diagnostyką powinni być pacjenci, z rodzin gdzie SMA zostało już uprzednio zdiagnozowane. Jeśli w rodzinie nie było wcześniej przypadków SMA, a pacjent prezentuje objawy charakterystyczne dla tej choroby, należy wykonać test potwierdzający homozygotyczną delecję genu SMN1. W

klasycznej manifestacji SMA nie jest zasadne przeprowadzenie biopsji mięśniowej. Pacjenci z typem I i II nie wymagają również przeprowadzenia elektromiografii (EMG), która jest bardziej przydatna w przewlekłych formach SMA. Poziomy kinazy kreatynowej (CK) u pacjentów z SMA są zwykle w normie lub nieznacznie podwyższone, za wyjątkiem wybranych przypadków, gdzie poziom CK był znacznie, około 10-krotnie podwyższony, co nie powinno wykluczać diagnozy SMA. W diagnostyce molekularnej, która powinna być podstawą potwierdzenia lub wykluczenia SMA zalecane są dwa testy, qPCR (z ang. quantitative PCR), czyli ilościowy test łańcuchowej reakcji polimerazy lub MLPA, które pozwalają na jednoczesną ocenę obu genów SMN1 i SMN2. Liczba kopii genu SMN1 potwierdzona w badaniu, będzie wskazywała czy możemy jednoznacznie potwierdzić SMA w przypadku delekcji obu kopii genu SMN1, czy też należy wykonać dalsze sekwencjonowanie genu w przypadku identyfikacji 1 kopii.



Ryc. 3. Algorytm diagnostyczny SMA; *Zaadaptowano na podstawie Mercuri E, i wsp. 2018 [109]*
 Objaśnienie skrótów; NCV: elektroneurografia; NMD: choroby nerwowo-mięśniowe; WES: sekwencjonowanie całego egzomu; WGS: sekwencjonowanie całego genomu.

Dla pacjenta posiadającego dwie kopie, diagnoza SMA jest zwykle mało prawdopodobna, aczkolwiek należy przeprowadzić sekwencjonowanie genu, gdy poziom spokrewnienia rodziców jest bliski [109]. Jeśli sekwencjonowanie genu nie wykaże mutacji w genie SMN1 a podłoże choroby jest ściśle neurogenne, należy rozważyć inne choroby nerwowo-mięśniowe i przeprowadzić odpowiednie badania w tym elektromiografię (EMG), elektroneuroografię (ENG; z ang. NCV: nerve conduction velocity), sekwencjonowanie całego egzomu (z ang. WES: whole exom sequencing) lub sekwencjonowanie całego genomu (z ang. WGS: whole genom sequencing). Szczegółową ścieżkę diagnostyczną przedstawia Rycina nr 3.

Jednoczesna ocena liczby kopii genu SMN2 pozwala z dużym prawdopodobieństwem ocenić przebieg choroby i zdecydować o niezwłocznym włączeniu leczenia lub potrzebie monitorowania pacjenta [109].

1.6. Standardy opieki

Opieka nad pacjentem z SMA wymaga wielospecjalistycznego podejścia, ze względu na złożony aspekt samej choroby. Przez wiele lat starano się podejść do tego problemu kompleksowo i opracować wytyczne, które wskazywałyby kierunek działań w SMA. Nieco ponad 10 lat temu zorganizowano międzynarodową konferencję, na której powołano komitet ekspertów ds. SMA, aby stworzyć konsensus naukowy dotyczący standardu postępowania w SMA. Metodę delficką wykorzystano do oceny opinii ekspertów ogłoszonych w ramach konsensusu i do określenia zagadnień wymagających dodatkowej analizy.

Raport obejmujący wspomniany konsensus naukowy dot. SOC opublikowano w 2007 r., a opracowane wytyczne szeroko przyjęto w rzeczywistej praktyce i badaniach klinicznych. W roku 2018 grupa ekspertów zebrała się ponownie, aby uaktualnić wytyczne, po części wynikało to z pojawienia się dodatkowych informacji związanych z zagadnieniami omówionymi w pierwotnym dokumencie, opublikowania wyników przeprowadzonych badań klinicznych oraz zarejestrowania pierwszego leku, nusinersenu, stosowanego w SMA w grudniu 2016 r. W obszarach zaadresowanych w wytycznych znajdziemy nie tylko omówienie diagnostyki SMA, ale również bardzo istotne rozdziały dotyczące rehabilitacji, opieki ortopedycznej, żywieniowej, gastroenterologicznej, pulmonologicznej i wiele innych [10, 109].

Wielodyscyplinarne podejście do leczenia SMA jest kluczowe i zgodnie z dostępnymi wytycznymi powinno być zarządzane przez jednego ze specjalistów, najlepiej neurologa lub neurologa dziecięcego, a nie tak jak w przeszłości przez rodziców lub rodzinę pacjenta.

Rehabilitacja powinna być prowadzona proaktywnie, żeby uniemożliwić pogorszenie choroby, a nie tylko w odpowiedzi na istniejące już zaburzenia. Dla pacjentów niesiedzących głównym celem rehabilitacji powinno być uzyskanie optymalnej aktywności, zapobieganie dysfunkcjom i uzyskanie tolerancji w różnych pozycjach. W zakresie rozciągania zalecane są techniki manualne pasywne lub czynno-bierne 3-5 razy w tygodniu. Ortezy zalecane są do stosowania w nocy 5-7 razy w tygodniu minimum na 60 minut. Gorsety w celu poprawy stabilizacji i poprawy wykonywania codziennych aktywności

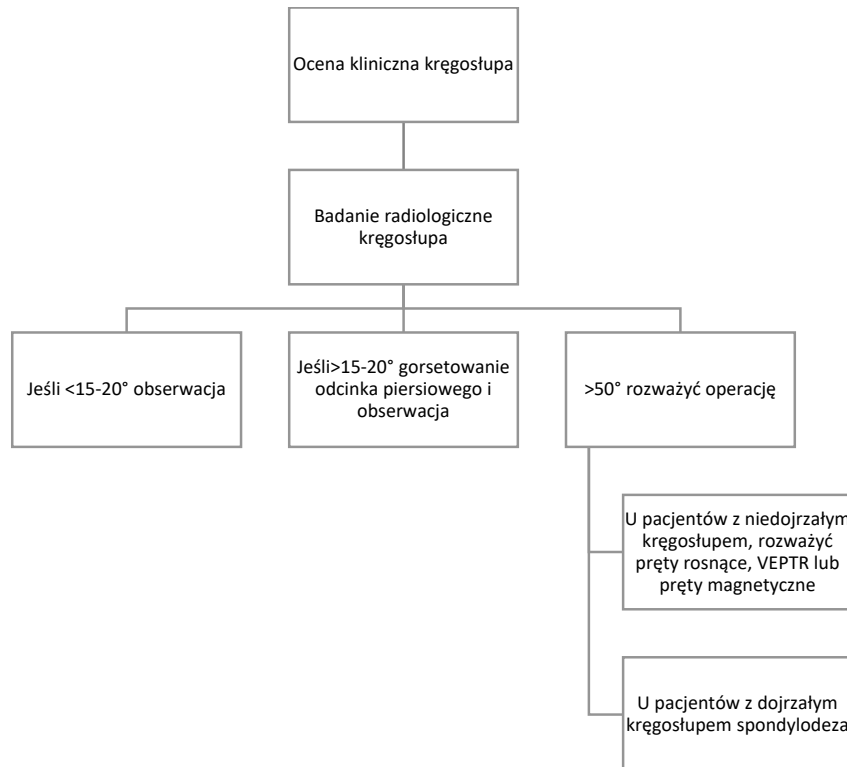
minimum 5 razy w tygodniu. Rekomendowane jest również stosowanie stabilizatorów podtrzymujących głowę i odcinek szyjny kręgosłupa. W zakresie pozycjonowania, u pacjentów, należy stosować systemy do pozycjonowania ciała w pozycji leżącej, także podczas snu. Zalecane są również specjalistyczne siedziska, systemy do pionizacji, stosowanie wałków, klinów i poduszek do pozycjonowania. W odniesieniu do mobilności pacjentów i wykonywanych ćwiczeń, należy rozważyć technologie wspomagające wykonywanie ruchów i codzienne funkcjonowanie, rekomendowane są urządzenia do nawiązywania komunikacji, w tym śledzące ruchy gałek ocznych. Wybrani niesiedzący pacjenci powinni również korzystać z hydroterapii z odpowiednim podtrzymaniem głowy i szyi. Fizjoterapia klatki piersiowej w tej grupie pacjentów jest niezwykle istotna w trakcie choroby, w okresie operacyjnym, profilaktyka zaburzeń oddechowych, poprawa parametrów oddechowych i oczyszczanie drzewa oskrzelowego. W tym zakresie zalecane jest stosowanie technik manualnych, w tym oklepywania, masażu wibracyjnego i pozycjonowania w celu pobudzenia drenażu.

Dla pacjentów siedzących głównymi celami fizjoterapii jest zapobieganie przykurczom, skoliozie i utrzymanie, odtworzenie lub wspomaganie codziennego funkcjonowania. W temacie rozciągania rekomendowane są techniki manualne pasywne lub czynno – bierne, zalecane 3-5 razy w tygodniu. Ortezy zalecane w nocy 5-7 razy w tygodniu na minimum 60 minut. Gorsety powinny być wykorzystywane w celu poprawy stabilizacji i poprawy wykonywania codziennych aktywności min 5 razy w tygodniu. Rekomendowane są również stabilizatory podtrzymujące głowę i odcinek szyjny kręgosłupa, pionizatory przy pionizacji zalecane 5-7 razy w tygodniu. W obszarze mobilności i ćwiczeń rekomendowany jest wózek elektryczny z możliwością pozycjonowania ciała. Ocenę kwalifikacji do stosowania elektrycznego wózka inwalidzkiego można rozpocząć przed 2 r.ż. Lekki wózek manualny rekomendowany jest dla silniejszych pacjentów. Polecane ćwiczenia dla pacjentów siedzących powinny skupiać się na poprawie codziennych aktywności ruchowych, ćwiczeniach równoważnych, ćwiczeniach ze skurczem koncentrycznym i ekscentrycznym, ćwiczeniach kondycyjnych dla poprawy wytrzymałości. Zalecana jest również hydroterapia, hipoterapia, pływanie, sport na wózkach. Fizjoterapia oddechowa jest zalecana w takim samym zakresie jak u pacjentów niesiedzących.

Dla pacjentów chodzących głównymi celami fizjoterapii jest utrzymywanie lub poprawa umiejętności wykonywania codziennych aktywności ruchowych i podtrzymywanie umiejętności chodzenia. W tym celu zalecane jest rozciąganie i

pozycjonowanie. Stosowanie technik manualnych w osiowym ustawieniu stawów, optymalnie 3-5 razy, rozciąganie aktywne lub wspomagane, stosowanie ortez i gorsetów dostosowane do potrzeb. W ramach ćwiczeń zalecana jest praca nad poprawą codziennych aktywności ruchowych, ćwiczenia równoważne, ćwiczenia ze skurczem izometrycznym koncentrycznym i ekscentrycznym, ćwiczenia kondycyjne dla poprawy wytrzymałości, minimum 30 minut, jak również hydrotterapia. Sprzęty zalecane w przypadku pacjentów chodzących to m.in. Pionizatory ze wspomaganie, gorsety piersiowe w celu utrzymania właściwej postawy w trakcie siedzenia i kołnierze szyjne zapewniające podparcie głowy. Aby zapewnić niezależność funkcjonalną, u chorych z ograniczoną wytrzymałością fizyczną zaleca się stosowanie lekkich, ręcznych wózków inwalidzkich lub kół wspomagających napęd.

W zakresie opieki ortopedycznej u pacjentów z SMA, zwraca się uwagę na kilka istotnych kwestii. Ponieważ skoliozy, jak szacują autorzy wytycznych występują u 60-90% chorych, zwłaszcza z SMA typu I i II, lekarze powinni na bieżąco dokonywać oceny kręgosłupa. U pacjentów niesiedzących można używać sztywnych gorsetów, jeśli tylko nie upośledzają czynności oddechowej.



Ryc. 4. Postępowanie z pacjentem z deformacją kręgosłupa. Objasnienie skrótów; VEPTR: pionowe rozsuwalne żebro tytanowe. *Zaadaptowano na podstawie Mercuri i wsp. 2018 [109].*

W przypadku pacjentów siedzących, u których skolioza jest powyżej 20 stopni kąta Cobba, ocenę należy powtarzać co 6 miesięcy do uzyskania dojrzałości kostnej, a następnie co rok. Jeśli istnieją wskazania, skoliozę należy korygować operacyjnie. Leczenie operacyjne jest zdecydowanie rekomendowane jeśli skrzywienie przekracza 50 stopni kąta Cobba. U pacjentów z niedojrzałym szkieletem należy rozważyć zastosowanie implantów wydłużających, prętów magnetycznych lub pionowego rozsuwalnego żebra tytanowego (VEPTR). Leczenie operacyjne skoliozy należy wstrzymać do momentu kiedy pacjent osiągnie 4 rok życia. U pacjentów z dojrzałym szkieletem zaleca się wykonanie spondylodezy. Należy zachować dostęp do kręgosłupa lędźwiowego, aby ułatwić dokanałowe podawanie leków. Szczegółowy schemat postępowania w obszarze ortopedii w SMA przedstawia Rycina 4.

Niezwykle istotna w opiece nad pacjentami z SMA jest również właściwa wentylacja i oczyszczanie drzewa oskrzelowego. Diagnostyka w tym zakresie w przypadku pacjentów niesiedzących powinna obejmować badanie pulsoksymentrem, wykonanie kapnografii z oceną końcowo-wydechowych stężeń CO₂ lub przezskórna w trakcie czuwania i polisomnografię, celem oceny i szybkiej identyfikacji podwyższonych stężeń CO₂ w czasie snu głębokiego i potencjalnej hipowentylacji nocnej. Polisomnografia jest również wskazana u pacjentów siedzących. Zarówno u jednych jak i drugich rekomenduje się proaktywną fizjoterapię klatki piersiowej i stosowanie koflatora. Wentylacja powinna być stosowana u wszystkich pacjentów z objawami i powinna to być wentylacja nieinwazyjna dwupoziomowym (dwufazowym) ciśnieniem dodatnim. U pacjentów chodzących, u których zwykle nie obserwuje się problemów oddechowych, zalecana jest ocena efektywności kaszlu i wykluczenie ewentualnej hipowentylacji nocnej [110].

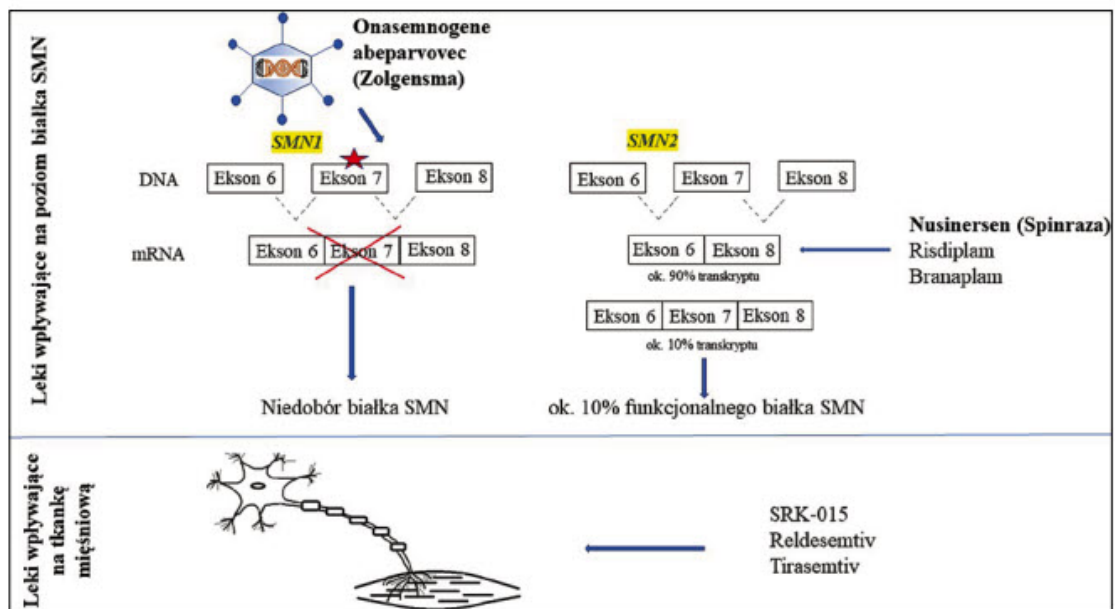
U pacjentów z SMA może dochodzić do zaburzeń odżywiania i połykania. Należy systematycznie monitorować ich masę ciała, stosować suplementację witaminy D₃ i wapnia.

U niektórych chorych występują zaburzenia metaboliczne i stwierdza się nieprawidłowy poziom glukozy, który również trzeba monitorować. Należy systematycznie oceniać ruchomość w stawach skroniowo-żuchwowych i stosować uzupełniające żywienie u osób z niską masą ciała [110].

Ważnym elementem, dla zachowania pełnej profilaktyki i proaktywnej postawy w opiece nad pacjentami z SMA jest wykonywanie wszystkich wymaganych szczepień zgodnie z kalendarzem, a ponadto corocznych szczepień przeciwko grypie i pneumokokom [110].

1.7. Farmakoterapia

Rdzeniowy zanik mięśni przez ponad 100 lat od zidentyfikowania pierwszych pacjentów pozostawał chorobą, w której leczenie farmakologiczne, modyfikujące przebieg choroby, nie było dostępne. Przełom w pracach nad potencjalną terapią stanowiło odkrycie genu SMN1 w 1995 roku i powiązanie go z SMA. Dzięki temu, w kolejnych latach ruszyły prace nad badaniami przedklinicznymi, które przynosiły obiecujące efekty, a następnie w 2011 roku nad pierwszymi badaniami klinicznymi u ludzi [111]. Postępy w badaniach klinicznych i wykazywana skuteczność i bezpieczeństwo terapii zaowocowały rejestracją 3 leków, pierwszego w 2016 r. w Stanach Zjednoczonych i w 2017 r. w Unii Europejskiej, oligonukleotydu antysensownego (ang. ASO), nusinersenu (Spinraza), W 2019 r. w Stanach i w 2020 r. w UE zarejestrowano terapię genową z zastosowaniem wektora adenowirusa 9 (AAV9) onasemnogen abeparwovek (Zolgensma). W roku 2020 do listy leków doszedł również rysdyplam (Evrysdi), z grupy cząsteczek małych, pochodnych pirydazyny, zarejestrowany w Stanach, a następnie w 2021 r. w UE [112]. Aktualnie zarejestrowane terapie skupiają się na dwóch mechanizmach działania, które mają na celu albo zwiększenie produkcji pełnowartościowego białka SMN poprzez modyfikację splicingu genu SMN2 albo dostarczenie funkcjonalnego transgenu SMN1, zastępującego ten brakujący.



Ryc. 5. Mechanizm działania leków w SMA [113].

Pierwszy mechanizm jest zastosowany w przypadku nusinersenu i rysdyplamu, drugi zaś dla onasemnogen abeparwovek.

Nusinersen, należy do grupy oligonukleotydów antysensownych, zwiększających proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2. Lek wiąże się z intronowym wyciszaczem splicingu (ang. ISS-N1) zlokalizowanym w intronie 7 prekursora mRNA. W wyniku tego specyficznego wiązania nusinersen wypiera czynnik splicingowy, heterogenną jądrową rybonukleoproteinę (ang. hnRNP), zatrzymując splicing i utrzymując kluczowy ekson 7 w mRNA dla genu SMN2 [114]. Schemat działania leku przedstawia Rycina 5. ASO nie przenika bariery krew-mózg, stąd jego podawanie jest w formie dokanałowej, bezpośrednio do przestrzeni podpajęczynówkowej [114].

Lek zarówno w Stanach jak i w Unii Europejskiej został zarejestrowany w szerokim wskazaniu, niezależnie od typu SMA czy wieku pacjenta. W pierwszym roku podawanie obejmuje 6 dawek leku, z bardziej intensywnym okresem nasycającym w pierwszych 2 miesiącach, po których rozpoczynają się dawki podtrzymujące podawane co 4 miesiące [21].

Dane dotyczące skuteczności nusinersenu obejmują dwa badania kliniczne fazy 3, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane procedurą pozorowaną, ENDEAR i CHERISH, otwarte badanie fazy 2 u objawowych niemowląt CS3A, badania niemowląt przedobjawowych z rozpoznaniem SMA w obserwacji NURTURE, randomizowanego badania grup równoległych EMBRACE oraz zintegrowaną analizę czterech otwartych badań u pacjentów w wieku od 2 do 15 lat CS2, CS12, CS1, CS10 [69, 115-119]. W badaniach klinicznych nusinersenu udział wzięło 323 pacjentów, ale w rzeczywistej praktyce na przestrzeni ostatniej dekady, liczba leczonych chorych z SMA na całym świecie urosła do ponad 11 000 pacjentów. Dane raportujące wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wykazują istotny wzrost przeżycia i poprawy funkcji motorycznych u niemowląt. Poprawa w zakresie motoryki jest również obserwowana u dzieci i dorosłych z typem 2 i 3 [120, 121]. Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych przy podaniu leku zalicza się: ból, głowy, wymioty i ból pleców, działania uznane za związane z samą procedurą nakłucia lędźwiowego [122].

Drugim, zarejestrowanym w SMA lekiem, jest onasemnogen abeparwovek, terapia genowa, której podstawowym mechanizmem działania jest wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu SMN1. Lek jest niereplikującym, rekombinowanym wektorem opartym na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 (ang. AAV9), zawierającym komplementarne DNA (ang. cDNA) ludzkiego genu SMN1.

Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupełniającej się dwuniciowej cząsteczki [123].

Lek jest podawany jednorazowo we wlewie dożylnym. Aby kwalifikować się do otrzymywania terapii genowej, pacjenci muszą być przebadani na obecność przeciwciał anty-AAV9, które mogą zwiększać ryzyko odpowiedzi immunologicznej, skutkując zmniejszoną transdukcją i ograniczoną odpowiedzią na leczenie. Miana przeciwciał anty-AAV9 nie mogą być wyższe niż 1:50 [124]. Z uwagi na wystąpienie odpowiedzi immunologicznej na kapsyd AAV9 i potencjalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenia stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi, które należą do najczęstszych działań niepożądanych, przed rozpoczęciem leczenia i do kilku miesięcy po podaniu, zaleca się stosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami [124].

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku wykazano w badaniach fazy 1 START i fazy 3 STRIVE-US, STRIVE-EU i SPRINT oraz w ich długoterminowych badaniach rozszerzonych. Niemowlęta z SMA leczone onasemnogen abeparwówek osiągnęły wyniki przeżycia i kamienie milowe rozwoju ruchowego nieobserwowane w naturalnej historii SMA [125-127]. Wskazania rejestracyjne dla terapii genowej w Stanach Zjednoczonych obejmują leczenie dzieci do 2 roku życia, natomiast w Unii Europejskiej typ I lub do 3 kopii genu SMN2, u niemowląt i dzieci ≤ 21 kg [127].

Rysdyplam jest lekiem z grupy małych cząsteczek, pochodnych pirydazyny, nie należy do grupy oligonukleotydów antysensownych. Jego działanie jest tak jak w przypadku nusinersenu oparte na alternatywnym splicingu genu SMN2, ale punkty uchwytu leku są inne. Działanie rysdyplamu skupia się na wiązaniu w dwóch miejscach pre-mRNA genu SMN2, do eksonowego wzmacniacza splicingu 2 (ang. ESE2) i końca 5' w eksonie 7 przemieszczając hnRNP i wzmacniając wiązanie do małej jądrowej rybonukleoproteiny (ang. snRNP) U1. Efektem działania jest utrzymanie eksonu 7 i zwiększenie produkcji pełnowartościowego białka przeżycia neuronów ruchowych z użyciem genu SMN2 [128, 129]. Wskazania rejestracyjne w Stanach obejmują leczenie wszystkich pacjentów, w UE podobnie, ale z wyszczególnieniem typu 1, 2, 3 lub do 4 kopii genu SMN2 [130, 131]. Lek podawany jest doustnie w formie syropu, raz dziennie.

Badania kliniczne rysdyplamu obejmują szeroką populację pacjentów od przedobjawowych niemowląt po młodych dorosłych do 25 r.ż. Obserwacje skupiają się na czterech kluczowych badaniach fazy 2-3, otwartym, jednoramiennym badaniu FIREFISH

dla typu I, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu SUNFISH dla typu II/III, otwartym, jednoramiennym badaniu JEWELFISH dla typu I/II/III dla pacjentów uprzednio leczonych innymi terapiami i otwartym, jednoramiennym badaniu RAINBOWFISH dla pacjentów przedobjawowych [132-134]. Dane z kluczowych badań rysdyplamu (FIREFISH, SUNFISH) potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leku w zakresie osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego czy też poprawy lub stabilizacji progresji choroby [133, 135]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych rysdyplamem były: biegunka, nudności, owrzodzenia jamy ustnej i afty, wysypka, ból głowy, gorączka, zakażenia układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza i bóle stawów [136]. Liczba pacjentów leczonych rysdyplamem w badaniach klinicznych szacowana jest na około 450 pacjentów [127].

W toku są badania kliniczne nad terapiami, które mogłyby być uzupełniające względem trzech powyższych, z uwzględnieniem cząsteczek neuroprotektynnych, stabilizujących złącze nerwowo-mięśniowe, inhibitorów miostatyny czy też szybkich aktywatorów mięśni szkieletowych (ang. FSTA) [137].

2. Analizy farmakoekonomiczne w programach lekowych

Farmakoekonomika to gałąź ekonomii zdrowia, która skupia się na porównaniu kosztów i efektów wynikających z wprowadzenia konkretnego leku do systemu ochrony zdrowia. Pod tym względem, analizy farmakoekonomiczne są jednym z najistotniejszych narzędzi w zakresie stosowanej polityki lekowej. Głównym celem takich analiz jest optymalizacja gospodarki lekowej przy wykorzystaniu i udostępnieniu pacjentom leków najbardziej efektywnych, ale przy tym ekonomicznie opłacalnych. Analizy farmakoekonomiczne mają uwzględniać perspektywę pacjenta, lekarza, płatnika i szerszą perspektywę społeczną, włączając w to wszystkie ponoszone na analizowaną interwencję koszty [138].

W Polsce proces podejmowania decyzji w dziedzinie ochrony zdrowia z wykorzystaniem dowodów naukowych (ang. EBM, evidence based medicine) został zapoczątkowany kilkanaście lat wstecz, wraz z utworzeniem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – AOTMiT w 2005 r. Każda rejestracja leku w określonym wskazaniu przez właściwy urząd, w tym wypadku, Europejską Agencję Leków pociąga za sobą decyzje, czy dana terapia ma zasadność finansowania ze środków publicznych czy też

nie. Decyzję taką podejmuje Ministerstwo Zdrowia w oparciu o proces weryfikacji dowodów naukowych i wpływu na budżet przeprowadzany przez AOTMiT. Jednym z elementów oceny jest program lekowy, który jest świadczeniem gwarantowanym, prowadzonym w wybranych jednostkach chorobowych i obejmujący ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów.

2.1. Rodzaje kosztów i analiz farmakoekonomicznych

2.1.1. Podział kosztów

Koszty związane z daną jednostką chorobową, czy też grupą chorób można w medycynie zwykle podzielić na trzy składowe:

1. Koszty bezpośrednie (z ang. direct)
2. Koszty pośrednie (z ang. indirect)
3. Koszty niewymierne, związane ze śmiertelnością (z ang. mortality)

Koszty bezpośrednie to wydatki, które można wyliczyć na podstawie dostępnych danych dotyczących kosztów leczenia farmakologicznego, czyli kosztów podanych leków, kosztów procedur medycznych związanych z daną jednostką chorobową, w tym hospitalizacji, zabiegów operacyjnych, konsultacji specjalistów, kosztów wyrobów medycznych zużytych w trakcie pobytu pacjenta w szpitalu, czy też przekazanych na użytek domowy. Do tej kategorii kosztów zaliczane również będą wizyty domowe w tym lekarza, pielęgniarki czy fizjoterapeuty czy też wydatki ponoszone na opiekę domową związaną z chorobą pacjenta. Do kosztów bezpośrednich zaliczana jest również diagnostyka pacjenta [139].

Drugą kategorią kosztów są koszty pośrednie, które zwykle stanowią bardziej złożony obszar i przewyższają koszty bezpośrednie [140]. Do kosztów pośrednich zaliczamy m.in.: koszty utraconej produktywności, zarówno tej dotyczącej produktywności pacjenta jak i opiekuna, zarówno w odniesieniu do pracy zarobkowej jak też pracy niepłatnej lub wolontariatu czy też czasu wolnego. W zakresie pracy płatnej można dodatkowo wyróżnić koszty utracone w związku z nieobecnością pracownika w pracy, czyli absenteizm, jak również koszty wynikające ze zmniejszonej efektywności danej pracy w związku ze zmniejszoną czy też zaburzoną uwagą pracownika związaną z chorobą, czyli prezenteizm. W kategorię kosztów pośrednich wchodzi również wydatki związane z podróżami i wyżywieniem związanym z wizytami u specjalistów czy też pobytami szpitalnymi. Do kosztów pośrednich zaliczane są także wydatki związane z potrzebami dostosowania samochodu, mieszkania czy domu na rzecz osoby chorej [139].

Trzecią kategorią kosztów, którą należy rozważyć w analizach farmakoeconomicznych, a która nie pojawia się często w ujęciu podsumowań kosztów związanych z chorobą, są koszty związane bezpośrednio ze śmiertelnością pacjenta, szacowane na podstawie statystycznej wartości życia i różnicą pomiędzy średnią długością życia w populacji a długością życia pacjenta z daną jednostką chorobową [141].

2.1.2. Rodzaje analiz farmakoeconomicznych

Pełna ocena ekonomiczna porównuje koszty i wyniki zdrowotne co najmniej dwóch interwencji. Interwencja będąca przedmiotem zainteresowania porównywana jest z dostępną, najlepszą alternatywą (lub alternatywami). Wyróżniamy pięć pełnych ocen ekonomicznych: analizę wydajności kosztów (ang. CBA, Cost-Benefit Analysis), analizę konsekwencji kosztów (ang. CCA, Cost-Consequence Analysis), analizę efektywności kosztów (ang. CEA, Cost-Efficacy Analysis), analizę użyteczności kosztów (ang. CUA Cost-Utility Analysis) i analizę minimalizacji kosztów (ang. CMA Cost-Minimisation Analysis).

Analiza efektywności kosztów (CEA) jest jedną z najczęściej stosowanych analiz w farmakoeconomic. Głównym celem tej analizy jest porównanie działania dwóch leków lub efektów zastosowania wybranego leku względem braku interwencji lub standardowo przyjętej praktyki. W analizie oceniane są zarówno koszty jak i efekty kliniczne wybranego leku. Koszty są przedstawiane w jednostkach monetarnych, a efekty kliniczne w jednostkach naturalnych m.in.: latach życia skorygowanych o jakość (ang. QALY, Quality Adjusted Life Years), gdzie każdemu zyskanemu rokowi życia odpowiada waga w zakresie od 0 do 1, odzwierciedlająca poziom jakości życia w danym roku; czas wolny od objawów choroby czy też liczba pacjentów, których udało się uchronić przed wystąpieniem objawów. Wynik analizy jest prezentowany za pomocą inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. ICER, incremental cost-effectiveness ratio):

$$ICER = \frac{\text{Koszt A} - \text{Koszt B}}{\text{Efekt A} - \text{Efekt B}}$$

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów informuje jaki jest koszt uzyskania dodatkowej jednostki wyniku, jeśli zastąpimy wybraną interwencję zdrowotną inną procedurą, lub jaką uzyskamy oszczędność jeśli zmniejszymy efektywność o jednostkę.

Istotną częścią analizy CEA jest analiza wrażliwości, oceniająca wpływ zmian kluczowych parametrów na ostateczny wynik analizy [138].

Analiza użyteczności kosztów (CUA) jest przeprowadzana, gdy zastosowanie wybranej interwencji będzie miało istotny wpływ na jakość życia pacjenta lub gdy analizowana interwencja może nieść ze sobą ryzyko zgonu pacjenta. Prezentowany rodzaj analizy stosowany jest przy porównywaniu dwóch komparatorów, których efekty różnią się od siebie. Koszty stosowanej interwencji wyrażone są w jednostkach monetarnych, natomiast efekty w jednostkach użyteczności m.in.: omówione wyżej QALY czy też równoważnik lat życia przeżytych w pełnym zdrowiu (ang. HYE, high-life equivalent). Zastosowanie uniwersalnych jednostek użyteczności pozwala na jednoczesowe porównanie wielu efektów terapeutycznych, za pomocą QALY czy HYE.

Wynik analizy prezentowany jest za pomocą inkrementalnego współczynnika koszt-użyteczność, aczkolwiek ze względu na najczęściej stosowanych w analizach wskaźnik QALY, wynik jest przedstawiany jako koszt/QALY [138].

2.2 Prace z zakresu farmakoekonomiki w SMA

Z uwagi na fakt, że SMA jest chorobą o ciężkim przebiegu, z grupy chorób rzadkich, wydatki ponoszone na tę populację pacjentów zwykle znacząco odbiegają od wydatków związanych z innymi chorobami. Porównując grupę pacjentów z SMA do grupy komparatora bez SMA, w retrospektywnej analizie, z lat 2003-2012 wykazano, że urocznione, średnie wydatki ponoszone na pacjentów z SMA wynosiły 25-krotność wydatków na pacjenta bez SMA, odpowiednio \$47 862 ± 88 607 względem \$1861 ± 6374, ($p < 0.001$) [142].

Polska praca o zbliżonej tematyce została opublikowana w bieżącym roku, 2023 przez Krupa D. i wsp., gdzie autorzy analizują całość kosztów związanych z opieką i leczeniem pacjentów z SMA w Polsce przed wprowadzeniem programu B.102, dla dwóch kohort pacjentów. Pierwszej urodzonej w 2014 roku przed dostępnością leczenia i i drugiej urodzonej w 2019 roku, kiedy to rozpoczął się program B. 102 i zostali do niego włączeni pierwsi pacjenci [143].

Zbliżona praca Zuluaga-Sanchez i wsp., pogłębiona o modelowanie farmakoekonomiczne, wykazała, że leczenie nusinersenem w Szwecji potwierdziło wpływ na całkowite przeżycie pacjentów i lata życia skorygowane o jakość (z ang. QALY) uwzględniając inkrementalny koszt interwencji powyżej 21 mln koron (€2 mln). Nusinersen nie okazał się kosztowo efektywny, gdyby przyjąć próg gotowości do pokrycia kosztów terapii wynoszący w

Szwecji 2 mln koron (€196,600) [144]. W praktyce oznacza to, że przyjęty próg finansowania, który wyznacza poziom do jakiego finansowanie danej interwencji przynosi wymierny efekt leczniczy dla pacjenta, został przekroczony. Pomimo, że pacjent odnosił wymierną korzyść z leczenia, to próg jej opłacalności nie mieścił się w założonym przez płatnika limicie finansowania.

V. CEL PRACY

Celem pracy jest porównanie kosztów opieki pacjenta z SMA przed i po rozpoczęciu leczenia nusinersenem, na podstawie dostępnych wycen procedur przyjętych przez Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku jak również kosztów ponoszonych na opiekę nad dzieckiem z SMA raportowanych przez rodziców/opiekunów.

Celem bieżącej pracy jest uwzględnienie poprzednich doniesień [143, 144] i analiza kosztów związanych z opieką i leczeniem przed i po zastosowaniu nusinersenu w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym, ale bez stosowania metod analiz farmakoekonomicznych, które wymagają dostępu do zaawansowanych modeli obliczeniowych i nie są dostępne na poziomie akademickim.

1. Wycena świadczeń opieki zdrowotnej w programie lekowym B.102

Zapisy Zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, w ramach programu lekowego B.102 precyzują jakie świadczenia mogą zostać zrealizowane i rozliczone w ramach wyżej wymienionego programu. Rodzaje świadczeń, które mogą być rozliczone to:

- hospitalizacja związana z wykonaniem programu, hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci,
- hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu,
- hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą tomografii komputerowej,
- hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym lub pod kontrolą tomografii komputerowej.

Wartość punktową zawartych w programie B.102 świadczeń przedstawia Tabela 3.

Poza wymienionymi świadczeniami, świadczeniodawcom realizującym program lekowy B.102 przysługuje również „ryczałt za diagnostykę”, który w pierwszym roku leczenia jest

na poziomie 1200 zł, w drugim roku i kolejnych latach na poziomie 600 zł. W ramach ryczału za diagnostykę finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych w trakcie kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, jak również w trakcie jego trwania, w danym roku kalendarzowym. Z tego świadczenia wyłączone są badania genetyczne, które są wymagane w trakcie kwalifikacji pacjentów do programu i mogą zostać rozliczone w kwocie 1034 zł jako świadczenie w ramach „kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”.

| Kod świadczenia | 5.08.07.0000001 | 5.08.07.0000002 | 5.08.07.0000003 | 5.08.07.0000024 | 5.08.07.0000025 |
|------------------------------|---|--|---|--|--|
| Nazwa świadczenia | hospitalizacja związana z wykonaniem programu | hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą tomografii komputerowej | hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym lub pod kontrolą tomografii komputerowej |
| Wartość punktowa świadczenia | 486,72* | 540,8* | 486,72 | 900,00* | 678,72* |

Tabela 3. Wartość punktowa świadczeń w programie B. 102 (na podstawie załącznika nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r.) Oznaczenie* odnosi się do osobodnia

VI. METODY

Metodologia pracy oparta była na dwóch niezależnych źródłach danych. Pierwszym źródłem danych była wycena poszczególnych świadczeń zdrowotnych otrzymywanych przez pacjentów z diagnozą SMA w ramach klasyfikacji ICD-10, z rozpoznaniem głównym oznaczonym jako G.12, G.12.0, G.12.1, na podstawie raportów Działu Rozliczeń Usług Medycznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Raporty miały na celu wydorebnienie dwóch zakresów danych. Pierwszy zakres obejmował czas, kiedy to pacjenci otrzymywali świadczenia poza programem B.102 i nie byli leczeni nusinersenem. Przyjęty zakres świadczeń poza programem B.102 obejmował lata 2016-2021. Z uwagi na fakt, że

przed dostępnością leczenia, świadczenia w ośrodkach klinicznych dla pacjentów z SMA, w dużej mierze ograniczały się do pierwszej diagnostyki różnicowej, a następnie pomocy w stanach nagłych, dane z lat 2016-2021 wydają się być najbardziej reprezentatywne i nie były poszerzone o lata przed rokiem 2016. Drugim zakresem danych były wyceny świadczeń w ramach programu B.102, kiedy to pacjent rozpoczął leczenie nusinersenem. Dane dostępne w tym zakresie obejmowały okres od roku 2019 do czerwca 2022 roku.

Drugim źródłem danych było przeprowadzone wśród rodziców lub opiekunów pacjentów z SMA, badanie ankietowe mające na celu ocenę kosztów związanych z opieką nad dzieckiem przed i po wdrożeniu leczenia (zał. 1). Badanie było oparte na trzech częściach:

- 1) Metryce pacjenta, z uwzględnieniem typu i stanu funkcjonalnego;
- 2) Stanu faktycznego przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem;
- 3) Stanu aktualnego w trakcie leczenia nusinersenem w programie B.102.

Badanie „Ocena kosztów związanych z pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni przed i po włączeniu terapii nusinersenem” zarejestrowane pod numerem 551/2022, uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Badanie było prowadzone od września 2022 roku do końca I kwartału roku 2023. Ankiety były wypełniane anonimowo, a udział w nich był dobrowolny. Większość pytań w badaniu była pytaniami zamkniętymi a szacowany czas wypełnienia ankiety nie przekraczał 15 minut. Rodzice/opiekunowie pacjentów byli proszeni o wypełnienie ankiety w trakcie ich pobytu w szpitalu i pozostawienie jej w Sekretariacie Kliniki. Udział w badaniu wzięło 20 z 25 rodziców/opiekunów pacjentów aktualnie leczonych nusinersenem w Klinice Neurologii Rozwojowej UCK, co stanowi reprezentatywną grupę 80% pacjentów.

VII. WYNIKI

1. Podsumowanie kosztów na podstawie wycen procedur UCK

1.1. Rodzaje świadczeń i analizowane procedury medyczne

Na podstawie danych udostępnionych przez UCK świadczenia udzielone pacjentom z SMA zostały podzielone na typy SMA i skatalogowane w odpowiednie grupy:

- Anestezjologia
- Fizjoterapia
- Hospitalizacja neurologiczna

- Neurologia ambulatoryjna
- Badania genetyczne
- Inne
- Obsługa programu lekowego

Rodzaje produktów czy też świadczeń, które były uwzględnione bardziej szczegółowo pokazuje Tabela 4.

| RODZAJ ŚWIADCZENIA |
|--|
| ANESTEZJOLOGIA I INTENSYWNA TERAPIA DLA DZIECI II POZIOM REFERENCYJNY - HOSPITALIZACJA |
| BADANIA GENETYCZNE |
| BADANIA GENETYCZNE- ŚWIADCZENIA UDZIELANE OSOBOM DO UKOŃCZENIA 18. ROKU ŻYCIA (ŚWIADCZENIA FINANSOWANE ODRĘBNIEM W PSZ) |
| ENDOKRYNOLOGIA DZIECIĘCA - HOSPITALIZACJA |
| FIZJOTERAPIA AMBULATORYJNA |
| FIZJOTERAPIA AMBULATORYJNA DLA OSÓB O ZNACZNYM STOPNIU NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI |
| LEKARSKA AMBULATORYJNA OPIEKA REHABILITACYJNA |
| LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI |
| NEFROLOGIA - HOSPITALIZACJA |
| NEFROLOGIA - HOSPITALIZACJA- ŚWIADCZENIA UDZIELANE OSOBOM DO UKOŃCZENIA 18. ROKU ŻYCIA (ŚWIADCZENIA FINANSOWANE ODRĘBNIEM W PSZ) |
| NEONATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - III POZIOM REFERENCYJNY - N20, N21, N22, N23, N24, N25 |
| NEONATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - N20, N24, N25 |
| NEUROLOGIA DZIECIĘCA - HOSPITALIZACJA |
| PEDIATRIA - HOSPITALIZACJA |
| PEDIATRIA - HOSPITALIZACJA |
| PROGRAM LEKOWY - LECZENIE RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI |
| ŚWIADCZENIA W SZPITALNYM ODDZIALE RATUNKOWYM |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ENDOKRYNOLOGII DLA DZIECI |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ENDOKRYNOLOGII DLA DZIECI-ŚWIADCZENIA PIERWSZORAZOWE |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GENETYKI |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GENETYKI-ŚWIADCZENIA PIERWSZORAZOWE |

| |
|--|
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GENETYKI-ŚWIADCZENIA UDZIELANE OSOBOM DO UKOŃCZENIA 18-GO R.Ż. (ŚWIADCZENIA FINANSOWANE ODREBNIEM W PSZ) |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEFROLOGII DLA DZIECI |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEFROLOGII DLA DZIECI-ŚWIADCZENIA PIERWSZORAZOWE |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII DZIECIĘCEJ |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII DZIECIĘCEJ-ŚWIADCZENIA PIERWSZORAZOWE |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OKULISTYKI |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OKULISTYKI-ŚWIADCZENIA UDZIELANE OSOBOM DO UKOŃCZENIA 18-GO R.Ż. (ŚWIADCZENIA FINANSOWANE ODREBNIEM W PSZ) |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OTOLARYNGOLOGII |
| ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OTOLARYNGOLOGII-ŚWIADCZENIA UDZIELANE OSOBOM DO UKOŃCZENIA 18-GO R.Ż. (ŚWIADCZENIA FINANSOWANE ODREBNIEM W PSZ) |

Tabela 4. Rodzaje świadczeń przyjmowanych do wyceny kosztów UCK.

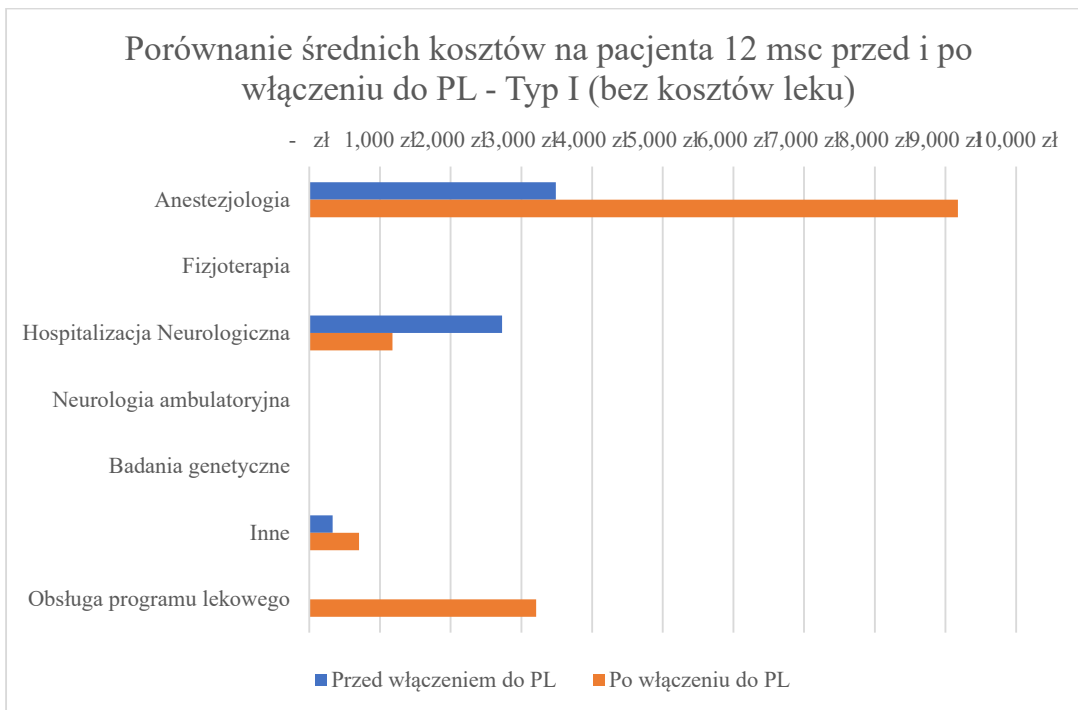
1.2. Wyniki średnich kosztów przed i po włączeniu do programu lekowego

Z uwagi na fakt, że włączenie leczenia i koszty samego leku stosowanego w ramach chorób rzadkich zwykle znacznie przekraczają próg opłacalności przyjęty przez płatnika publicznego a szacowany w Polsce na trzykrotność wartości produktu krajowego brutto (PKB) [145] zasadnym było skupienie się na wydatkach związanych z samymi procedurami medycznymi bez uwzględniania kosztów leku.

Pacjenci leczeni w Klinice Neurologii Rozwojowej UCK mieli różne czasy obserwacji, zarówno przed włączeniem do programu lekowego jak również po włączeniu do leczenia nusinersenem. Włączanie pacjentów do leczenia następowało również dla każdego indywidualnego pacjenta w innym miesiącu. Biorąc pod uwagę powyższe, najbardziej zasadne wydało się odcięcie takich samych punktów czasowych z indywidualnym podejściem do każdego pacjenta, bazując na dostępnej dacie włączenia pacjenta do programu lekowego. Przyjęty okres obserwacji dla analizowanych danych to 12 miesięcy przed włączeniem do programu i 12 miesięcy po włączeniu do programu lekowego. Analiza prezentowanych kosztów to wydatki w przeliczeniu na jednego pacjenta w typie I, II lub III.

Dla typu I SMA, gros raportowanych kosztów przed włączeniem do programu lekowego poniesiono w ramach świadczeń związanych z hospitalizacją neurologiczną i

anestezjologią, odpowiednio 2727 zł i 3488 zł, wyniki szczegółowe są zaprezentowane na Rycinie 6 i w Tabeli 5. Jednostkowo raportowane koszty związane ze świadczeniami z zakresu endokrynologii, nefrologii, neonatologii czy pediatrii zgrupowane w kategorii „Inne” wyniosły średnio 329 zł.



Ryc. 6. Porównanie średnich kosztów Typ I; PL – Program Lekowy

| Okres 12 miesięcy przed włączeniem do PL | Typ I | | | |
|--|----------|----------|-------------|-------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% |
| Koszty świadczeń poza programem | 6,548 zł | 4,441 zł | 2,504 zł | 4,441 zł |
| Anestezjologia | 3,488 zł | - zł | - zł | - zł |
| Fizjoterapia | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Hospitalizacja Neurologiczna | 2,727 zł | 4,411 zł | - zł | 4,441 zł |
| Neurologia ambulatoryjna | 4 zł | - zł | - zł | - zł |
| Badania genetyczne | - zł | - zł | - zł | - zł |

| | | | | |
|-------------|--------|------|------|------|
| Inne | 329 zł | - zł | - zł | - zł |
|-------------|--------|------|------|------|

Tabela 5. Porównanie kosztów Typ I – przed włączeniem do PL z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla.

Po włączeniu do programu lekowego B.102 i rozpoczęciu leczenia nusinersenem, trend między wydatkami związanymi z hospitalizacją neurologiczną został utrzymany, aczkolwiek różnica pomiędzy tymi wydatkami zwiększyła się prawie ośmiokrotnie. Koszty świadczeń w anestezjologii wyniosły średnio 9175 zł względem 1178 zł poniesionych w ramach hospitalizacji neurologicznej. Wyższe koszty w grupie anestezjologii odnotowano z uwagi na raportowane wydatki związane z pobytem jednego z pacjentów z typem I na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. Na drugim miejscu uplasowały się koszty związane z poniesioną obsługą programu lekowego na średnim poziomie 3210 zł (Ryc. 6; Tabela 6.). Gdyby wyjąć z danego podsumowania koszty związane z pacjentem przebywającym na OIOM zarówno przed jak i po włączeniu leczenia koszty te są znacząco niższe, a mediany w obu obserwacjach zbliżone (Tabela 7 i 8).

| Okres 12 miesięcy po włączeniu do PL | Typ I | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% |
| Koszty całkowite | 513,231 zł | 322,933 zł | 320,279 zł | 643,693 zł |
| Koszty świadczeń poza programem i obsługa programu | 14,268 zł | 4,312 zł | 2,407 zł | 7,916 zł |
| Anestezjologia | 9,175 zł | - zł | - zł | - zł |
| Fizjoterapia | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Hospitalizacja Neurologiczna | 1,178 zł | - zł | - zł | 1,739 zł |
| Neurologia ambulatoryjna | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Badania genetyczne | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Inne | 705 zł | - zł | - zł | - zł |
| Obsługa programu lekowego | 3,210 zł | 2,685 zł | 2,193 zł | 4,189 zł |

Tabela 6. Porównanie kosztów Typ I – po włączeniu do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla.

| Okres 12 miesięcy przed włączeniem do PL | Typ I - wyniki z pominięciem wydatków na pacjenta 182614XXXXX | | | | Pacjent 182614XXXXX |
|--|---|----------|-------------|-------------|---------------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% | |
| Koszty świadczeń poza programem | 3,291 zł | 4,441 zł | 2,318 zł | 4,441 zł | 48,890 zł |
| Anestezjologia | - zł | - zł | - zł | - zł | 48,832 zł |
| Fizjoterapia | - zł | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Hospitalizacja Neurologiczna | 2,937 zł | 4,441 zł | - zł | 4,441 zł | - zł |
| Neurologia ambulatoryjna | - zł | - zł | - zł | - zł | 58 zł |
| Badania genetyczne | - zł | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Inne | 354 zł | - zł | - zł | - zł | - zł |

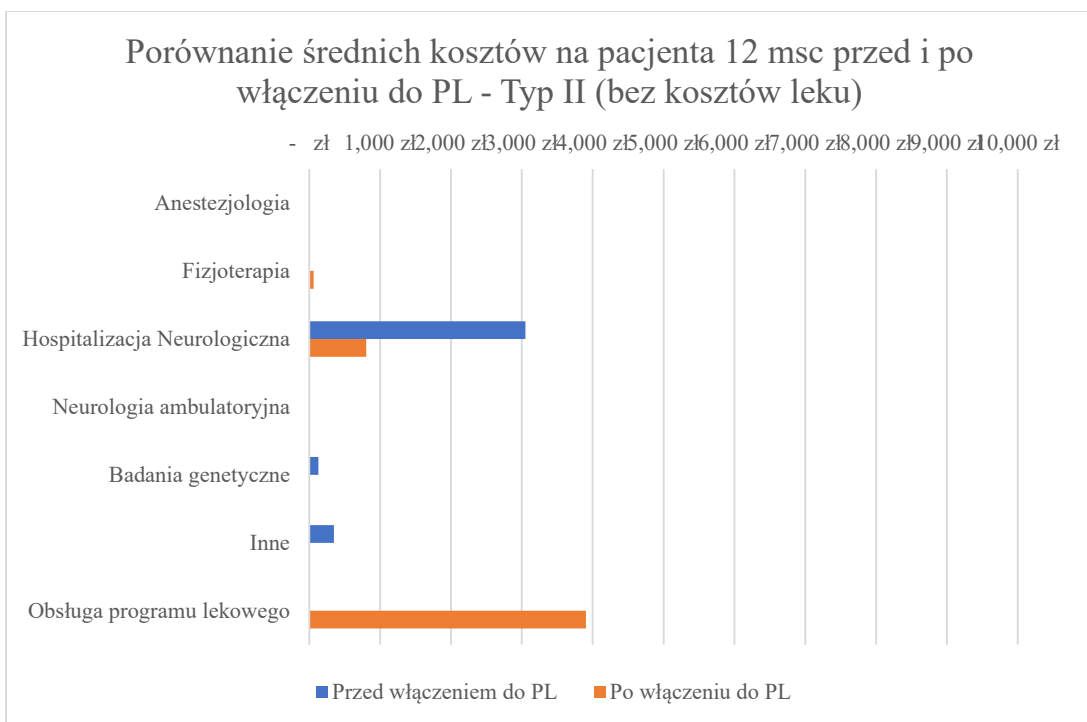
Tabela 7. Porównanie kosztów Typ I – przed włączeniem do PL z wyłączeniem pacjenta 182614XXXXX.

| Okres 12 miesięcy po włączeniu do PL | Typ I - wyniki z pominięciem wydatków na pacjenta 182614XXXXX | | | | Pacjent 182614XXXXX |
|---|---|------------|-------------|-------------|---------------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% | |
| Koszty całkowite | 420,301 zł | 321,940 zł | 319,890 zł | 639,441 zł | 1,721,324 zł |
| Koszty świadczeń poza programem i obsługa programu | 5,079 zł | 4,224 zł | 2,368 zł | 6,400 zł | 133,723 zł |
| Anestezjologia | - zł | - zł | zł | - zł | 128,447 zł |
| Fizjoterapia | - zł | - zł | zł | - zł | - zł |
| Hospitalizacja Neurologiczna | 912 zł | - zł | zł | - zł | 4,636 zł |
| Neurologia ambulatoryjna | - zł | - zł | zł | - zł | - zł |

| | | | | | | |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----|-----|
| Badania genetyczne | - zł | - zł | zł | - zł | zł | - |
| Inne | 760 zł | - zł | zł | - zł | zł | - |
| Obsługa programu lekowego | 3,407 zł | 2,847 zł | 2,268 zł | 4,224 zł | zł | 641 |

Tabela 8. Porównanie kosztów Typ I – po włączeniu do PL, z wyłączeniem pacjenta 182614XXXX.

Dla typu II, najwyższe koszty związane z zapewnionymi świadczeniami przed włączeniem do programu lekowego, były realizowane w ramach hospitalizacji neurologicznej i wynosiły średnio 3051 zł. Na drugim miejscu znalazły się świadczenia zgrupowane w puli „Inne” podobnie jak dla typu I i wyniosły one średnio 349 zł, szczegółowe wyniki zaprezentowane są na Rycinie 7 i w Tabeli 9.



Ryc. 7. Porównanie średnich kosztów typ II; PL – program lekowy.

| Okres 12 miesięcy przed włączeniem do PL | Typ II | | | |
|--|----------|----------|-------------|-------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% |
| Koszty świadczeń poza programem | 3,536 zł | 4,323 zł | 2,318 zł | 4,636 zł |
| Anestezjologia | - zł | - zł | - zł | - zł |

| | | | | |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Fizjoterapia | zł - | zł - | zł - | zł - |
| Hospitalizacja Neurologiczna | zł 3,051 | zł 4,323 | zł 2,318 | zł 4,636 |
| Neurologia ambulatoryjna | zł 8 | zł - | zł - | zł - |
| Badania genetyczne | zł 129 | zł - | zł - | zł - |
| Inne | zł 349 | zł - | zł - | zł - |

Tabela 9. Porównanie kosztów Typ II – przed włączeniem do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla.

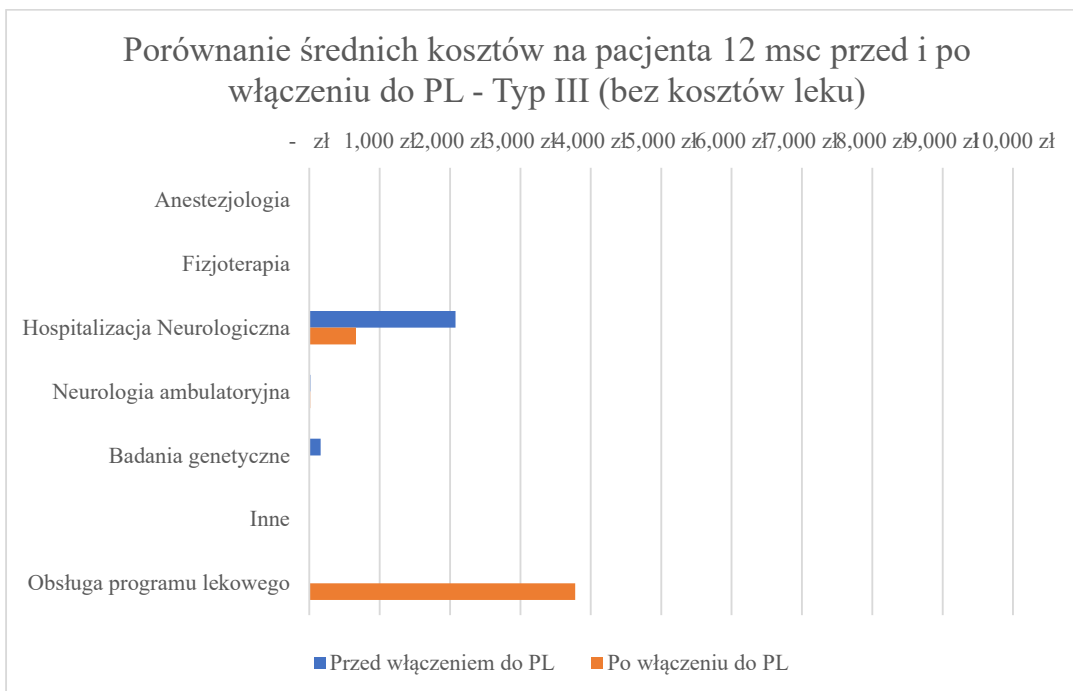
Po włączeniu do programu B.102 i rozpoczęciu leczenia nusinersenem na pierwsze miejsce pod kątem kosztów udzielonych świadczeń da typu II, wysunęła się obsługa programu lekowego na poziomie średnio 3905 zł. Na drugim miejscu znalazły się koszty świadczeń w ramach hospitalizacji neurologicznej w kwocie średnio 803 zł (Tabela 10). W analizie pojawiły się też pierwsze koszty raportowane w ramach fizjoterapii na poziomie średnio 62 zł (Rycina 7; Tabela 10).

| Okres 12 miesięcy po włączeniu do PL | Typ II | | | |
|---|------------|------------|-------------|-------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% |
| Koszty całkowite | zł 498,694 | zł 323,031 | zł 5,833 | zł 956,638 |
| Koszty świadczeń poza programem i obsługa programu | zł 4,770 | zł 4,578 | zł 4,074 | zł 5,506 |
| Anestezjologia | zł - | zł - | zł - | zł - |
| Fizjoterapia | zł 62 | zł - | zł - | zł - |
| Hospitalizacja Neurologiczna | zł 803 | zł - | zł - | zł 2,318 |
| Neurologia ambulatoryjna | zł - | zł - | zł - | zł - |
| Badania genetyczne | zł - | zł - | zł - | zł - |
| Inne | zł - | zł - | zł - | zł - |

| | | | | |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Obsługa programu lekowego | 3,905 | 4,074 | 3,333 | 4,274 |
| | zł | zł | zł | zł |

Tabela 10. Porównanie kosztów Typ II – po włączeniu do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla.

Dla typu III, przed włączeniem do programu lekowego, najwyższe kwoty odnotowano w ramach świadczeń związanych z hospitalizacją neurologiczną, na poziomie średnio 2078 zł. Wydatki związane z badaniami genetycznymi uplasowały się na drugim miejscu, z kwotą średnio 161 zł (Rycina 8., Tabela 11.).



Ryc 8. Porównanie średnich kosztów typ III; PL – program lekowy

| Okres 12 miesięcy przed włączeniem do PL | Typ III | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% |
| Koszty świadczeń poza programem | 2,253 zł | 2,318 zł | 580 zł | 3,845 zł |
| Anestezjologia | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Fizjoterapia | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Hospitalizacja Neurologiczna | 2,078 zł | 2,318 zł | - zł | 3,828 zł |
| Neurologia ambulatoryjna | 15 zł | - zł | - zł | 34 zł |

| | | | | |
|---------------------------|--------|------|------|------|
| Badania genetyczne | 161 zł | - zł | - zł | - zł |
| Inne | - zł | - zł | - zł | - zł |

Tabela 11. Porównanie kosztów Typ III – przed włączeniem do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla.

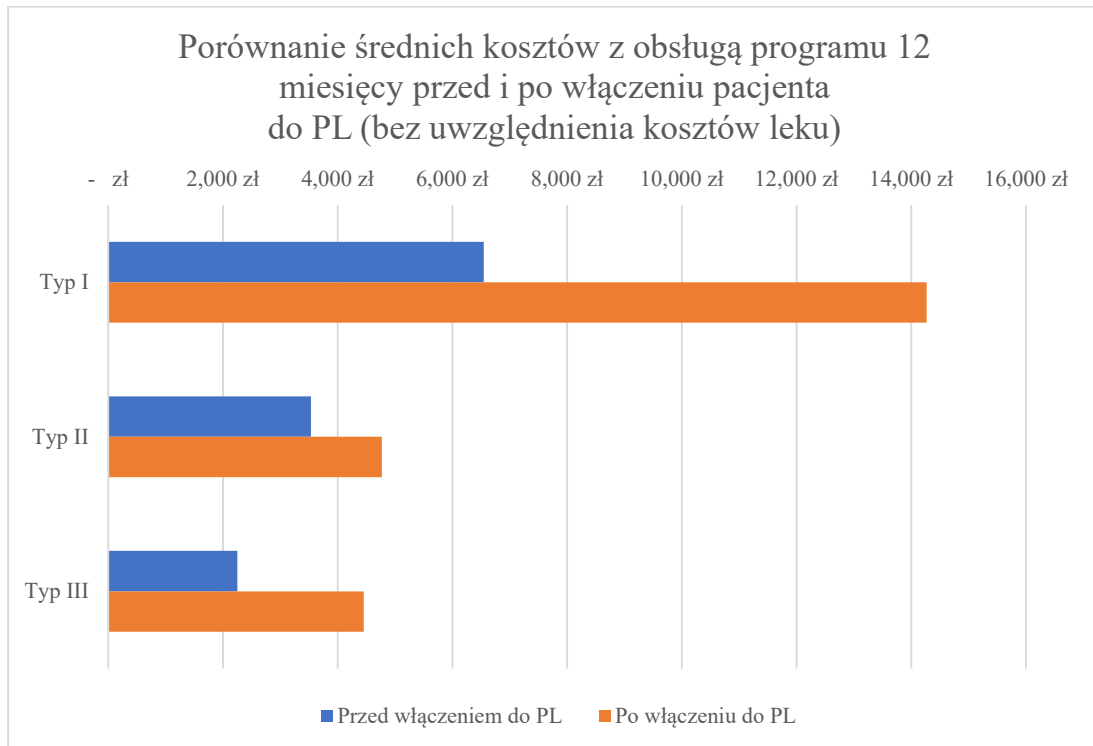
Po wejściu do programu lekowego, średnie wydatki związane ze świadczeniami dla pacjentów z typem III SMA obejmowały na pierwszym miejscu obsługę programu lekowego na poziomie 3779 zł i na drugim koszty związane z hospitalizacją neurologiczną na poziomie 662 zł. Szczegółowe dane podsumowujące średnie koszty ponoszone na pacjentów z typem III SMA prezentuje Tabela 12.

| Okres 12 miesięcy po włączeniu do PL | Typ III | | | |
|---|------------|------------|-------------|-------------|
| | Średnia | Mediana | Kwantyl 25% | Kwantyl 75% |
| Koszty całkowite | 321,980 zł | 322,652 zł | 163,121 zł | 323,077 zł |
| Koszty świadczeń poza programem i obsługa programu | 4,455 zł | 4,637 zł | 4,201 zł | 5,316 zł |
| Anestezjologia | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Fizjoterapia | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Hospitalizacja Neurologiczna | 662 zł | - zł | - zł | 1,159 zł |
| Neurologia ambulatoryjna | 13 zł | - zł | - zł | - zł |
| Badania genetyczne | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Inne | - zł | - zł | - zł | - zł |
| Obsługa programu lekowego | 3,779 zł | 4,074 zł | 3,188 zł | 4,482 zł |

Tabela 12. Porównanie kosztów Typ III – po włączeniu do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla.

Podsumowując wszystkie odnotowane koszty, największe wydatki w ramach zapewnionych świadczeń dedykowanych pacjentom z SMA odnotowano dla typu I, niezależnie czy oceniany okres obejmował czas przed czy po wejściu do programu lekowego. Gros poniesionych wydatków, związanych z samymi świadczeniami bez uwzględniania kosztu leku w programie, związanych było z wydatkami w obszarze anestezjologii. Różnica w

wydatkach w typie I, po włączeniu do programu lekowego stanowiła ponad dwukrotność wydatków sprzed tego okresu.



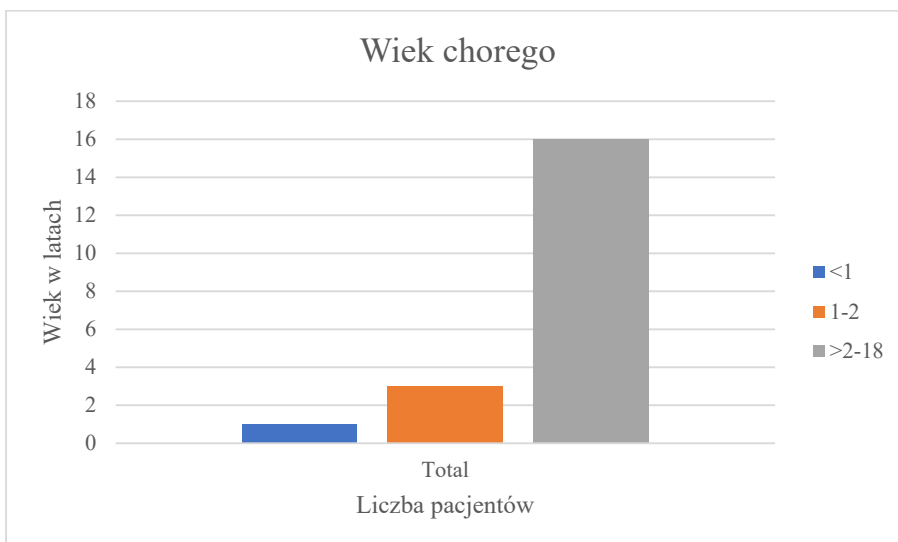
Ryc. 9. Porównanie średnich kosztów przed i po włączeniu do programu lekowego dla pacjentów z SMA.

Zbliżoną różnicę możemy obserwować dla typu III SMA, aczkolwiek średnia wszystkich poniesionych kosztów, przed i po włączeniu do programu lekowego, odpowiednio 2253 zł względem 4455 zł, jest znacznie niższa niż w typie I SMA. Najmniejsze różnice w kosztach świadczeń przed i po włączeniu do programu lekowego są widoczne dla typu II SMA i jest to odpowiednio 3536 zł względem 4770 zł (Rycina 9).

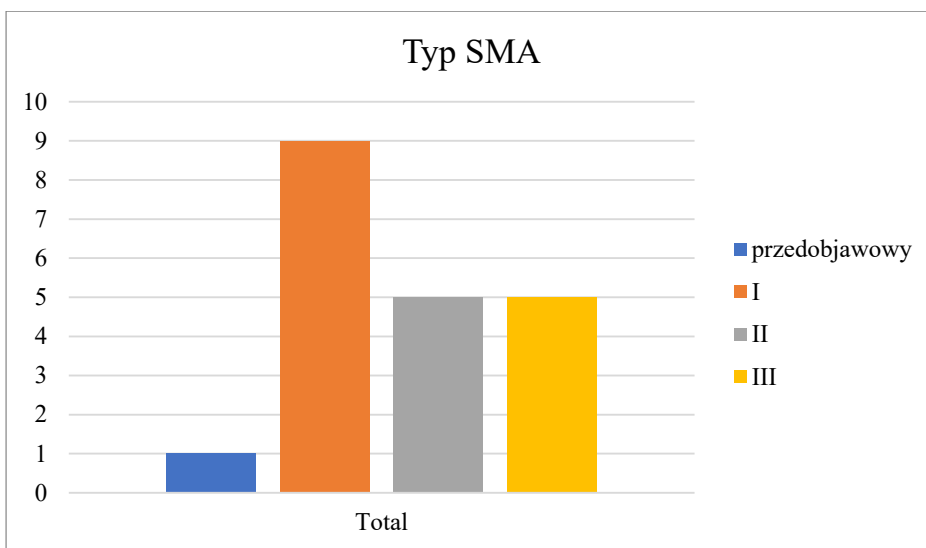
2. Wyniki badania ankietowego

Większość rodziców czy też opiekunów pacjentów, biorących udział w badaniu ankietowym wskazała na wiek dziecka w trakcie przeprowadzanej ankiety powyżej 2 i poniżej 18 roku życia, (n=16) jeden z pacjentów miał poniżej roku, a 3 pacjentów było w przedziale 1-2 roku życia (Rycina 10).

Analizując rozkład między typami SMA, najczęściej obserwowanych pacjentów miało typ I choroby (n=9). W typie II, podobnie jak w typie III SMA odnotowano po 5 pacjentów w każdym. U jednego z pacjentów, wskazano na typ przedobjawowy choroby (Rycina 11).



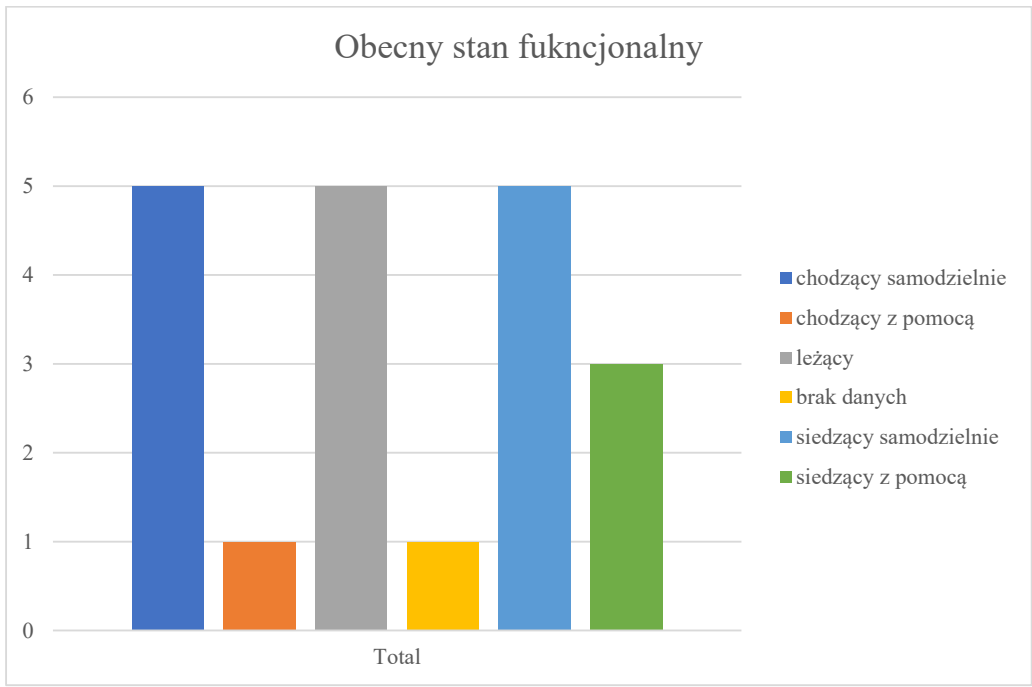
Ryc. 10. Wiek pacjentów z SMA w badaniu ankietowym



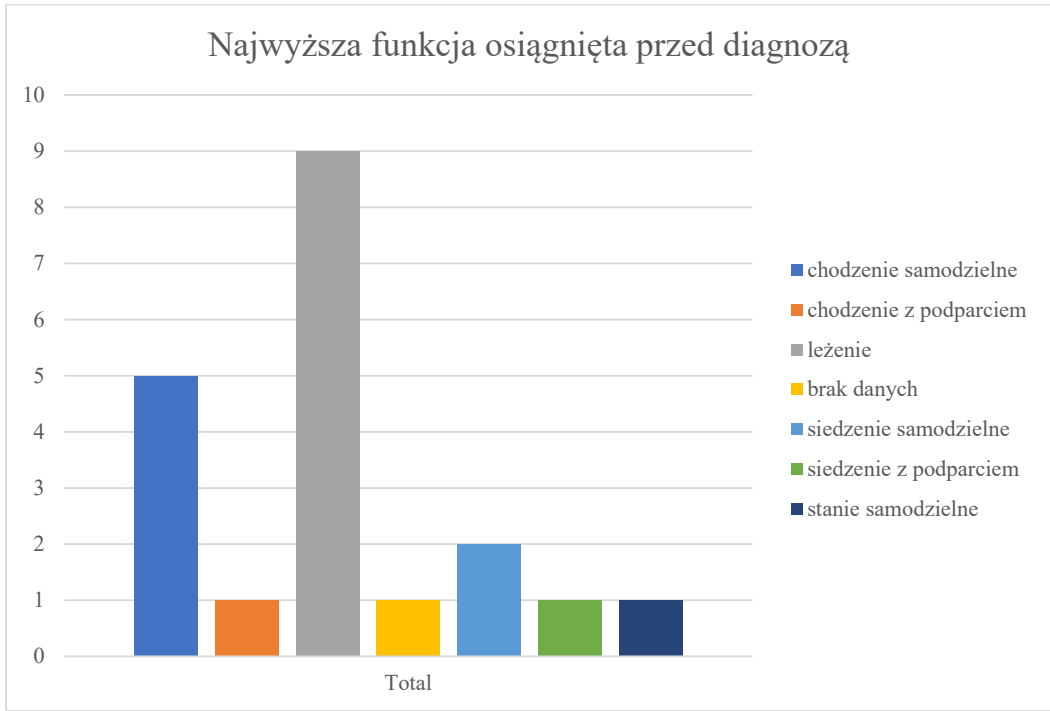
Ryc. 11. Typ SMA na podstawie badania ankietowego

Podsumowując wyniki w zakresie obecnego stanu funkcyjnego raportowanego przez rodziców/opiekunów dziecka, pięciu chorych to pacjenci chodzący samodzielnie, pięciu siedzący samodzielnie i pięciu chorych leżących. W przypadku trzech pacjentów odnotowano siedzenie z pomocą, jednego chodzenie z pomocą, u jednego nie podano odpowiedzi (Rycina 12).

W zakresie najwyższej funkcji ruchowej osiągniętej przez pacjenta przed diagnozą gros respondentów (n=10) wskazuje na leżenie, lub samodzielne chodzenie (n=5) (Rycina 13).



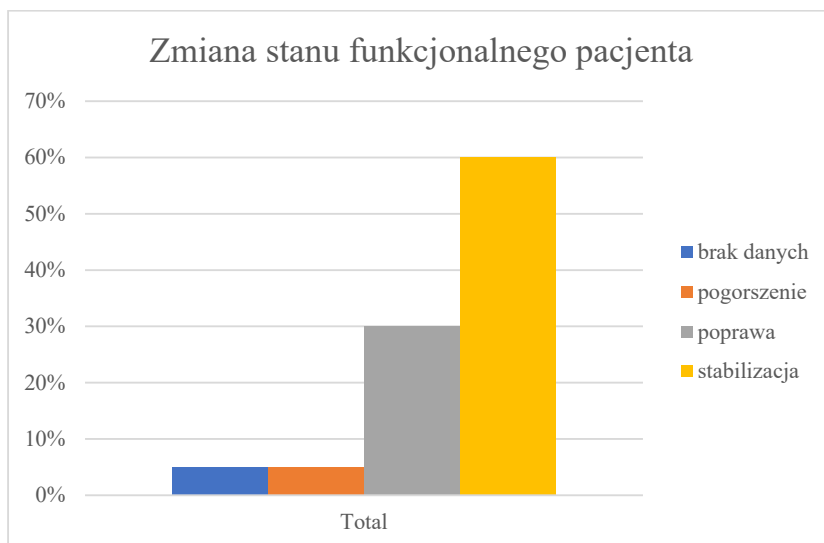
Ryc. 12 Obecny stan funkcjonalny na podstawie badania ankietowego



Ryc. 13 Najwyższa funkcja osiągnięta przez pacjenta przed diagnozą.

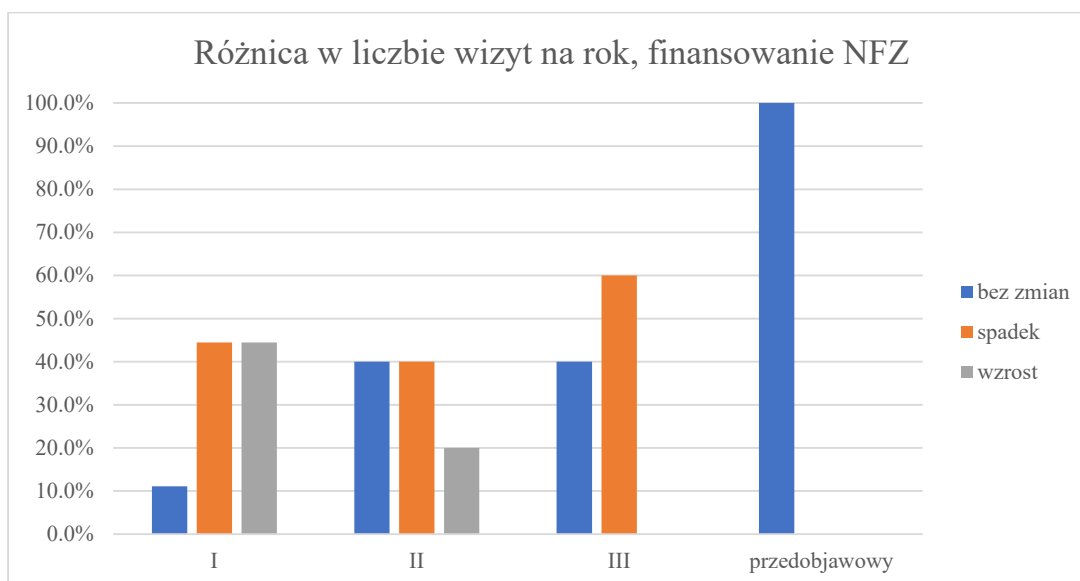
Na podstawie udzielonych odpowiedzi przeanalizowano zmianę pomiędzy stanem funkcjonalnym pacjenta obecnie a najwyższą osiągniętą przez niego funkcją przed diagnozą. U 60% pacjentów odnotowano stabilizację stanu funkcjonalnego, a u 30% pacjentów poprawę. W przypadku jednego pacjenta (5%) odnotowano pogorszenie. U

jednego pacjenta (5%) nie można było przeanalizować odpowiedzi z uwagi na brak danych (Rycina 14).



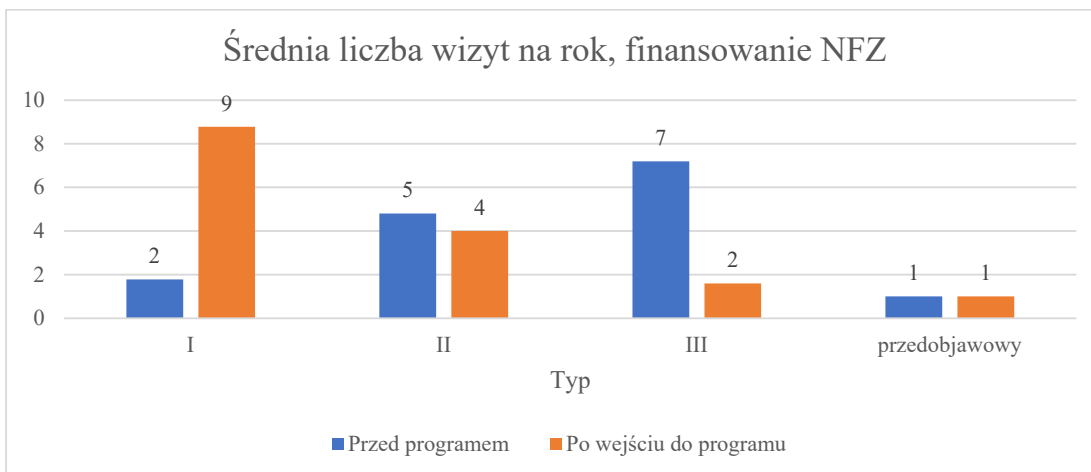
Ryc. 14. Zmiana stanu funkcjonalnego pacjenta.

Kolejnym aspektem poddanym analizie była średnia liczba wizyt w ramach finansowania z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w ciągu roku, przed i po włączeniu do programu lekowego B.102 i leczenia nusinersenem. W przypadku 45% wszystkich respondentów liczba raportowanych wizyt w ramach NFZ spadła, u 25% wykazano wzrost liczby wizyt a u 30% liczba wizyt przed i po włączeniu do programu lekowego była bez zmian. Dane w rozbiciu na typy SMA wykazały, że spadki w raportowanych przez rodziców liczbach wizyt są najczęściej odnotowywane w przypadku pacjentów z typem III, bo aż u 60% pacjentów (Rycina 15).

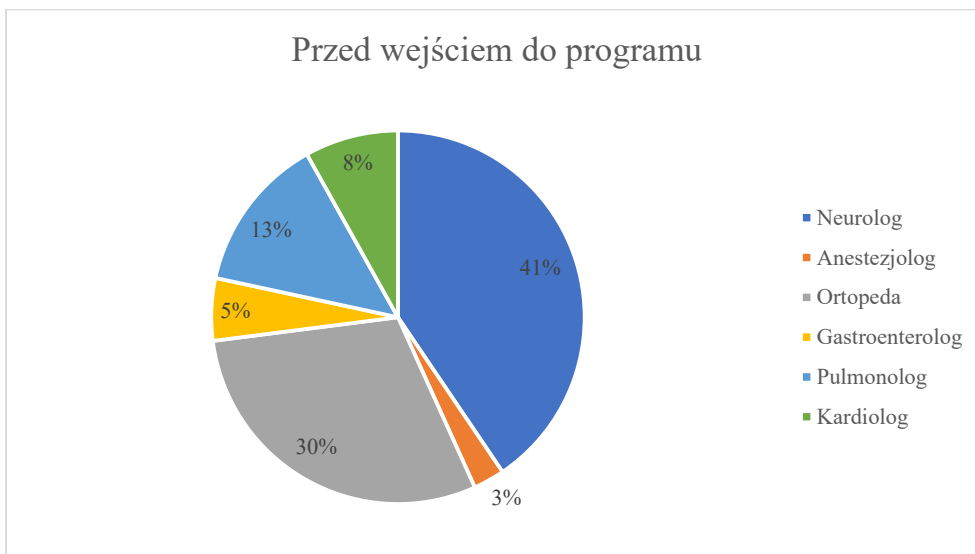


Ryc. 15 Różnica w liczbie wizyt na rok, po wejściu do programu lekowego, finansowanie NFZ

Analizując średnią liczbę wizyt na rok, finansowanych w ramach NFZ, z podziałem na poszczególne typy SMA największe różnice obserwowane są dla typu I i III, ale w przeciwnych trendach. W przypadku typu I po wejściu do programu lekowego, obserwowany jest istotny wzrost w liczbie średnich wizyt z 2 do 9 wizyt na rok, w przypadku typu III odnotowujemy spadek z 7 wizyt na rok do 2 wizyt (Rycina 16).

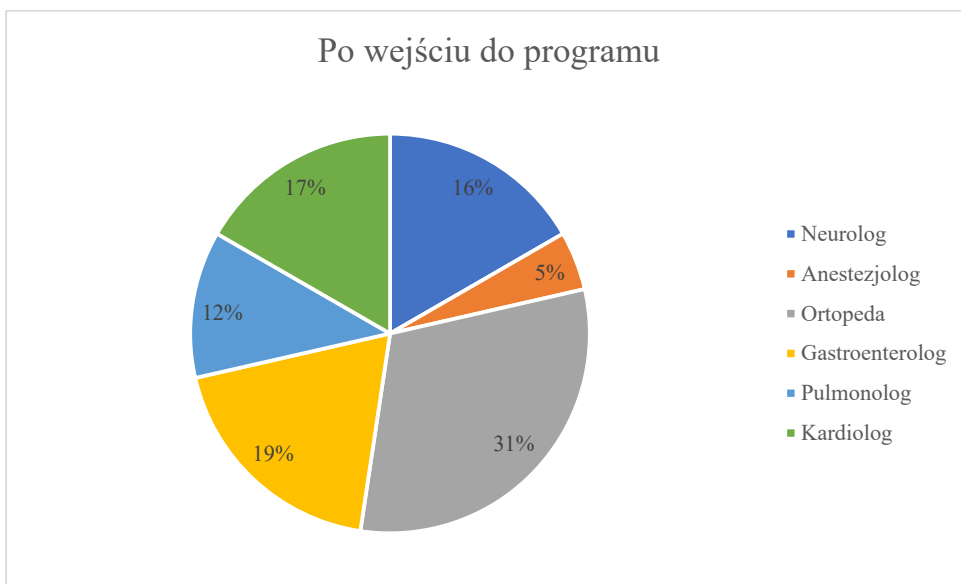


Ryc. 16. Średnia liczba wizyt na rok, przed i po wejściu do programu lekowego B.102, finansowanie NFZ. W zakresie rodzaju specjalistów, do których zgłaszani byli pacjenci z SMA, w ramach finansowania przez płatnika publicznego, gros udzielanych odpowiedzi wskazuje na wizyty u neurologa (41%) i ortopedy (30%) (Rycina 17).



Ryc. 17. Rodzaje specjalistów konsultowanych w ramach NFZ, przed wejściem pacjenta z SMA do programu lekowego

Po wejściu do programu lekowego następuje znacząca zmiana w liczbie wizyt u neurologa (16%) na rzecz innych specjalizacji w tym gastroenterologa (19%) czy kardiologa (17%).



Ryc. 18. Rodzaje specjalistów konsultowanych w ramach NFZ, po wejściu pacjenta z SMA do programu lekowego.

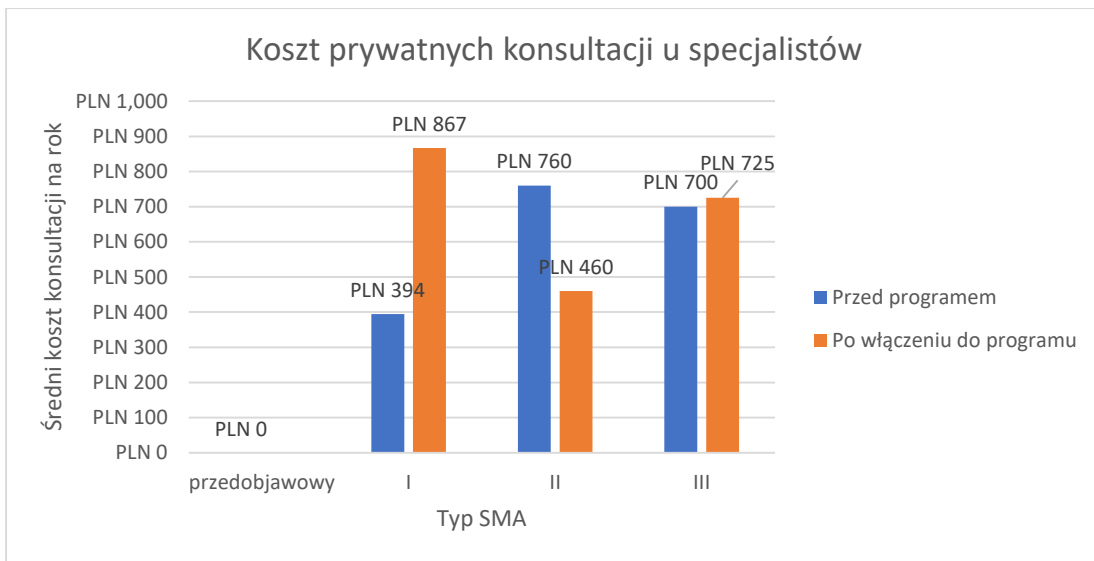
Liczba wizyt u ortopedy pozostaje na podobnym poziomie jak przed wejściem do programu (31%), podobnie jest z wizytami u pulmonologa, które również nie ulegają znacznym zmianom po wejściu do programu (12%). Najrzadziej konsultowaną specjalizacją pozostają anesteziolodzy (Rycina 18).

Analizując liczbę wizyt prywatnych 30% respondentów raportuje spadek liczby wizyt, a następnie po równo 35% wskazuje na brak zmian w liczbie wizyt i na ich wzrost. W podziale na typy można obserwować, że największy wzrost po wejściu do programu lekowego jest w grupie pacjentów z typem I SMA. W grupie pacjentów z typem III obserwujemy największy spadek raportowanych wizyt (Rycina 19).

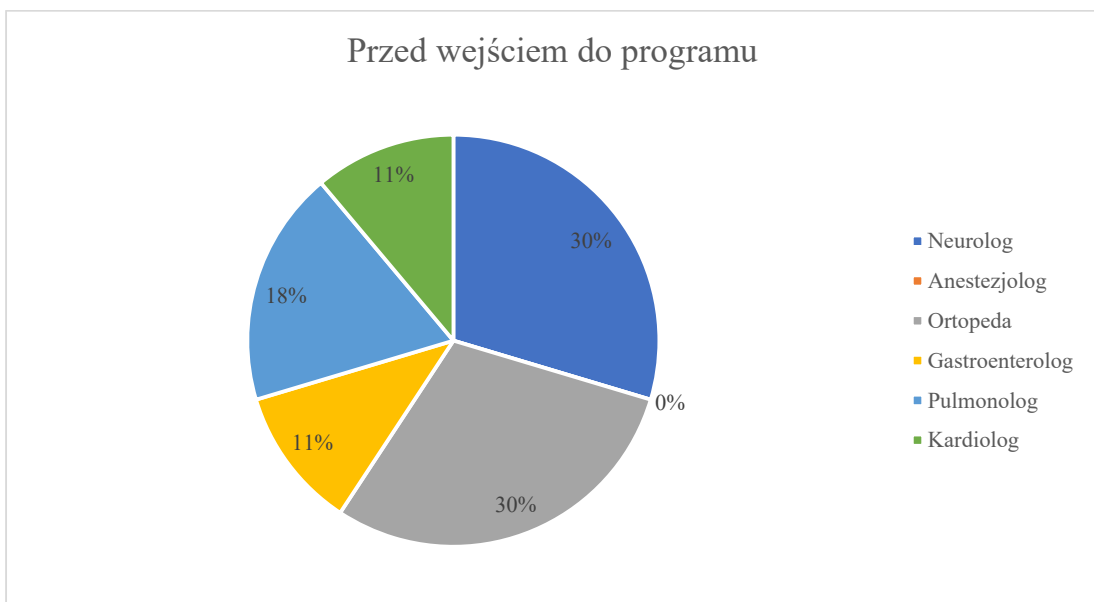


Ryc. 19. Różnica w liczbie wizyt prywatnych, po wejściu do programu lekowego

Koszt prywatnych konsultacji u lekarzy specjalistów, różni się w zależności od typu choroby. W przypadku typu I koszt takich konsultacji rośnie po wejściu do programu prawie dwukrotnie. Co istotne koszty ponoszone w tym zakresie przed przystąpieniem pacjenta do leczenia, są najniższe ze wszystkich, z wyłączeniem pacjenta przedobjawowego, gdzie zarówno przed jak i po włączeniu do leczenia nie ma żadnych kosztów ponoszonych w tym zakresie. W przypadku typu II, trend jest odwrócony i wydatki związane z takimi konsultacjami, po wejściu pacjenta do leczenia maleją ponad półtorakrotnie.



Ryc. 20. Koszt prywatnych konsultacji na rok, przed i po włączeniu do programu lekowego.

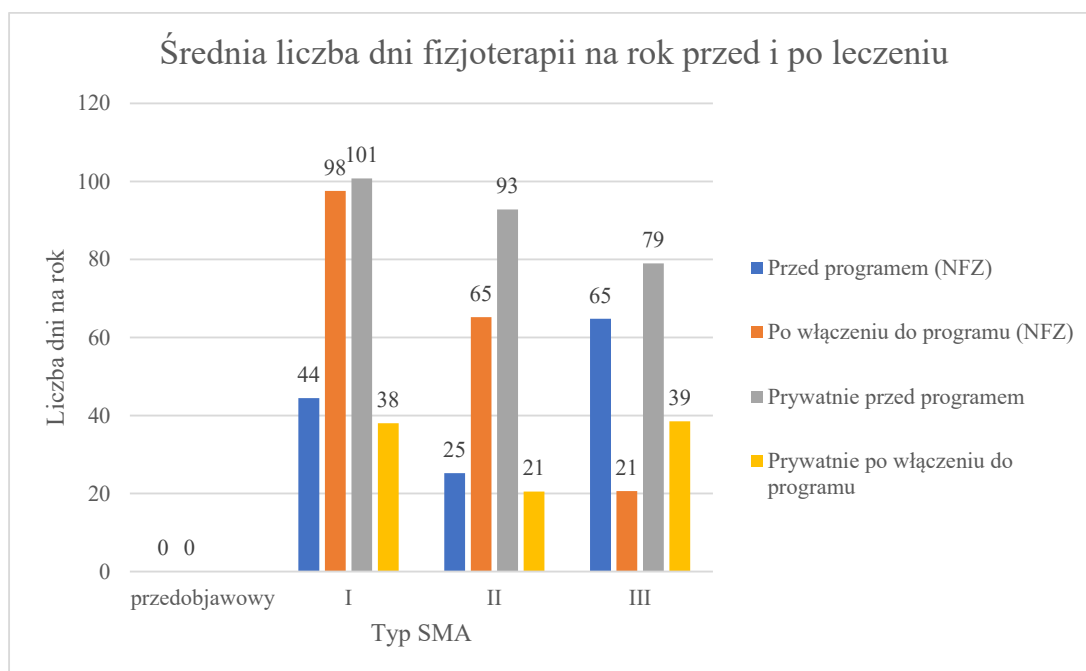


Ryc. 21. Rodzaje specjalistów konsultowanych prywatnie przed wejściem do programu lekowego.

W przypadku typu III zarówno przed jak i po włączeniu leczenia koszty ponoszone na konsultacje u specjalistów pozostają na zbliżonym poziomie (Rycina 20). W zakresie obszaru konsultowanych specjalizacji prywatnie, na pierwszym miejscu *ex aequo* pozostają neurologi i ortopedzi (Rycina 21).

Po wejściu do programu lekowego, specjalizacją wiodącą stają się ortopedzi z wynikiem aż 42% ogółu konsultowanych specjalizacji. Udział pozostałych specjalizacji jest bardziej wyrównany, z wyjątkiem anestezjologów, którzy zarówno przed jak i po włączeniu do programu lekowego nie są konsultowani w ramach wizyt prywatnych.

Poza specjalizacjami lekarskimi konsultowanymi zarówno w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia jak i prywatnie istotnym aspektem leczenia i opieki nad pacjentem z SMA jest regularna fizjoterapia.

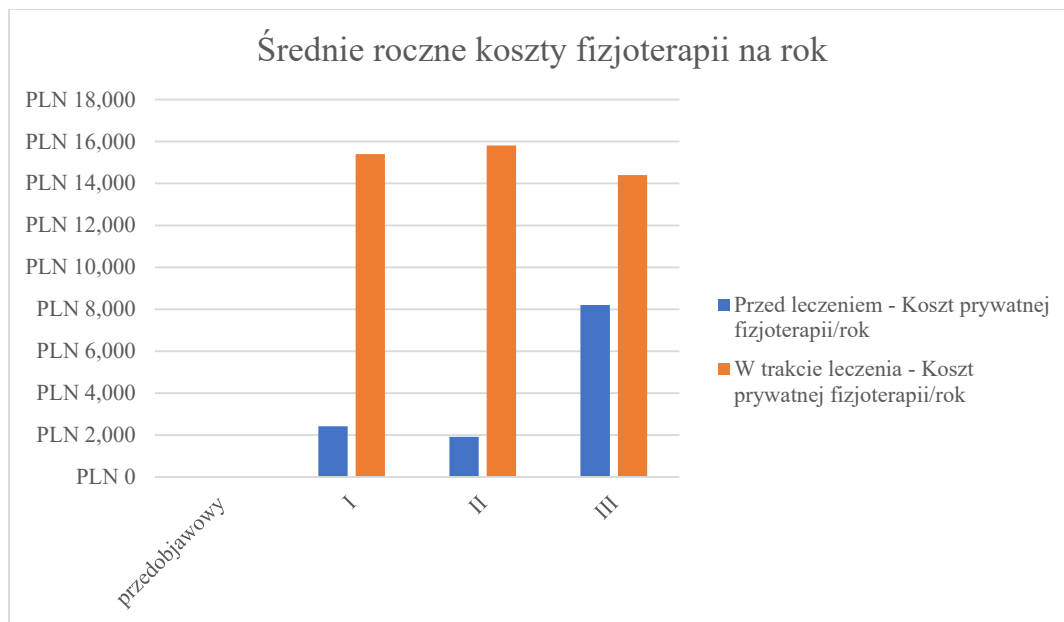


Ryc. 22. Średnia liczba dni fizjoterapii na rok przed i po włączeniu do programu lekowego B.102.

Analizując liczbę dni, poświęcaną na fizjoterapię w ciągu roku można zaobserwować, że łącznie przed włączeniem do programu lekowego na pacjenta z typem I przypadało średnio 145 dni fizjoterapii dostępnej publicznie jak też opłacanej prywatnie. Po wejściu do programu liczba dni fizjoterapii spada średnio do 136. Dla pacjenta z typem II SMA jest to odpowiednio 118 dni na rok przed włączeniem do programu i 86 dni po włączeniu.

W przypadku typu III liczba dni fizjoterapii przed jest prawie taka sama jak dla typu I, na średnim poziomie 144 dni. Po włączeniu do leczenia spada do 60 dni na rok, czyli jest prawie 2,5-krotnie niższa porównując stan sprzed programu lekowego (Rycina 22).

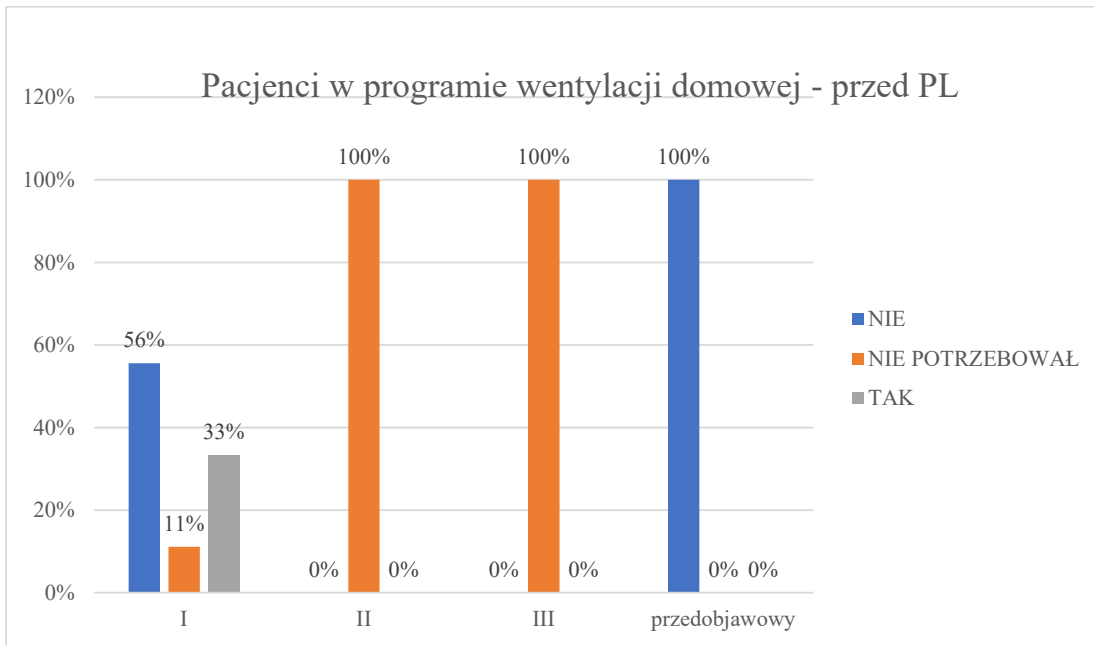
Podsumowując koszty raportowane przez rodziców, ponoszone na prywatną fizjoterapię w ciągu roku, obserwowana jest znacząca różnica w kosztach przed i po włączeniu do terapii. Przed włączeniem do programu lekowego, wydatki zarówno dla typu I jak i II były na zdecydowanie niższym poziomie, odpowiednio 2422 zł i 1910 zł względem wydatków ponoszonych w typie III SMA, na poziomie 8200 zł (Rycina 23).



Ryc.23. Średnie roczne koszty prywatnej fizjoterapii przed i po włączeniu do programu lekowego B.102.

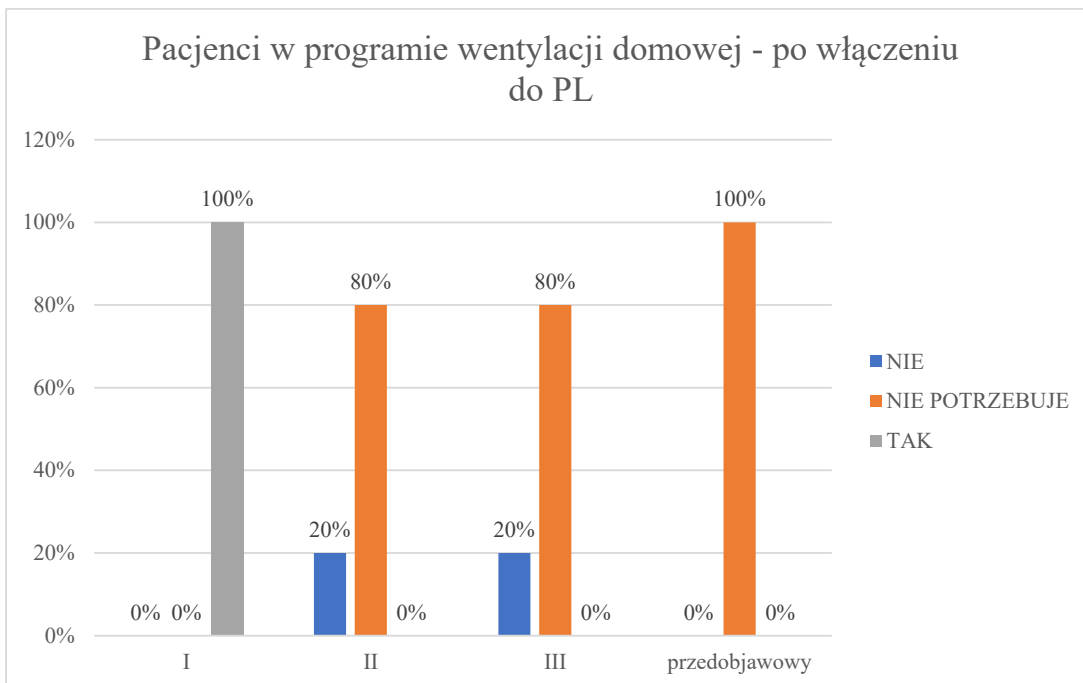
Po włączeniu do programu lekowego i rozpoczęciu leczenia nusinersenem wydatki ponoszone na fizjoterapię znacznie się zwiększyły we wszystkich typach, do 15404 zł, 15816 zł i 14400 zł odpowiednio dla typu I, II i III (Ryc. 23).

Kolejnym aspektem, analizowanym w badaniu ankietowym, było włączenie pacjenta w program wentylacji domowej. Większość pacjentów nie korzystała z tego rodzaju opieki i programu (Rycina 24).



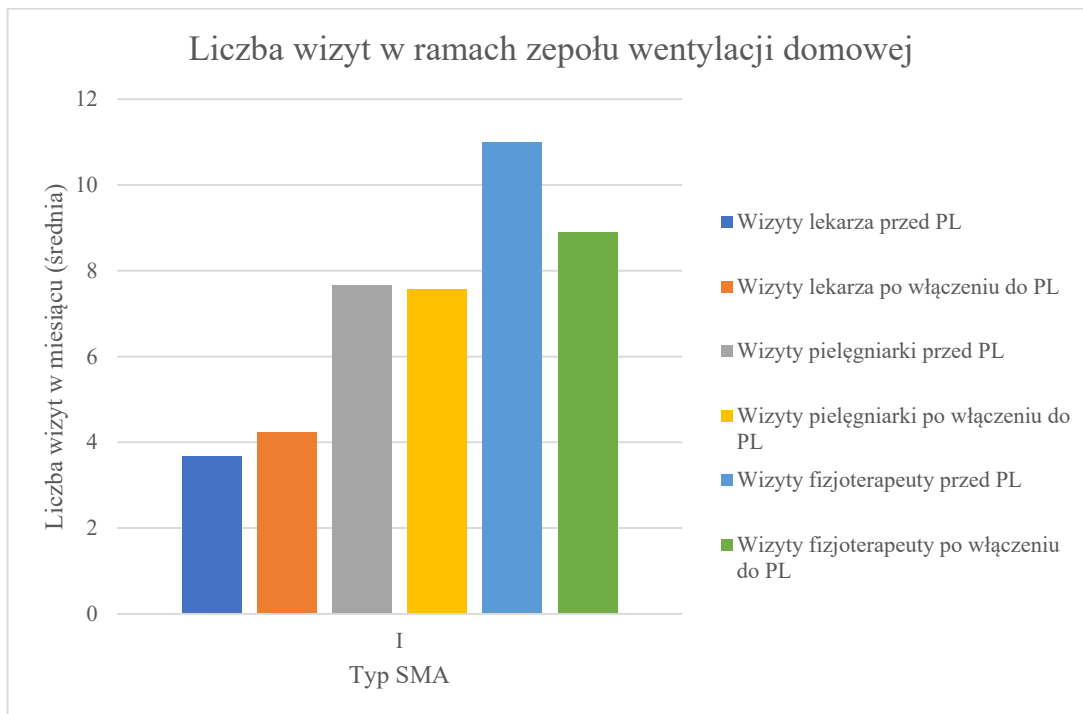
Ryc. 24. Pacjenci w programie wentylacji domowej przed włączeniem do programu lekowego B.102.

Po rozpoczęciu leczenia nusinersenem w ramach programu lekowego, włączenie do programu wentylacji domowej odnotowano u wszystkich pacjentów z typem I, względem 33% pacjentów którzy kosztowali z tego rodzaju wsparcia przed programem lekowym (Rycina 25).



Ryc. 25. Pacjenci w programie wentylacji domowej po włączeniu do programu lekowego B.102

Średnia liczba wizyt w ramach zespołu wentylacji domowej nie uległa znacznej zmianie przed i po włączeniu do programu lekowego co szczegółowo przedstawia Rycina 26.



Ryc. 26. Liczba wizyt w ramach zespołu wentylacji domowej przed i po włączeniu do programu lekowego.

Szacując potencjalne koszty związane z włączeniem pacjenta do programu wentylacji domowej, w oparciu o katalogi świadczeń (Zarządzenie Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2022 r.) [146] średni dzienny koszt zespołu opieki domowej dla dzieci wynosi odpowiednio dla wentylacji nieinwazyjnej 201 zł, dla wentylacji inwazyjnej 221 zł co podsumowuje Tabela 13.

| Rodzaj wentylacji | Kod produktu rozliczeniowego | Taryfa | Średnia cena za punkt | Wycena średniego dziennego kosztu zespołu opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie |
|-------------------|------------------------------|--------|-----------------------|--|
| Nieinwazyjna | 5.15.00.0000175 | 5,08 | 39,6455 zł | 201 zł |
| Inwazyjna | 5.15.00.0000174 | 5,57 | | 221 zł |

Tabela 13. Średni dzienny koszt zespołu opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie.

Przeliczając te koszty z uwzględnieniem populacji pacjentów z UCK korzystających z wentylacji domowej i obliczonej średniej liczby wizyt można oszacować, że w zależności od rodzaju wentylacji z której korzystają pacjenci średni roczny koszt zespołu wentylacji domowej mógł wynosić przed włączeniem do programu między 53 975 zł do 59 181 zł. Po włączeniu do programu lekowego i uwzględniając wyższą liczbę pacjentów z typem I korzystających z programu, średni roczny koszt zespołu wentylacji domowej mógł wynosić między 149 841 zł do 164 294 zł (Tabela 14).

| Wycena łączna zespołu wentylacji domowej na pacjentów UCK | Przed | Po |
|--|-----------|---------|
| średnia liczba dni/wizyt/mc zespołu wentylacji w grupie osób potrzebujących wentylacji | 7.4 | 6.9 |
| Liczba pacjentów wentylowanych mechanicznie | 3 | 9 |
| średnia liczba dni/wizyt/mc zespołu wentylacji w całej badanej grupie | 1.12 | 3.10 |
| NIV - roczny koszt w całej populacji | 53,975 | 149,841 |
| IV - roczny koszt w całej populacji | 59,181 | 164,294 |
| Średnia liczba dni/wizyt w miesiącu wśród pacjentów wentylowanych mechanicznie (zarówno przed, jak i po) | 7 | |
| Roczny koszt NIV (koszt zaoszczędzony na 1 pacjenta, który uniknie wentylacji) | 16,985 zł | |
| Roczny koszt IV (koszt zaoszczędzony na 1 pacjenta, który uniknie wentylacji) | 18,623 zł | |

Tabela 14. Wycena łączna zespołu wentylacji domowej uwzględniająca populację pacjentów UCK.

Gdyby przyjąć średnią liczbę wizyt w ramach zespołu wentylacji domowej na poziomie raportowanych 7 wizyt na miesiąc, to koszt potencjalnych oszczędności w przypadku gdy pacjent nie korzysta z wentylacji domowej mógłby wynosić między 16 985 zł a 18 623 zł na rok.

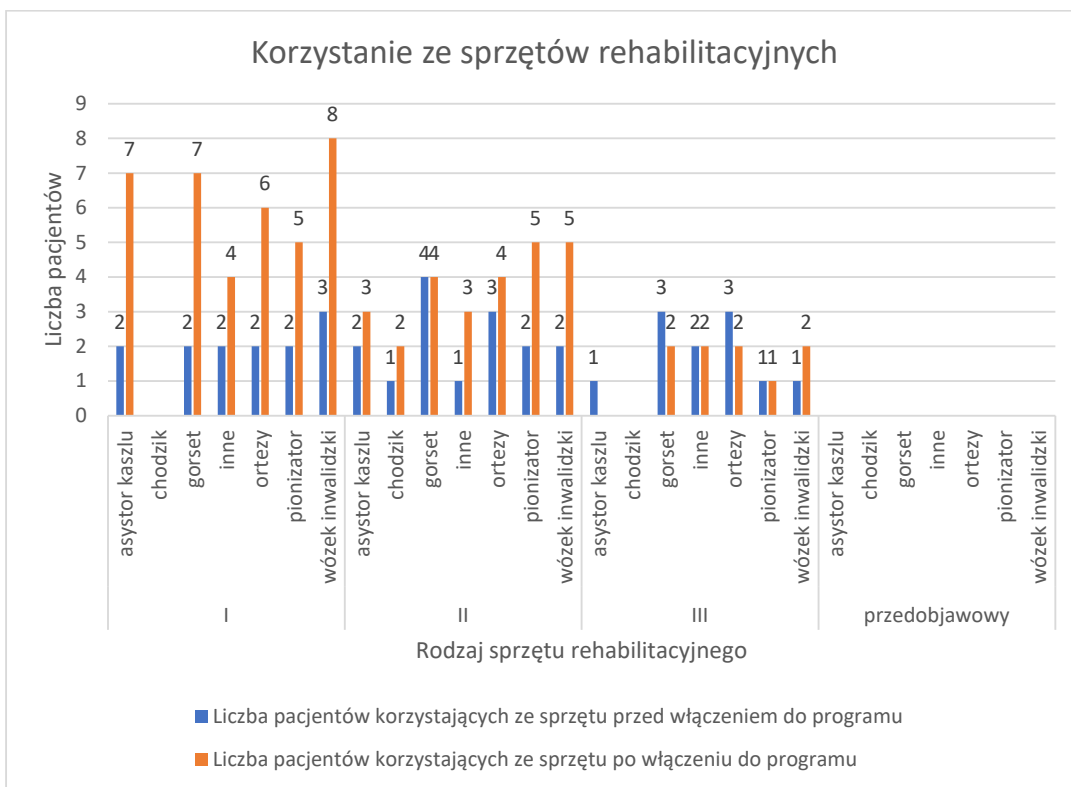
Przechodząc do podsumowań w zakresie liczby pacjentów korzystających z pozostałych świadczeń wskazanych w badaniu ankietowym, w zakresie opieki paliatywnej, tylko jeden pacjent korzystał z tego rodzaju opieki i po wejściu do programu lekowego, zrezygnował z niej. Operacje skoliozy nie były przeprowadzane w obserwowanej populacji przed wejściem do programu lekowego. Po rozpoczęciu leczenia w ramach programu B.102 jeden pacjent przeszedł operację skoliozy. W zakresie hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby, liczba pacjentów raportujących wymaganą hospitalizację

zmniejszyła się, po wejściu do programu lekowego do 10%. Liczba samych hospitalizacji wahała się między 1-4 dni, a łączna liczba dni kiedy pacjent był poddany hospitalizacji wynosiła średnio 23 dni lub 34 dni przed i po włączeniu do programu lekowego. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawione są w Tabeli 15.

| Rodzaj świadczenia | Przed leczeniem | W trakcie leczenia |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| Pacjenci korzystających z opieki paliatywnej | 5% (n=1) | 0% |
| Pacjenci wymagający operacji skoliozy | 0% | 5% (n=1) |
| Hospitalizacja związana z zaostrzeniem choroby | 45% (n=9) | 10% (n=2) |
| Liczba hospitalizacji w ciągu roku w związku z zaostrzeniem choroby | 1-3 hospitalizacje | 3-4 hospitalizacje |
| Liczba dni związanych z hospitalizacją w związku z zaostrzeniem choroby na rok | 3 - 75 dni (średnio 23 dni) | 20 - 48 dni (średnio 34 dni) |

Tabela 15. Podsumowanie danych dotyczących opieki paliatywnej, operacji skoliozy i hospitalizacji u pacjentów z UCK.

Zaopatrzenie pacjentów z SMA w sprzęty rehabilitacyjne jest odnotowane w każdym typie SMA. Jedyne rodzice pacjenta przedobjawowego wskazują, że pacjent nie wymagał korzystania ze sprzętów rehabilitacyjnych. Z rodzajów sprzętów, o które zostali zapytani respondenci, takich jak wózek inwalidzki, pionizator, ortezy, gorset, chodzik, asystor kaszlu czy też inne, nieujęte na liście, wszystkie są używane i dostępne dla pacjentów. Analizując zaopatrzenie w sprzęty rehabilitacyjne przed i po włączeniu do programu lekowego, widać istotną różnicę, zwłaszcza w przypadku pacjentów z typem I, gdzie zapotrzebowanie i korzystanie ze sprzętów zostaje odnotowane u większej liczby pacjentów. Najwyższe różnice są obserwowane w przypadku stosowania asystora kaszlu, wózka inwalidzkiego i gorsetu, na które zapotrzebowanie zwiększa się o dodatkowych 5 pacjentów względem stanu sprzed włączenia do programu lekowego na każdy rodzaj sprzętu. Szczegółowe dane w zakresie rodzaju sprzętu stosowanego przez pacjentów przed i po włączeniu do programu lekowego przedstawia Rycina 27.

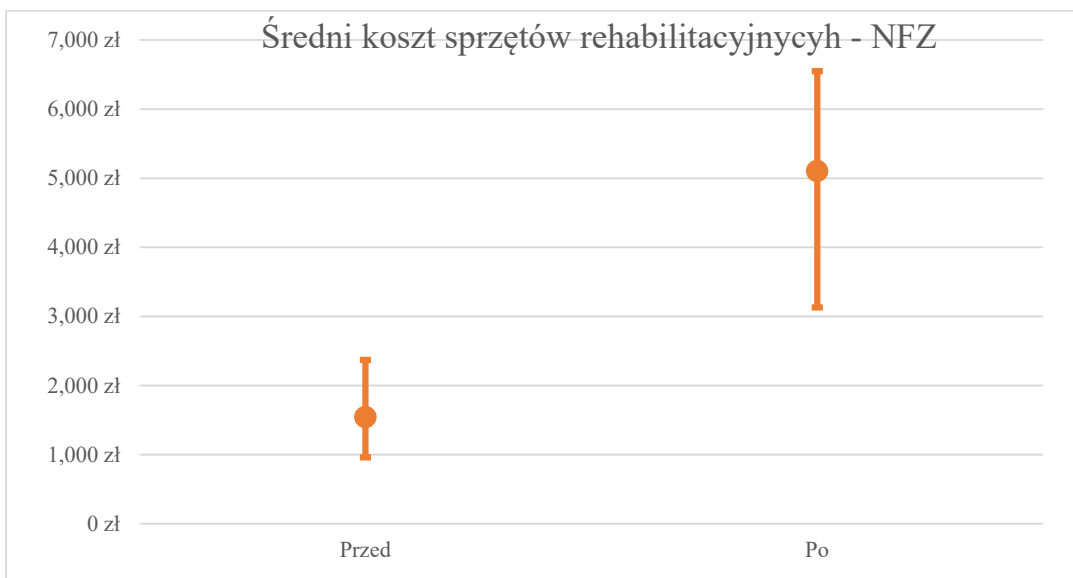


Ryc. 27. Zaopatrzenie w sprzęty rehabilitacyjne przed i po włączeniu do programu lekowego.

Z uwagi na to, że w badaniu ankietowym nie było pytań pogłębiających, w jakie rodzaje sprzętu pacjenci są zaopatrzeni a ich zróżnicowanie jest dosyć duże, analizę pogłębiono o dodatkowo zebrane dane o liczbie pacjentów, którzy otrzymali dany wyrób w 2022 r. lub w okresie I – IV 2023 dla wózków, z uwagi na to, że w roku 2022 r. były inne rodzaje wózków (Tabela 16). Na podstawie tych danych wyznaczono jaki jest udział wykorzystania poszczególnych produktów z danej kategorii. Następnie obliczono średni koszt dla każdej kategorii ważony tymi udziałami. Średni koszt przemnożono przez liczbę produktów które zostały zakupione ze środków NFZ i podzielono przez liczbę pacjentów badanych. Na tej podstawie oszacowano, jakie potencjalne koszty finansowania lub współfinansowania są ponoszone przed NFZ na indywidualnego pacjenta. Przed włączeniem pacjenta do programu lekowego szacowane średnie ważone koszty ponoszone przez płatnika publicznego na populację leczoną w UCK to koszt 1541 zł z minimum na poziomie 960 zł i maksimum 2370 zł. Po wejściu do programu lekowego i rozpoczęciu leczenia szacowane wydatki NFZ ponoszone w tym zakresie to koszty średnio 5104 zł z minimum 3130 zł i maksimum 6550 zł (Rycina 28).

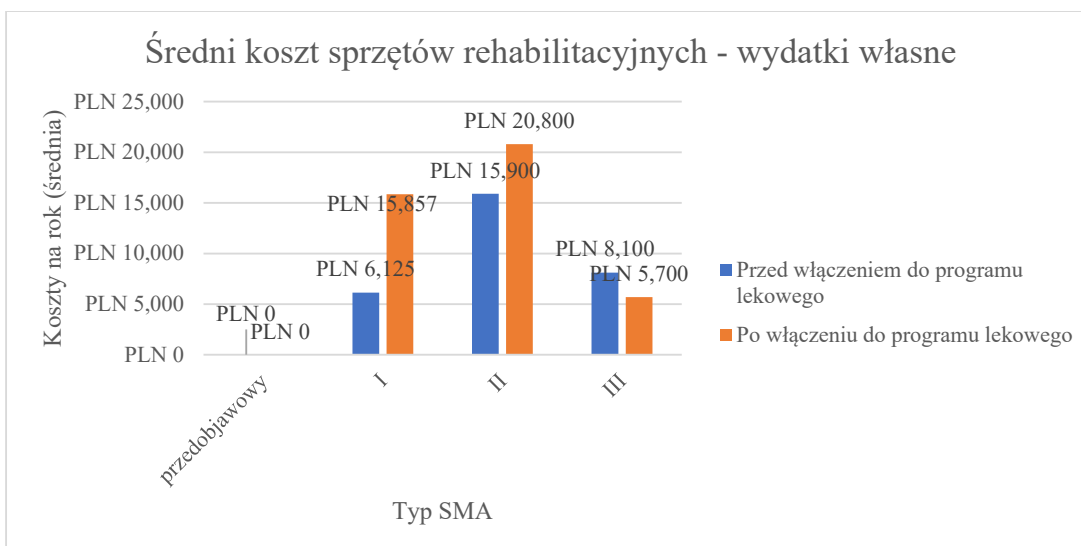
| Nazwa produktu | Liczba pacjentów otrzymujących wyrób | | |
|--|---|--------|--------------------|
| | w 2022 r. (dzieci) | Udział | Limit finansowania |
| Orteza obejmująca gołeń i stopę lub ze strzemiem (typu AFO) | 3442 | 37% | 400 zł |
| Orteza krótka korygująca zaburzenia osiowe w płaszczyźnie czołowej (typu DAFO lub GRAFO) | 5207 | 57% | 500 zł |
| Orteza obejmująca obręcz biodrową, uda, gołenie i stopy (typu HKAFO) | 394 | 4% | 2,500 zł |
| Orteza odciążająca kończynę dolną | 169 | 2% | 1,000 zł |
| Orteza recyprokalna z umożliwieniem ruchu w stawach skokowych i kolanowych | 2.5 | 0% | 3,000 zł |
| Orteza (sznurówka) tułowia sztywne wysoka ze stalkami lub fiszbinami | 716 | 12% | 400 zł |
| Gorset korekcyjny do leczenia skolioz lub kyfoz | 5403 | 88% | 1,600 zł |
| Pionizator | 2394 | 100% | 3,000 zł |
| Urządzenie multifunkcyjne: funkcja pionizacji, stabilizacji w pozycji siedzącej i leżącej z funkcją transportową | 518 | - | 3,200 zł |
| Balkonik specjalny dla dzieci z odciążeniem tułowia, umożliwiający przemieszczanie się - dla dzieci | 188 | 100% | 600 zł |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Nazwa produktu | Liczba pacjentów otrzymujących wyrób | | |
| | w okresie I -IV 2023r. (dzieci) | Udział | Limit finansowania |
| Wózek inwalidzki o wadze do 10 kg - dla dzieci | 274 | 77% | 4,500 zł |
| Wózek inwalidzki o wadze do 12 kg - dla dzieci | 14 | 4% | 2,000 zł |
| Wózek inwalidzki elektryczny dla dzieci | 67 | 19% | 5,000 zł |

Tabela 16. Pacjenci korzystający ze wybranego rodzaju sprzętu rehabilitacyjnego w latach 2022-2023 [147].



Ryc. 28. Średni koszt płatnika publicznego, ważony udziałami wydanych wyrobów, przed i po włączeniu do programu lekowego dla całej badanej grupy.

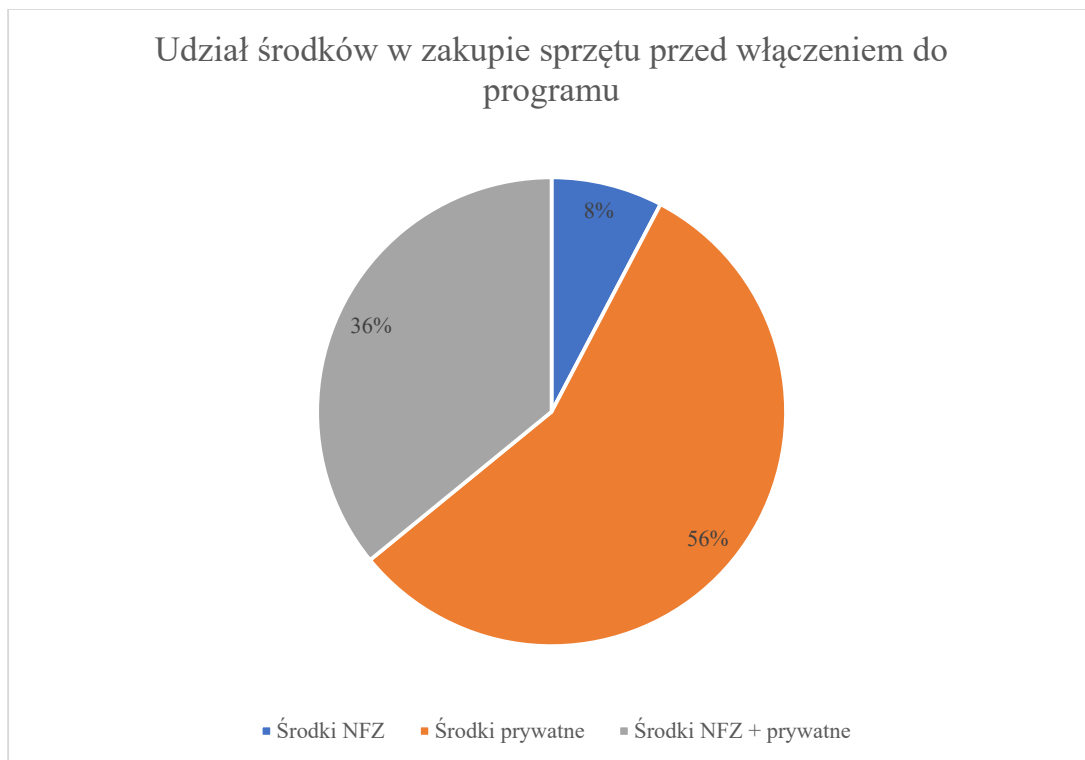
Biorąc pod uwagę, wydatki ponoszone przez rodziców na sprzęty rehabilitacyjne w ramach pełnego, prywatnego finansowania lub też współfinansowania jako dopłata do środków przeznaczonych przez płatnika publicznego, średnie roczne koszty przed włączeniem pacjenta do programu lekowego wahają się między 6125 zł do 15 900 zł. Najwyższe wydatki są zgłaszane przez rodziców pacjentów z typem II SMA. Po włączeniu do programu lekowego, wydatki na sprzęty rehabilitacyjne rosną dla typu I i II odpowiednio do 15 875 zł i 20 800 zł na rok.



Ryc. 29. Średni koszt sprzętów rehabilitacyjnych na rok pokryte z wydatków własnych, przed i po włączeniu do programu lekowego.

W przypadku pacjentów z typem III, po włączeniu do programu lekowego, wydatki na sprzęty rehabilitacyjne maleją z 8100 zł do 5700 zł. Rodzice pacjenta przedobjawowego wskazali na brak wydatków w zakresie zaopatrzenia pacjenta w sprzęty rehabilitacyjne. Szczegółowy wykres prezentujący dane przedstawia Rycina 29.

Podział kosztów związanych z zaopatrzeniem w sprzęty rehabilitacyjne przed włączeniem pacjenta do leczenia nusinersenem w większości, bo aż w 56% był pokrywany ze środków prywatnych rodziców. W 36% finansowanie było dzielone pomiędzy płatnika publicznego a finansowanie prywatne. Tylko w 8% finansowanie zakupu sprzętów rehabilitacyjnych było pokrywane wyłącznie przez płatnika publicznego (Rycina 30.)



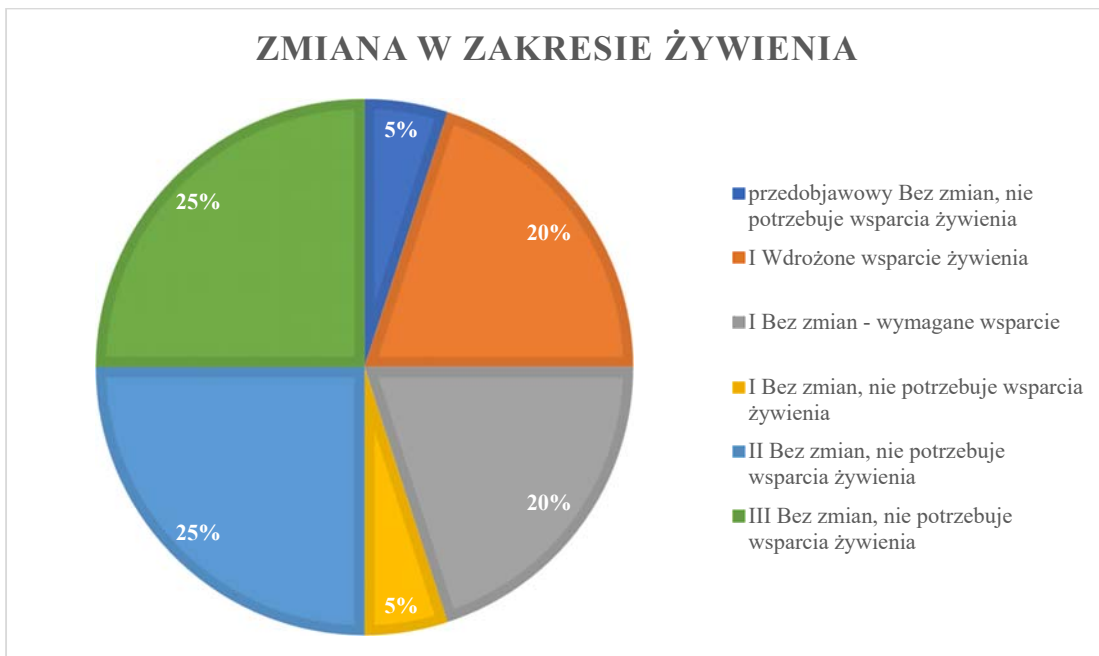
Ryc. 30. Udział rodzaju finansowania w zakupie sprzętu rehabilitacyjnego przed włączeniem pacjenta do programu lekowego.

Analizując wyniki po włączeniu pacjentów do programu lekowego i rozpoczęciu leczenia nusinersenem proporcje ulegają pewnym zmianom. Pomimo, że finansowanie sprzętów tylko z funduszy płatnika publicznego zmniejsza się o 1% względem stanu sprzed wejścia pacjentów do leczenia, to proporcja kosztów współfinansowanych, pomiędzy NFZ a rodzicami pacjentów zwiększa się o 17%. Równocześnie zmniejsza się liczba finansowania sprzętów tylko ze środków prywatnych. Względem stanu sprzed wejścia pacjentów do

leczenia nusinersenem jest to redukcja o 16%. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawia Rycina 31.



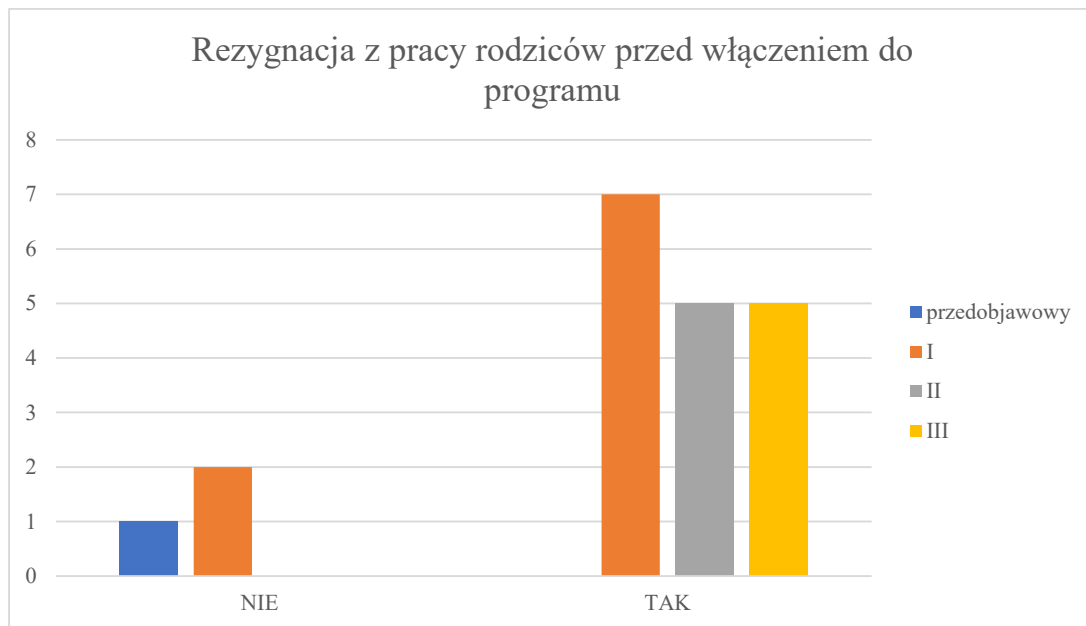
Ryc. 31. Udział finansowania w zakupie sprzętu rehabilitacyjnego po włączeniu pacjenta do programu lekowego.



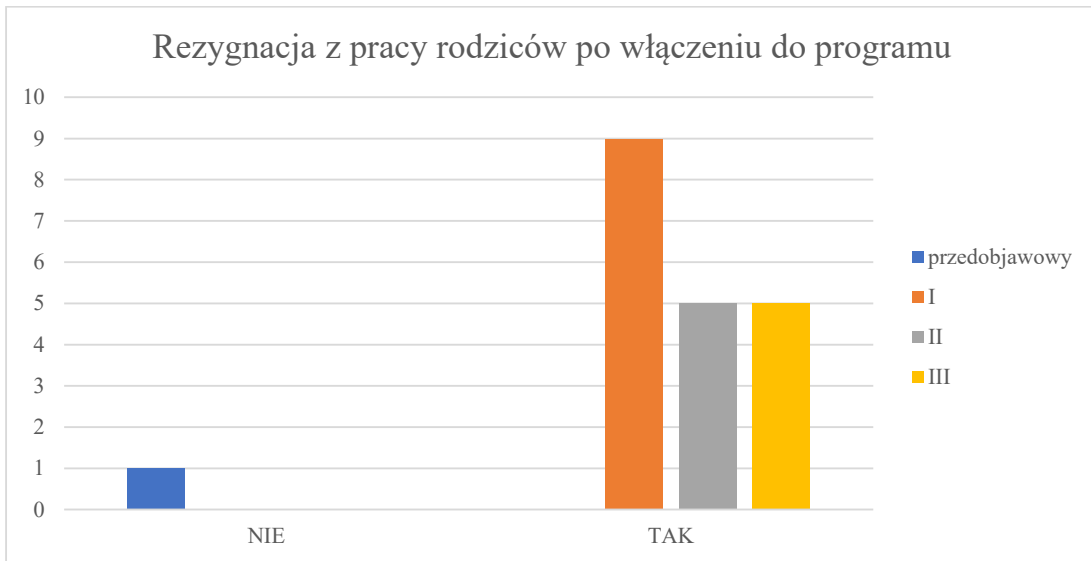
Ryc. 32. Zmiana w zakresie wsparcia żywieniowego przed i po włączeniu do programu lekowego.

Dalsza część badania ankietowego dotycząca aspektu wsparcia żywieniowego stosowanego u pacjentów z SMA przed i po włączeniu do programu lekowego i leczenia nusinersenem wykazała, że u większości pacjentów wsparcie żywieniowe nie było wymagane. Z analizowanej grupy, 60% pacjentów nie wymagało wsparcia żywieniowego po rozpoczęciu leczenia w programie lekowym, u 20% kontynuowano wsparcie żywieniowe a 20% pacjentów z typem I wymagało włączenia wsparcia żywieniowego (Rycina 32). Koszt żywienia dojelitowego na podstawie dostępnych cenników to wydatek rzędu 132,97 zł na dzień na pacjenta, co w skali roku generuje wydatek rzędu 48 534 zł. W przypadku kiedy pacjent nie wymaga wdrożenia wsparcia żywienia, co może być skutkiem skutecznego leczenia, jest to generowana oszczędność.

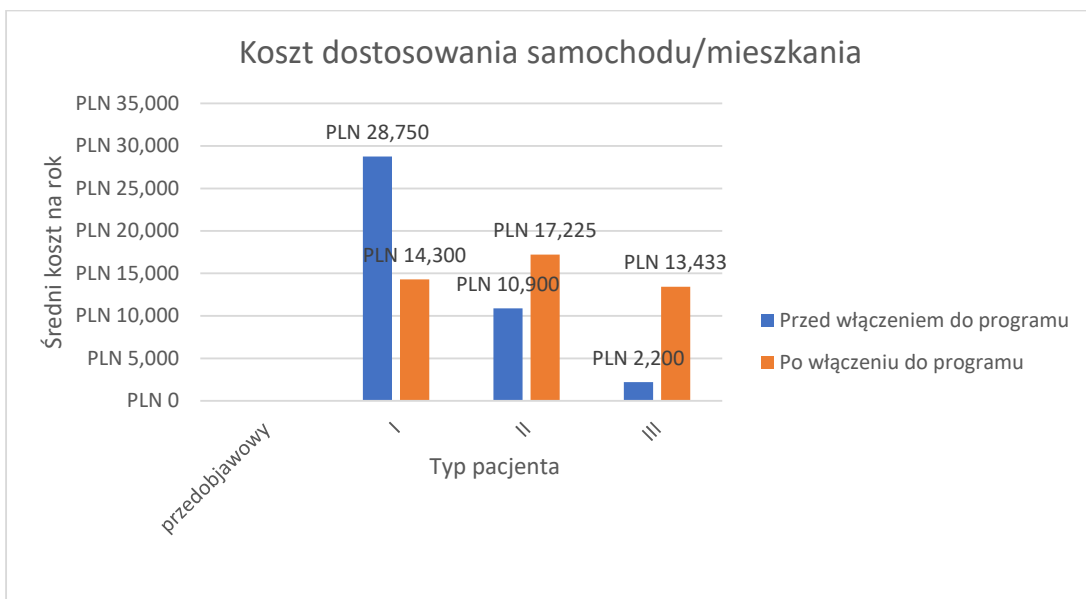
Kolejnym aspektem analizowanym na podstawie badania ankietowego był wymóg rezygnacji z pracy rodzica/opiekuna dziecka związany bezpośrednio z chorobą dziecka. Respondenci wskazali, że przed włączeniem do programu lekowego w 85% przypadków, co najmniej jedna osoba zmuszona była do całkowitej rezygnacji z pracy i poświęceniu się opiece nad dzieckiem (Rycina 33).



Ryc. 33. Wymóg rezygnacji z pracy rodziców/opiekunów, przed włączeniem pacjenta do programu lekowego. Po rozpoczęciu leczenia w programie, odsetek rodziców/opiekunów, którzy musieli zrezygnować z pracy zwiększył się do 95%. Tylko w przypadku rodziców pacjenta przedobjawowego rezygnacja z pracy któregośkolwiek z rodziców niezależnie od wymiaru etatu, nie była wymagana (Rycina 34).



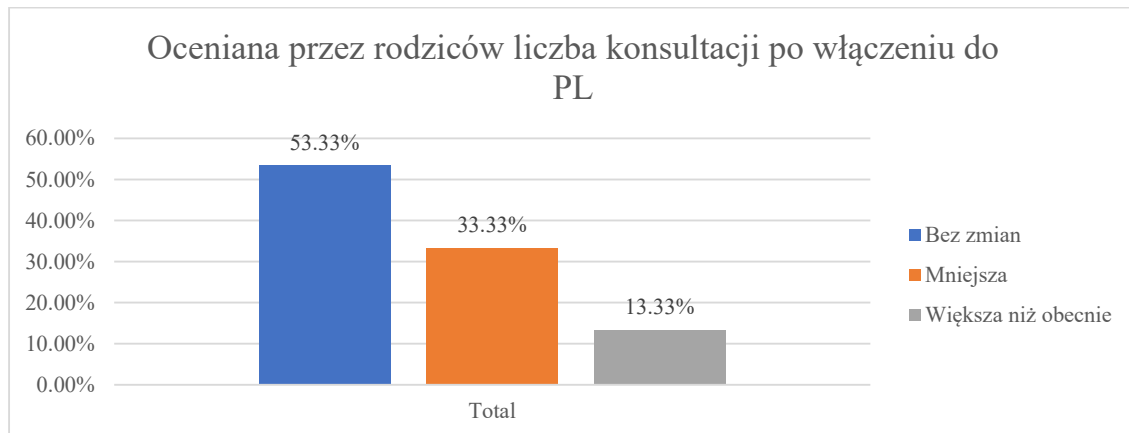
Ryc. 34. Wymóg rezygnacji z pracy rodziców/opiekunów, po włączeniu pacjenta do programu lekowego. W badaniu ankietowym poruszono również tematykę dodatkowych kosztów związanych z przystosowaniem samochodu czy mieszkania do potrzeb pacjentów z SMA. Bardzo często wymagana jest specjalna inwestycja w postaci podjazdu dla wózków lub też zamontowania specjalnej windy, która pomaga w transporcie pacjentów. Podobnie jest z adaptacją, czy też zakupem odpowiedniego samochodu, który zapewni wystarczającą wygodę i bezpieczeństwo. Biorąc pod uwagę dużą liczbę sprzętów, którą pacjenci muszą ze sobą zabierać na wyjazdy, takich jak wózki inwalidzkie, asystory kaszlu, ssaki itp. samochody te muszą mieć odpowiednią przestrzeń i ładowność.



Ryc. 35. Średni roczny koszt dostowania samochodu/mieszkania na potrzeby pacjenta przed i po włączeniu do programu lekowego.

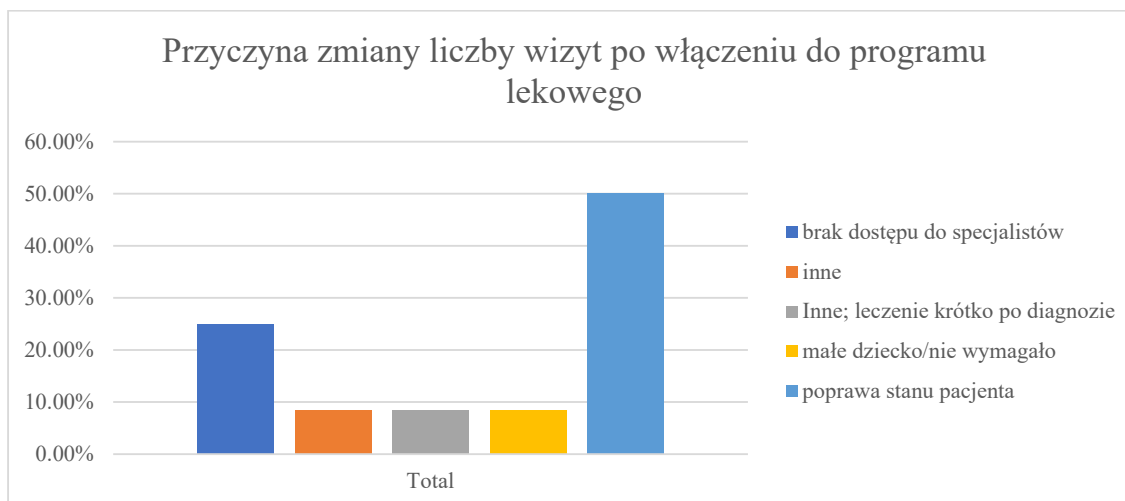
Wydatki związane z dostosowaniem samochodu lub mieszkania, były dosyć zróżnicowane w zależności od typu SMA. W przypadku typu I wydatki te były najwyższe przed włączeniem pacjenta do leczenia nusinersenem i były na średnim poziomie 28 750 zł. Po włączeniu do programu wydatki te zmniejszyły się znacząco, do 14 300 zł. W przypadku pacjentów z typem II i III zaobserwowano wzrosty wydatków. Dla typu II był to wzrost 1,5-krotny, natomiast dla typu III różnica wyniosła 6-krotność wydatków sprzed włączenia pacjenta do leczenia. Jak widać fluktuacja wydatków jest dosyć znaczna, ale należy mieć na uwadze, że wyniki zostały uchwycone na podstawie odpowiedzi z przedziału 12 miesięcy przed i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, gdyby ten horyzont czasowy wydłużyć do 5 lub 10 lat, oszacowane dane mogłyby być bardziej reprezentatywne. W przypadku pacjenta przedobjawowego, nie wykazywano dodatkowych kosztów, związanych z przystosowaniem samochodu czy też mieszkania (Rycina 35).

Rodzice pacjentów z SMA biorący udział w badaniu ankietowym zostali również zapytani o to jak oceniają liczbę konsultacji ze specjalistami przed i po włączeniu dziecka do programu lekowego. W ocenie większości rodziców liczba konsultacji po rozpoczęciu leczenia nie uległa zmianie, 33% raportuje mniejszą liczbę wizyt a 13% wskazuje na zwiększenie liczby wizyt względem stanu sprzed leczenia (Rycina 36).



Ryc. 36. Oceniana przez rodziców liczba konsultacji po włączeniu pacjenta do programu lekowego.

Pogłębione pytanie o powód zmiany w liczbie wizyt respondenci zgłaszali, że w 50% przypadków zmiana, niezależnie czy przy wzroście, czy przy spadku liczby wizyt, jest związana z poprawą stanu pacjenta. Natomiast 25% respondentów zgłosiło brak dostępu do specjalistów (Rycina 37). W dodanych przez rodziców komentarzach do badania, które nie były przedmiotem analizy, ale mogą być wartościową wskazówką w interpretacji zmiany liczby wizyt jest komentarz trójki z nich, wskazujący na istotny wzrost świadomości choroby i potrzeby opieki nad dzieckiem po włączeniu pacjenta do leczenia.



Ryc. 37. Przyczyna zmiany liczby wizyt po włączeniu do programu lekowego.

VIII. DYSKUSJA

Problematyka związana z leczeniem chorób rzadkich stanowi istotne wyzwanie w polityce zdrowotnej nie tylko na poziomie globalnym, ale również europejskim [16, 148]. Dostęp do innowacyjnych leków w chorobach rzadkich jest ograniczony ze względu na wysokie koszty związane z takimi terapiami. Badania kliniczne, które są podstawą do rejestracji leków, z uwagi na specyfikę chorób rzadkich, są nierzadko przeprowadzane na małych, heterogennych grupach pacjentów, które utrudniają jednoznaczne wnioskowanie jak ma to miejsce w chorobach o o zasięgu populacyjnym [17].

Płatnik publiczny zakłada zwykle próg opłacalności powyżej którego dana terapia nie jest uznana za kosztowo efektywną i dostęp do niej albo w ogóle nie jest możliwy albo jest ona dostępna tylko dla wąskiej grupy pacjentów. W Polsce i wielu innych krajach ten współczynnik, przeliczający koszt poniesiony na uzyskanie dzięki danej farmakoterapii czy też technologii medycznej jednego roku życia skorygowanego o jakość, czyli QALY, to trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na osobę [145, 149]. Założenia przeliczenia QALY, zwłaszcza w chorobach rzadkich spotykają się z dużą krytyką, ponieważ nie odzwierciedlają faktycznych kosztów związanych z daną jednostką chorobową, a niejednokrotnie są wyznacznikiem do podjęcia decyzji o refundacji konkretnej terapii ze środków płatnika publicznego. Mając na uwadze powyższe, niezwykle ważne jest przeanalizowanie, co *de facto*, zmienia wprowadzenie farmakoterapii w praktyce rzeczywistej, nie tylko z perspektywy kosztów, ale również wpływu i zmiany na system

opieki nad pacjentem. Rdzeniowy zanik mięśni to obszar, który wydaje się idealny do takiej analizy.

W ostatnich latach ukazało się kilka interesujących doniesień w zakresie chorób rzadkich w tym rdzeniowego zaniku mięśni i kosztów ponoszonych w związku z chorobą, jak również wpływu na system opieki zdrowotnej. Koszty związane z chorobami rzadkimi w samych Stanach Zjednoczonych w roku 2019 zostały oszacowane na bilion dolarów amerykańskich, uwzględniając koszty bezpośrednie, pośrednie i niemedyceczne czy też nieuwzględniane przez system opieki zdrowotnej [139]. Najnowsze dane sugerują, że obecnie te koszty mogą wynosić nawet do 2.2 bilionów dolarów na rok, na populację 8.4 miliona pacjentów z chorobami rzadkimi, włączając pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu I. Wydatki ponoszone na opiekę nad pacjentami z chorobami rzadkimi mogą być nawet dziesięć razy wyższe niż wydatki na pacjentów z chorobami populacyjnymi takimi jak cukrzyca czy choroby układu krążenia, a co ważniejsze koszty te rosną gdy nie ma dostępnej farmakoterapii. Brak leczenia farmakologicznego jest związany ze zwiększeniem kosztu opieki na pacjenta na rok o 21.2% [141].

Z uwagi na dostęp do leczenia nusinersenem w ramach programu lekowego B.102, który Ministerstwo Zdrowia zrefundowało od 1 stycznia 2019 r., wszyscy pacjenci z SMA, niezależnie od wieku czy stanu funkcjonalnego mają zapewnioną farmakoterapię. Koszty związane z opieką nad pacjentem, pomijając wydatki ponoszone na samą farmakoterapię, w przedziale od stycznia 2019 roku do maja 2022 roku wyniosły 14.86 milionów euro [143]. Przyjmując średni kurs euro w danym przedziale czasowym na poziomie 4.68 zł na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego [150], jest to wydatek rzędu 69.64 miliona złotych.

Analizując koszty opieki nad pacjentami z UCK w okresie 12 miesięcy przed i po włączeniu do programu lekowego i leczenia nusinersenem zauważalny jest wzrost wydatków ponoszony na pacjenta, niezależnie od typu choroby. Największy wzrost jest obserwowany w przypadku pacjentów z typem I, aczkolwiek dane te mogą być zawyżone z uwagi na znaczne koszty poniesione na jednego z pacjentów w związku z pobytem na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. Spojrzenie na medianę wydatków w typie I potwierdza, że różnice w wydatkach przed i po włączeniu leczenia nusinersenem w ramach programu są nieznaczne, z przeciwnym trendem niż w przypadku średniej, wskazują na spadek wydatków po włączeniu pacjenta do programu lekowego.

W typie II i III różnica przed i po włączeniu pacjenta do programu lekowego wzrasta o 1234 i 2202 zł odpowiednio, na rok, na osobę. Należy zauważyć, że nie wszystkie koszty przed i po włączeniu do terapii mogą być wykazane. Jeśli pacjenci z UCK mieli wykonywane inne procedury medyczne poza placówką macierzystą, nie są one objęte przedmiotową analizą z uwagi na brak dostępu do szerszych danych NFZ. Jak wykazuje Krupa i wsp. średnie roczne koszty obsługi programu lekowego od 2019 do 2022 roku maleją z 10 711 euro do 5481 euro na pacjenta [143]. Różnica w raportowanych przez UCK kosztach przed i po włączeniu pacjenta do programu rośnie, ale nie jest to wzrost znaczący. Ponadto, należy dodać, że gdyby obserwacja była dłuższa niż 12 miesięcy i uwzględniałyby wszystkie koszty również te potencjalnie nieponiesione przez UCK, to podobnie jak w pracy Krupa i wsp., koszty związane z obsługą programu lekowego mogłyby znacznie spaść.

Pomimo, że celem pracy nie jest ocena skuteczności zastosowanego leczenia to kilka pytań z przeprowadzonego badania ankietowego dotyczącego stanu funkcjonalnego pacjenta przed i po włączeniu leczenia, jak również pytania pogłębiające dotyczące przyczyny zmiany w liczbie wizyt u specjalistów, mogą wskazywać na pozytywny wpływ zastosowanego leczenia. Przeanalizowane dane wykazują, że w zakresie funkcji motorycznej przed i po włączeniu do leczenia nusinersenem u 60% pacjentów obserwuje się stabilizację a u 30% poprawę. Z uwagi na to, że pytania dotyczyły tylko funkcji motorycznej i nie brały pod uwagę dodatkowych wyników w skalach motorycznych ciekawostką jest, że odczucia respondentów, dotyczące ogólnego stanu pacjenta raportowane przez opiekuna, po włączeniu leczenia, wskazują na poprawę raportowaną przez 50% repondetów jako główną przyczynę zmiany w liczbie wizyt u specjalistów. Powyższe dane są zbieżne z ostatnimi doniesieniami wskazującymi na udowodnioną skuteczność leczenia nusinersenem w populacji polskiej [19, 151, 152], ale mają one charakter wyłącznie opisowy.

Nawiązując do wspomnianej wyżej, raportowanej przez respondentów, liczby wizyt u specjalistów, zarówno tych rozliczanych przez płatnika publicznego jak i tych prywatnych, u znacznego odsetka pacjentów ulegają one spadkowi. W podziale na typy, w odniesieniu do wizyt rozliczanych przez NFZ, największy spadek jest odnotowany w typie III. Liczba wizyt po włączeniu pacjenta do leczenia maleje trzykrotnie względem stanu sprzed leczenia. Odwrotny trend jest obserwowany w typie I, gdzie jest widoczny czterokrotny wzrost liczby wizyt po włączeniu pacjenta do leczenia względem stanu sprzed

leczenia. Podobna tendencja jest obserwowana w liczbie wizyt prywatnych, gdzie spadki są widoczne u 40% i 60% odpowiednio w typie II i III. Po włączeniu do leczenia, w typie I jest obserwowany wzrost liczby wizyt u specjalistów o 60%. W typie przedobjawowym nie ma zmiany w liczbie wizyt niezależnie od rodzaju finansowania i jest to średnio jedna wizyta w roku ze środków płatnika publicznego i jedna ze środków prywatnych. O ile wydaje się uzasadnione, że pacjent leczony w stadium przedobjawowym ma rzadsze wizyty bo spodziewane u niego efekty leczenia z uwagi na wczesne wdrożenie terapii będą przynosiły najlepsze efekty, o tyle zaskakuje stosunkowo niska liczba wizyt przed włączeniem leczenia, w typie I SMA. Jest to najcięższa forma choroby, w związku z czym wymaga szerokiej i spersonalizowanej opieki specjalistycznej. Niska liczba wizyt u specjalistów przed włączeniem leczenia nie może być uzasadniona wiekiem pacjenta, bo zdecydowana większość pacjentów, aż 85% była w wieku powyżej 2 lat w trakcie przeprowadzania badania ankietowego. Można zastanawiać się zatem, czy istotnym czynnikiem, mającym wpływ na tak niską liczbę konsultacji, nie jest brak świadomości choroby i odpowiedniej edukacji w tym zakresie. Powyższe elementy, były wskazane przez kilkoro rodziców jako komentarze do ankiety, potencjalnie wyjaśniające wzrost liczby wizyt u specjalistów po włączeniu leczenia. Większa świadomość choroby może mieć również odzwierciedlenie w rodzaju konsultowanych specjalistów. Przed włączeniem do leczenia, głównymi specjalistami, z którymi konsultują się rodzice pacjentów, byli neurologi i ortopedzi. Po włączeniu do leczenia rozkład konsultowanych specjalizacji jest bardziej zróżnicowany i precyzyjniej odzwierciedla potrzeby pacjenta, które szczegółowo omawiają międzynarodowej wytyczne opieki wielodyscyplinarnej w SMA [109, 110]. Największą różnicę w liczbie wizyt odnotowuje się w przypadku gastroenterologa, z którym pacjenci, po włączeniu leczenia, są konsultowani cztery razy częściej niż przed. Drugą specjalizacją, która pojawia się częściej są kardiologowie, u których pacjenci po włączeniu leczenia podwajają swoją liczbę wizyt.

Rodzice dzieci z SMA pomimo informacji o diagnozie, zwłaszcza jeśli chodzi o typ I, mogą być zagubieni i nie zdawać sobie sprawy, o tym jak zaawansowanej opieki wymagać będzie ich dziecko. Pomimo szerokiej edukacji prowadzonej przez istniejące organizacje pacjenckie, jak również dostępu do grup wsparcia, to właśnie wprowadzenie i dostęp do farmakoterapii może mieć istotne znaczenie w zmianie świadomości i podejścia do opieki multidyscyplinarnej w SMA. Funkcja lekarza prowadzącego, czyli neurologa czy też neurologa dziecięcego, nabiera w tym wypadku jeszcze większego znaczenia jako

przewodnika rodziców i pacjentów, który wskazuje właściwe kierunki opieki wielodyscyplinarnej dopasowanej do typu choroby.

Bardzo istotną komponentną, na co również wskazują międzynarodowe wytyczne opieki w SMA [109, 110], jest regularna i dopasowana do potrzeb pacjenta fizjoterapia. Przed włączeniem do leczenia liczba dni poświęconych na fizjoterapię, u analizowanej grupy pacjentów, znacznie przekracza 1/3 roku kalendarzowego. Czas poświęcony na rehabilitację wydaje się w pełni uzasadniony biorąc pod uwagę znacznie postępującą chorobę. Po włączeniu pacjentów do leczenia nusinersenem liczba dni poświęconych na fizjoterapię spada we wszystkich typach choroby, z największym 2,5-krotnym spadkiem w typie III SMA. Może wydawać się zaskakujące, że przy tak istotnych spadkach w zakresie fizjoterapii, jej koszty, po włączeniu pacjenta do leczenia, raportowane przez respondentów, znacznie rosną. Jedną z przyczyn uzasadniających taki wzrost może być zmiana rodzaju lub też intensywności stosowanej fizjoterapii. W ramach rozwoju pacjenta, forma stosowanej fizjoterapii może wymagać bardziej specjalistycznego podejścia i ewolucji tradycyjnej kinezyterapii w spersonalizowaną rehabilitację z wykorzystaniem terapii oddechowej, hipoterapii, czy też bardzo zaawansowanych rozwiązań technologicznych jak zastosowanie egzoszkieleatów. Tego rodzaju fizjoterapię prowadzą zwykle bardziej zaawansowane ośrodki, a co za tym idzie, koszty związane z fizjoterapią rosną. Część rodziców pacjentów mogła również zdecydować o wyjechaniu na zagraniczne turnusy fizjoterapii, które zyskują na popularności dzięki edukacji i warsztatom prowadzonym przez organizację pacjenczką SMA. Koszty takich turnusów mogą istotnie wpływać na sumę wydatków związanych z fizjoterapią pacjenta.

Innym, ważnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę w interpretacji rosnących kosztów fizjoterapii przy jednoczesnym spadku liczby wizyt może być inflacja i ogólny wzrost kosztów usług w ostatnich kilku latach. W czerwcu 2019 roku inflacja w Polsce, po raz pierwszy od siedmiu lat przekroczyła 2,5% cel inflacyjny NBP (z akceptowalnymi odchyleniami o 1 punkt procentowy), czyli poziom wokół którego bank centralny buduje strategię polityki pieniężnej kraju i wyznacza limit na poziomie którego zobowiązuje się utrzymywać stabilność cen, mierzoną wskaźnikiem CPI (z ang. consumer price index) [153]. W kolejnych latach poziom inflacji ulegał sukcesywnemu wzrostowi osiągając w lutym 2023 rekordowy poziom 18,4% wskaźnika CPI [154].

Fizjoterapia jak większość obszarów, również została dotknięta inflacją, której koszty muszą pokrywać fizjoterapeuci i pacjenci korzystający z ich usług. Fizjoterapia jak zgłaszano już kilka lat wstecz jest obszarem bardzo nisko wycenianym i niedocenianym w całym sektorze ochrony zdrowia. Jak alarmowali w 2021 roku przedstawiciele tego sektora, brak poprawy w finansowaniu fizjoterapii może doprowadzić do jej „stomatologizacji”, gdzie większość usług zostanie przesunięta do sektora prywatnego i pacjenci będą zmuszeni w całości pokrywać wydatki z budżetu własnego lub też przy braku funduszy zrezygnować z takich usług. Koszty wizyt, w tym fizjoterapii, jak donosił w 2021 roku Prezes Krajowej Izby Fizjoterapeutów Maciej Krawczyk wzrosły średnio o 20% względem roku ubiegłego [155], co może w pewnym stopniu uzasadniać wzrost wydatków raportowany przez respondentów przedmiotowego badania ankietowego [155].

Kolejnym istotnym aspektem poruszonym w badaniu ankietowym jest wsparcie wentylacyjne w ramach programu wentylacji domowej, które wchodzi w pulę wydatków związanych z opieką długoterminową. Jak wskazuje Krupa i wsp. opieka długoterminowa stanowi największą część wydatków, bo aż 47%, związanych z opieką nad pacjentem z SMA pokrywaną ze środków płatnika publicznego [143]. Na podstawie wyników badania ankietowego można zauważyć, że przed włączeniem leczenia 33% pacjentów z typem I korzystało ze wspomaganą wentylacji, po włączeniu leczenia odesetek ten wzrósł do 100%. Pacjenci z typem II, pomimo, że przy postępującej chorobie mogą wymagać wsparcia wentylacyjnego, nie wymagali go na badanym etapie. Pacjenci z typem I w przebiegu naturalnym choroby wymagaliby włączenia wsparcia oddechowego zwykle między 8 a 10,5 miesiąca życia na co wskazuje historia naturalna [71]. Wyniki w populacji polskiej wskazują na istotne obniżenie śmiertelności w wyniku leczenia nusinersenem. Aczkolwiek, po poszerzeniu analizy śmiertelności o czas do włączenia wentylacji mechanicznej, wyniki nie osiągają istotności statystycznej pomiędzy dwoma analizowanymi kohortami pacjentów. Autorzy wskazują, że leczenie nusinersenem może istotnie wpływać na przeżycie, ale może nie mieć wpływu na czas do włączenia wentylacji [143]. Z uwagi na czas prowadzonej obserwacji, zarówno w badaniu Krupa i wsp. jak i w przedmiotowym badaniu ankietowym warto zastanowić się nad dwoma dodatkowymi czynnikami, które poza oczywistym wzrostem zapotrzebowania pacjenta na wentylację, wymagają pogłębionej dyskusji.

Pierwszym czynnikiem jest pandemia COVID-19, która rozpoczęła się w marcu 2020 roku [156] i trwała nieprzerwanie do ogłoszenia jej końca w drugim kwartale roku

2023 [157]. Jednym z powikłań wywołanych przez wirus SARS-COV-2 były zaburzenia oddychania, które nawet w przypadku osób zdrowych, bez innych współistniejących chorób odbijały się znacznie na zdrowiu pacjentów a nierzadko prowadziły do ich śmierci. Wirus stanowił również istotne zagrożenie dla pacjentów z SMA i mógł potencjalnie przyczynić się do zwiększonego zapotrzebowania na wsparcie wentylacyjne [158].

Drugim czynnikiem, jest stosowanie wsparcia oddechowego jako profilaktyki zaburzeń oddychania, które jest zdecydowanie rekomendowane przez wspomniane wcześniej wytyczne międzynarodowe, zwłaszcza w zakresie wentylacji nieinwazyjnej (z ang. NIV) [110]. Wczesne wdrożenie wsparcia oddechowego w formie wentylacji nieinwazyjnej, przed wystąpieniem jakichkolwiek zaburzeń oddychania powinno być złotym standardem postępowania u pacjentów z typem I SMA [110]. W związku z powyższym zasadne byłoby pogłębienie, czy w przypadku pacjentów z prowadzonego badania ankietowego, włączenie wentylacji nie było związane z jednym z dwóch powyższych czynników.

W przypadku pacjenta przedobjawowego, podobnie jak w poprzednich obserwacjach dotyczących wizyt u specjalistów czy też fizjoterapii, wsparcie wentylacyjne nie było wymagane i z wysokim prawdopodobieństwem, można przyjąć, że w przyszłości również wymagane nie będzie. W związku z powyższym wdrożenie leczenia w fazie przedobjawowej choroby, choćby na przykładzie kosztów wizyt w ramach zespołu wentylacji domowej, może na podstawie przeprowadzonych analiz, generować oszczędności na poziomie od 16 985 zł do 18 623 zł na pacjenta na rok.

Warto dodać, że w analizowanej kohorcie, jeden z pacjentów, przed włączeniem leczenia wymagał opieki paliatywnej. W ramach tej opieki regularnie korzystał z wizyt anestezjologa czy też pielęgniarki. Po włączeniu do leczenia pacjent nie wymagał dalszej opieki paliatywnej, co stanowi ogromną korzyść z leczenia. Brak zapotrzebowania na opiekę paliatywną generuje również oszczędności dla płatnika publicznego, które wpływają na redukcję kosztów związanych z opieką nad pacjentem. Istotnym elementem, który zaobserwowano przy analizie badania ankietowego jest również fakt, że u pacjentów korzystających z leczenia nusinersenem zmniejszyła się liczba hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby. Przed rozpoczęciem leczenia, jak raportowali rodzice, hospitalizacje dotyczyły 45% pacjentów z obserwowanej kohorty. Po wejściu do programu lekowego, hospitalizacje dotyczyły tylko 10% pacjentów. Powyższa zmiana może świadczyć o

pozytywnym wpływie leczenia na stan zdrowia pacjentów, zwłaszcza biorąc pod uwagę, jak już wyżej wspomniano, że analizowany okres przypada na czas pandemii wirusa COVID-19, który stanowił istotne zagrożenie dla pacjentów z SMA [158]. Redukcja w liczbie pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji związanej z zaostrzeniem choroby wpływa również na redukcję kosztów ponoszonych ze środków płatnika publicznego na tego typu świadczenia.

Kolejnym aspektem, który warto omówić, są wyniki badania ankietowego w zakresie zaopatrzenia pacjenta w sprzęty rehabilitacyjne i wydatków ponoszonych w tym zakresie. Jak wskazują wyniki, po wejściu pacjentów do programu lekowego i przystąpienia do leczenia nusinersenem, zwłaszcza w typie I rośnie liczba sprzętów, w które zaopatrywani są pacjenci. Jednym z powodów może być zapewne fakt, że pacjenci w przeciwieństwie do historii naturalnej, przeżywają, rosną i wymagają odpowiedniego wsparcia dopasowanego do ich poziomu niepełnosprawności. Przed erą leczenia pacjenci z typem I zwykle nie dożywali 2 roku życia [72, 91], nie mieli więc szansy dotrzeć do momentu, gdzie potrzebowaliby gorsetowania czy też stosowania wózka inwalidzkiego. Wydatki związane z leczeniem i opieką nad pacjentami z typem I SMA, stanowią największą część budżetu płatnika publicznego bo aż 60% ogółu kosztów [143], co należy mieć na uwadze biorąc pod uwagę również interpretację wyników przedmiotowej pracy i badania ankietowego.

Sprzętami, na które zapotrzebowanie w typie I, po wejściu do leczenia zwiększa się znacząco są asystor kaszlu, gorsety i wózek inwalidzki. Samo podejście do stosowanie asystora kaszlu, jako proaktywnego elementu leczenia i przeciwdziałania zaburzeniom oddychania w ostatnich latach uległo znaczącej zmianie i wpłynęło na większą popularność jego stosowania w SMA [159]. W wydatkach ponoszonych prywatnie na zakup tych i innych sprzętów dla pacjentów z typem I, po włączeniu do leczenia, widać największy wzrost bo aż 2,5-krotny. Podobnie jak przy konsultacjach specjalistycznych, wydatki ponoszone przez rodziców pacjentów z typem I były najniższe względem pacjentów z typem II czy choćby III. Największe wydatki na sprzęty rehabilitacyjne ponoszą rodzice pacjentów z typem II, zarówno przed włączeniem leczenia jak i po. Natomiast zmiana w wydatkach, pomimo że znacząca, bo prawie 25% nie jest aż tak drastyczna jak w typie I. Z uwagi na to, że u pacjentów w typie II nie obserwuje się poważnych zaburzeń oddychania jak choćby w typie I, nacisk na rodzaj używanych sprzętów jest również inny i mniejsza zapotrzebowanie choćby na asystor kaszlu, który dla typu I jest jednym z obowiązkowych sprzętów na wyposażeniu pacjenta. Interesujące wydaje się, że wydatki na sprzęty

rehabilitacyjne nie rosną w każdym typie SMA. Dla typu III wydatki te, po wejściu pacjentów do leczenia ulegają spadkowi o około 30%. Może to wskazywać na zmniejszone zapotrzebowanie na takie sprzęty i zwiększenie poziomu mobilności czy też samodzielności pacjenta po włączeniu leczenia nusinersenem. Jeśli tak jest w istocie i pacjenci będą utrzymywać swoje funkcje motoryczne, a na co wskazują dane, mogą je nawet polepszać [151, 152] to w kolejnych latach, dla badanej grupy, wydatki te mogą ulegać dalszym spadkom.

Jak oszacowano, wydatki na sprzęty rehabilitacyjne, z budżetu płatnika publicznego po włączeniu pacjentów do programu również mogą rosnąć i są to dla całej badanej grupy wzrosty trzykrotne. Pomimo, że wydatki na sprzęty rosną, wydaje się, że finansowanie z budżetu NFZ może być zbyt niskie względem kosztów ponoszonych przez rodziców pacjentów. Koszt asystora kaszlu, który rodzice ponoszą prywatnie z uwagi na brak refundacji takiego sprzętu to wydatek około 22 000 zł [160]. Koszt elektrycznego wózka inwalidzkiego dopasowanego do potrzeb pacjenta z SMA to wydatek rzędu nawet kiludziestu tysięcy złotych [161]. Przy obowiązującym limicie finansowania na poziomie 5000 zł pacjenci są zmuszeni do pokrycia tego kosztu we własnym zakresie. Podobna sytuacja ma miejsce z dofinansowaniem do urządzenia multifunkcyjnego, które zamyka się na poziomie 3200 zł ze środków płatnika publicznego, a aktualna cena urządzenia wynosi około 9200 zł [162]. Powyższe koszty są tylko wybranymi z szeregów kosztów ponoszonych prywatnie przez rodziców pacjentów z SMA. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadne byłoby ponowne przeanalizowanie limitów finansowania ze środków płatnika publicznego przeznaczanych na sprzęty rehabilitacyjne dla pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Istotną kategorią kosztów, które możemy zaliczyć do kosztów pośrednich są wydatki ponoszone przez rodziców pacjentów na dostosowanie mieszkania czy też samochodu na potrzeby chorego. Wydatki w tym zakresie, mogą być znaczne z uwagi na to, że wiążą się m.in.: z budową podjazdów do domu, czy też instalacją wind lub specjalnych podnośników, jak również ich odpowiednim serwisowaniem. Trend zmiany kosztów jest zróżnicowany w zależności do typu pacjenta. W przypadku pacjentów z typem I koszty te znacznie spadają po włączeniu do leczenia. Może to być związane z tym, że pierwsze potrzeby dotyczące zmian były zaspokojone na samym początku, kiedy postawiono diagnozę, a pacjenci z typem I są jeszcze mali. Wydaje się jednak, że ta kategoria kosztów wymaga pogłębionej dyskusji i zastanowienia się jak w przyszłości można pomóc rodzicom pacjentów, z

dofinansowaniem przez płatnika publicznego wybranych kosztów. Takie wsparcie może być wymagane biorąc pod uwagę, to jak rosną wydatki w tym zakresie dla typu II i III, odpowiednio 1,5-krotnie i 6-krotnie. Pacjenci, którzy są na innym etapie rozwoju, zwykle są bardziej mobilni niż pacjenci z typem I ponoszą dosyć znaczne wydatki na dostosowanie mieszkań lub samochodów do swoich potrzeb. Jedną z przyczyn wzrostu wspomnianych wydatków, może być oczywiście wyżej wspomniana inflacja i rosnące ceny usług, zarówno jeśli chodzi o prace budowlane czy samochody. Z uwagi na to, że wydatki skupiały się na okresie 12 miesięcy przed i 12 miesięcy po włączeniu do leczenia, może to być zbyt krótki przedział czasu, żeby właściwie oszacować średnie wydatki. Najbardziej optymalna byłaby w tym przypadku dłuższa obserwacja, pięć lub dziesięcioletnia, która pozwoliłaby dogłębnie zinterpretować jednostkowe wydatki i ich amortyzację z upływem lat.

Ostatnim tematem, zasługującym na dodatkowe pogłębienie jest obszar dotyczący rezygnacji z pracy rodziców z uwagi na potrzebę opieki nad chorym dzieckiem. Na podstawie odpowiedzi udzielonych przez rodziców, można zauważyć, że odsetek rodziców, gdzie przynajmniej jedna z osób decyduje się na rezygnację z pracy w pełnym wymiarze godzin, przed włączeniem pacjenta do leczenia jest na bardzo wysokim poziomie i dotyczy aż 85% rodzin biorących udział w badaniu ankietowym. Niezależnie od typu choroby, przynajmniej jeden z rodziców zrezygnował z pracy na rzecz poświęcenia się opiece nad dzieckiem w pełnym wymiarze godzin zanim leczenie nusinersenem stało się dostępne. Po włączeniu do leczenia ten odsetek zwiększył się i dotyczył rodziny pacjenta z typem I. Tylko rodzice pacjenta przedobjawowego nie zrezygnowali z pracy po włączeniu pacjenta do leczenia. Pomimo włączenia farmakoterapii, pacjenci z SMA, a zwłaszcza Ci z typem I wymagają zaawansowanego wsparcia i koordynowania działań w zakresie wielu aspektów takich jak wizyty u specjalistów czy fizjoterapia, które w tej sytuacji decydują się zapewnić rodzice chorego dziecka. Rezygnacja z pracy to utracone koszty produktywności, które należy liczyć do całkowitych kosztów związanych z leczeniem i opieką nad pacjentami z SMA.

Długoterminowo zanim farmakoterapia była dostępna stan pacjentów sukcesywnie się pogarszał, stąd też poziom opieki dedykowanej pacjentom nie miał szansy się zmniejszać. Obecnie, im dłużej pacjent jest leczony, zwłaszcza jeśli to leczenie przynosi korzyści, pacjent rozwija się, usamodzielnia, zasadnym wydaje się pytanie jak pomóc rodzicom dzieci z SMA wrócić do pracy. Tematowi wsparcia rodziców pacjentów w ich powrocie do pracy powinno w najbliższych latach poświęcić się zdecydowanie więcej

uwagi. Nie należy bagatelizować wpływu jakie choroba dziecka ma na całą rodzinę, zwłaszcza jeśli opiekun czy też rodzic, będąc uprzednio osobą aktywną zawodowo, decyduje się na rezygnację z pracy i pełne poświęcenie opiece nad dzieckiem. Wyłączenie z pracy zawodowej poza oczywistą utratą jednego ze źródeł przychodów w rodzinie ma też swój wymiar psychologiczny [163, 164], który może mieć długofalowo negatywne skutki nie tylko dla rodzica, ale dla całej rodziny, w tym dziecka, którym się opiekuje.

IX. WNIOSKI

Uzyskane w pracy wyniki prowadzą do ciekawych wniosków, z których część była już podnoszona w innych publikacjach. Pierwszą z nich jest fakt, że wprowadzenie farmakoterapii, pomimo zwiększenia w niektórych obszarach opieki, wydatków można powiązać ze wzrostem świadomości choroby, który wcześniej był na znacząco niższym poziomie. Zarówno opieka jak i diagnostyka SMA wciąż byłyby na zupełnie innym poziomie, gdyby w styczniu 2019 roku nie została zrefundowana skuteczna farmakoterapia nusinersenem. Mniejsza świadomość choroby wpływa na mniejsze zainteresowanie społeczne chorobą jak również uboższą edukację w tym zakresie, czy nawet ograniczony dostęp do specjalistów. Refundacja leczenia nusinersenem, pomimo, że pociągnęła za sobą wymierne koszty dla płatnika publicznego może prawdopodobnie długofalowo wpływać na ich znaczącą redukcję. Przełomem w tym zakresie jest wprowadzenie w Polsce powszechnego przesiewu noworodków w SMA. Gdyby nie wprowadzone leczenie nusinersenem dla wszystkich pacjentów z SMA niezależnie od typu, wieku czy stanu funkcjonalnego, implementacja powszechnego przesiewu noworodkowego nie byłaby możliwa. Pacjenci przedobjawowi rozpoczynający leczenie przed wystąpieniem objawów choroby za kilka lat staną się dominującą grupą pacjentów i poza kosztami związanymi z obsługą programu lekowego zapewne nie będą generować większych kosztów dla płatnika publicznego.

Drugim wnioskiem, jest podkreślenie istotności wpływu neurologa czy też neurologa dziecięcego jako przewodnika w leczeniu i opiece nad pacjentem z SMA, mając na uwadze prawie 900 pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Zmiana świadomości choroby wpłynęła na zrozumienie zarówno wśród rodziców jak i specjalistów medycyny, jak bardzo zróżnicowane potrzeby mają pacjenci z SMA. Neurolog, który regularnie obserwuje pacjentów i ma kontakt z ich rodzicami powinien rekomendować kierunki opieki dopasowane do potrzeb i rozwoju pacjenta. Rodzice dzieci z SMA, zwłaszcza w typie I, na

początku po postawieniu diagnozy, kiedy dzieci są jeszcze małe mogą być bardzo zagubieni i samodzielne decydowanie o zakresie wymaganej opieki czy pogłębionej diagnostyki powinno być wynikiem wspólnej rozmowy z neurologiem.

Ważnym drogowskazem w wyznaczaniu kierunków opieki i diagnostyki w chorobach rzadkich w tym również w rdzeniowym zaniku mięśni, będzie opracowany w 2021 roku i przyjęty przez Radę Ministrów Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Dokument wskazuje m.in.: na rosnącą potrzebę szkolenia i wspierania lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jak również specjalistów, którzy w swojej praktyce mogą prowadzić pacjentów z chorobami rzadkimi. Z uwagi na potrzebę systematycznej opieki, pacjenci powinni mieć wsparcie w ośrodkach bliższych ich miejscu zamieszkania, oszczędzając im wymogu niepotrzebnych podróży, wtedy kiedy nie jest konieczne bezpośrednio angażowanie placówek eksperckich.

Istotną obserwacją płynącą z pracy jest również potrzeba ponownego przyjrzenia się i przeanalizowania dostępnych limitów finansowania dla fizjoterapii i sprzętów rehabilitacyjnych stosowanych przez pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Obecnie, kontrybucja środków prywatnych w finansowaniu obu tych elementów wydaje się być znacząca. Wraz z rozwojem pacjentów zmienia się fenotyp ich choroby i potrzeby z nią związane. Ewolucji ulegają również formy fizjoterapii jak też sprzęty stosowane w rehabilitacji pacjentów, a to ciągnie ze sobą wyższe koszty. Dostępne limity finansowania mogą nie odpowiadać na obecne potrzeby pacjentów z SMA. Rosnąca od 2019 roku inflacja i ogólny wzrost kosztów usług, w istotny sposób wpływają na wydatki ponoszone w obszarze SMA. Rekordowe wzrosty wskaźnika CPI do 18,4% w lutym 2023 roku i fakt, że w samym roku 2021 koszty fizjoterapii wzrosły o 20% względem roku ubiegłego, wskazują na to, że wydatki ponoszone prywatnie na opiekę i leczenie pacjenta z rdzeniowym zanikiem mięśni znacząco się zwiększyły. Odpowiednie zaadresowanie tego tematu i ponowna analiza kontrybucji ze środków płatnika publicznego wydaje się być bardzo istotna.

Rdzeniowy zanik mięśni to choroba, która wymaga wielodyscyplinarnego podejścia, kluczowe jest w niej współdziałanie specjalistów szerokiego spektrum. Z uwagi na fakt, że pacjenci często wymagają wsparcia oddechowego, intensywnej fizjoterapii, opieki ortopedycznej czy też żywieniowej, koordynacja i zapewnienie dostępu do wybranych specjalistów są kluczowe. Farmakoterapia jest jednym z elementów, który będzie przynosił

oczekiwane efekty lecznicze tylko jeśli będzie powiązany z właściwą opieką szeregu specjalistów.

Inwestując w skuteczną i nowoczesną farmakoterapię, nie należy zapominać o wielodyscyplinarności związanej z SMA i potrzebami, które mogą wciąż być niezaspokojone. Przedstawiona analiza prowadzi do ciekawych wniosków, ale najwięcej odpowiedzi przyniesie zapewne obserwacja długoterminowa. Jak będzie wyglądała analiza wydatków ponoszonych na pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni za 10 lat? Wprowadzenie powszechnego przesiewu noworodków, leczenie nowoczesnymi terapiami i dostęp do opieki wielodyscyplinarnej prawdopodobnie nieodwracalnie zmienią przebieg SMA i wyniki zbliżonej analizy w okresie kolejnej dekady wniosą nowe elementy do dyskusji nad przyszłością leczenia i opieki nad rdzeniowym zanikiem mięśni.

X. PIŚMIENNICTWO

1. Daniels RJ, Suthers GK, Morrison KE, Thomas NH, Francis MJ, Mathew CG, Loughlin S, Heiberg A, Wood D, Dubowitz V *et al*: **Prenatal prediction of spinal muscular atrophy**. *J Med Genet* 1992, **29**(3):165-170.
2. Zerres K, Wirth B, Rudnik-Schoneborn S: **Spinal muscular atrophy--clinical and genetic correlations**. *Neuromuscul Disord* 1997, **7**(3):202-207.
3. Thomas NH, Dubowitz V: **The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy**. *Neuromuscul Disord* 1994, **4**(5-6):497-502.
4. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M *et al*: **Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene**. *Cell* 1995, **80**(1):155-165.
5. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B: **A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, **96**(11):6307-6311.
6. Carter GT, Abresch RT, Fowler WM, Jr., Johnson ER, Kilmer DD, McDonald CM: **Profiles of neuromuscular diseases. Spinal muscular atrophy**. *Am J Phys Med Rehabil* 1995, **74**(5 Suppl):S150-159.
7. Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V: **Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients**. *Semin Pediatr Neurol* 1998, **5**(2):106-115.
8. Polido GJ, de Miranda MMV, Carvas N, Mendonca RH, Caromano FA, Reed UC, Zanoteli E, Voos MC: **Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review**. *Dement Neuropsychol* 2019, **13**(4):436-443.
9. Mix L, Schreiber-Katz O, Wurster CD, Uzelac Z, Platen S, Gipperich C, Ranxha G, Wieselmann G, Osmanovic A, Ludolph AC *et al*: **Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA)**. *Orphanet J Rare Dis* 2021, **16**(1):10.
10. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO *et al*: **Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy**. *J Child Neurol* 2007, **22**(8):1027-1049.
11. Lorson CL, Strasswimmer J, Yao JM, Baleja JD, Hahnen E, Wirth B, Le T, Burghes AH, Androphy EJ: **SMN oligomerization defect correlates with spinal muscular atrophy severity**. *Nat Genet* 1998, **19**(1):63-66.
12. Su YN, Hung CC, Lin SY, Chen FY, Chern JP, Tsai C, Chang TS, Yang CC, Li H, Ho HN *et al*: **Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study**. *PLoS One* 2011, **6**(2):e17067.
13. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagozdzon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I: **Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted?** *Neuroepidemiology* 2010, **34**(3):152-157.
14. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmuller H: **Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review**. *Orphanet J Rare Dis* 2017, **12**(1):124.
15. Moliner AM, Waligora J: **The European Union Policy in the Field of Rare Diseases**. *Adv Exp Med Biol* 2017, **1031**:561-587.
16. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, Hughes DA, International Society for P, Outcomes Research Rare Disease Special Interest G: **Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review:**

- Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group.** *Value Health* 2015, **18**(6):906-914.
17. Harari S, Humbert M: **Ultra-rare disease: an European perspective.** *Eur Respir Rev* 2020, **29**(156).
 18. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, Konig K, Kirschner J, Jones CC, Cook SF, Lochmuller H: **A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population.** *J Neurol* 2017, **264**(7):1465-1473.
 19. Modrzejewska S, Kotulska K, Kopyta I, Gredowska E, Emich-Widera E, Tomaszek K, Paprocka J, Chmielewski D, Pilch J, Pietruszewski J *et al*: **Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 - results of expanded access programme in Poland.** *Neurol Neurochir Pol* 2021, **55**(3):289-294.
 20. **Rdzeniowy zanik mięśni (SMA): przyczyny, objawy i leczenie** [<https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151571.rdzeniowy-zanik-miesni>]
 21. Gidaro T, Servais L: **Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps.** *Dev Med Child Neurol* 2019, **61**(1):19-24.
 22. Jedrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A: **Spinal muscular atrophy - new therapies, new challenges.** *Neurol Neurochir Pol* 2020, **54**(1):8-13.
 23. Kiefer P, Kirschner J, Pechmann A, Langer T: **Experiences of caregivers of children with spinal muscular atrophy participating in the expanded access program for nusinersen: a longitudinal qualitative study.** *Orphanet J Rare Dis* 2020, **15**(1):194.
 24. **SMA: Co zmienia badania przesiewowe noworodków** [<https://www.medexpress.pl/sma-co-zmienia-badania-przesiewowe-noworodkow/80808>]
 25. Burr P, Reddivari AKR: **Spinal Muscle Atrophy.** In: *StatPearls.* edn. Treasure Island (FL); 2021.
 26. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De Vivo DC: **Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach:** Elsevier Science; 2014.
 27. Dubowitz V: **Ramblings in the history of spinal muscular atrophy.** *Neuromuscul Disord* 2009, **19**(1):69-73.
 28. Collaborators GBDMND: **Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** *Lancet Neurol* 2018, **17**(12):1083-1097.
 29. Lunn MR, Wang CH: **Spinal muscular atrophy.** *Lancet* 2008, **371**(9630):2120-2133.
 30. Hahnen E, Forkert R, Marke C, Rudnik-Schoneborn S, Schonling J, Zerres K, Wirth B: **Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals.** *Hum Mol Genet* 1995, **4**(10):1927-1933.
 31. Rochette CF, Surh LC, Ray PN, McAndrew PE, Prior TW, Burghes AH, Vanasse M, Simard LR: **Molecular diagnosis of non-deletion SMA patients using quantitative PCR of SMN exon 7.** *Neurogenetics* 1997, **1**(2):141-147.
 32. Wirth B, Tessarolo D, Hahnen E, Rudnik-Schoneborn S, Raschke H, Liguori M, Giacanelli M, Zerres K: **Different entities of proximal spinal muscular atrophy within one family.** *Hum Genet* 1997, **100**(5-6):676-680.
 33. Prior TW, Leach ME, Finanger E: **Spinal Muscular Atrophy.** In: *GeneReviews((R)).* edn. Edited by Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A. Seattle (WA); 1993.

34. Brzustowicz LM, Kleyn PW, Boyce FM, Lien LL, Monaco AP, Penchaszadeh GK, Das K, Wang CH, Munsat TL, Ott J *et al*: **Fine-mapping of the spinal muscular atrophy locus to a region flanked by MAP1B and D5S6**. *Genomics* 1992, **13**(4):991-998.
35. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C: **Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing**. *Genet Med* 2011, **13**(7):686-694.
36. Rudnik-Schoneborn S, Eggermann T, Kress W, Lemmink HH, Cobben JM, Zerres K: **Clinical utility gene card for: Proximal spinal muscular atrophy (SMA) - update 2015**. *Eur J Hum Genet* 2015, **23**(11).
37. Hsieh-Li HM, Chang JG, Jong YJ, Wu MH, Wang NM, Tsai CH, Li H: **A mouse model for spinal muscular atrophy**. *Nat Genet* 2000, **24**(1):66-70.
38. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, Prior TW, Burghes AH: **Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number**. *Am J Hum Genet* 1997, **60**(6):1411-1422.
39. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, Burghes AH, Kissel JT: **A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene**. *Am J Hum Genet* 2009, **85**(3):408-413.
40. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA *et al*: **Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens**. *Eur J Hum Genet* 2012, **20**(1):27-32.
41. Jodelka FM, Ebert AD, Duelli DM, Hastings ML: **A feedback loop regulates splicing of the spinal muscular atrophy-modifying gene, SMN2**. *Hum Mol Genet* 2010, **19**(24):4906-4917.
42. Tisdale S, Lotti F, Saieva L, Van Meerbeke JP, Crawford TO, Sumner CJ, Mentis GZ, Pellizzoni L: **SMN is essential for the biogenesis of U7 small nuclear ribonucleoprotein and 3'-end formation of histone mRNAs**. *Cell Rep* 2013, **5**(5):1187-1195.
43. Burghes AH, Beattie CE: **Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick?** *Nat Rev Neurosci* 2009, **10**(8):597-609.
44. Kolb SJ, Kissel JT: **Spinal muscular atrophy: a timely review**. *Arch Neurol* 2011, **68**(8):979-984.
45. Hamilton G, Gillingwater TH: **Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron**. *Trends Mol Med* 2013, **19**(1):40-50.
46. Kim JK, Jha NN, Feng Z, Faleiro MR, Chiriboga CA, Wei-Lapierre L, Dirksen RT, Ko CP, Monani UR: **Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models**. *J Clin Invest* 2020, **130**(3):1271-1287.
47. Sleigh JN, Gillingwater TH, Talbot K: **The contribution of mouse models to understanding the pathogenesis of spinal muscular atrophy**. *Dis Model Mech* 2011, **4**(4):457-467.
48. Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, Murphy K, Woulfe J, Sreaton RA, Scott FW *et al*: **Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy**. *Ann Neurol* 2012, **72**(2):256-268.
49. Van Alstyne M, Tattoli I, Delestree N, Recinos Y, Workman E, Shihabuddin LS, Zhang C, Mentis GZ, Pellizzoni L: **Gain of toxic function by long-term AAV9-**

- mediated SMN overexpression in the sensorimotor circuit. *Nat Neurosci* 2021, **24**(7):930-940.
50. Wirth B: **An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA).** *Hum Mutat* 2000, **15**(3):228-237.
 51. Mellins RB, Hays AP, Gold AP, Berdon WE, Bowdler JD: **Respiratory distress as the initial manifestation of Werdnig-Hoffmann disease.** *Pediatrics* 1974, **53**(1):33-40.
 52. Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, Bertini E, Leonhardt-Horti H, Muntoni F, Ouvrier R *et al*: **Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1.** *Nat Genet* 2001, **29**(1):75-77.
 53. Ramser J, Ahearn ME, Lenski C, Yariz KO, Hellebrand H, von Rhein M, Clark RD, Schmutzler RK, Lichtner P, Hoffman EP *et al*: **Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy.** *Am J Hum Genet* 2008, **82**(1):188-193.
 54. Kobayashi H, Baumbach L, Matise TC, Schiavi A, Greenberg F, Hoffman EP: **A gene for a severe lethal form of X-linked arthrogyrosis (X-linked infantile spinal muscular atrophy) maps to human chromosome Xp11.3-q11.2.** *Hum Mol Genet* 1995, **4**(7):1213-1216.
 55. Shaughnessy N, Forman EB, O'Rourke D, Lynch SA, Lynch B: **X-linked infantile spinal muscular atrophy (SMAX2) caused by novel c.1681G>A substitution in the UBA1 gene, expanding the phenotype.** *Neuromuscul Disord* 2020, **30**(1):35-37.
 56. Somashekar PH, Kaur P, Stephen J, Guleria VS, Kadavigere R, Girisha KM, Bielas S, Upadhyai P, Shukla A: **Bi-allelic missense variant, p.Ser35Leu in EXOSC1 is associated with pontocerebellar hypoplasia.** *Clin Genet* 2021, **99**(4):594-600.
 57. Sakamoto M, Iwama K, Sekiguchi F, Mashimo H, Kumada S, Ishigaki K, Okamoto N, Behnam M, Ghadami M, Koshimizu E *et al*: **Novel EXOSC9 variants cause pontocerebellar hypoplasia type 1D with spinal motor neuronopathy and cerebellar atrophy.** *J Hum Genet* 2021, **66**(4):401-407.
 58. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH: **Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy.** *Nature* 1991, **352**(6330):77-79.
 59. Tanaka S, Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Suga N, Hashizume A, Mano T, Araki A, Watanabe H, Adachi H *et al*: **Distinct acoustic features in spinal and bulbar muscular atrophy patients with laryngospasm.** *J Neurol Sci* 2014, **337**(1-2):193-200.
 60. Munsat TL, Davies KE: **International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany).** *Neuromuscul Disord* 1992, **2**(5-6):423-428.
 61. Kang PB, Krishnamoorthy KS, Jones RM, Shapiro FD, Darras BT: **Atypical presentations of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease).** *Neuromuscul Disord* 2006, **16**(8):492-494.
 62. Tisdale S, Pellizzoni L: **Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy.** *J Neurosci* 2015, **35**(23):8691-8700.
 63. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT: **Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era.** *Muscle Nerve* 2015, **51**(2):157-167.
 64. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille AG, Guerrot AM *et al*: **Type 0 Spinal Muscular Atrophy:**

- Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients.** *J Neuromuscul Dis* 2016, **3**(4):487-495.
65. Acsadi G: **Pediatric neurology in the era of genomics.** *Pediatr Clin North Am* 2015, **62**(3):xvii-xviii.
 66. Dobrowolski SF, Pham HT, Downes FP, Prior TW, Naylor EW, Swoboda KJ: **Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling.** *Clin Chem* 2012, **58**(6):1033-1039.
 67. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ: **Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2.** *Am J Med Genet A* 2004, **130A**(3):307-310.
 68. Oprea GE, Krober S, McWhorter ML, Rossoll W, Muller S, Krawczak M, Bassell GJ, Beattie CE, Wirth B: **Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy.** *Science* 2008, **320**(5875):524-527.
 69. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM *et al*: **Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.** *Neuromuscul Disord* 2019, **29**(11):842-856.
 70. Ogino S, Wilson RB: **Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics.** *Expert Rev Mol Diagn* 2004, **4**(1):15-29.
 71. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, Kang PB, Foley AR, Yang ML, Martens WB *et al*: **Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials.** *Neurology* 2014, **83**(9):810-817.
 72. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S: **Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications.** *Arch Neurol* 1995, **52**(5):518-523.
 73. Chng SY, Wong YQ, Hui JH, Wong HK, Ong HT, Goh DY: **Pulmonary function and scoliosis in children with spinal muscular atrophy types II and III.** *J Paediatr Child Health* 2003, **39**(9):673-676.
 74. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I: **A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients.** *J Neurol Sci* 1997, **146**(1):67-72.
 75. Lin LC, Jong YJ: **Pulmonary function assessment in patients with spinal muscular atrophy type II and type III.** *Acta Paediatr Taiwan* 2004, **45**(1):15-18.
 76. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, Scott C, Pane M, Messina S, Bertini E *et al*: **The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability.** *Neuromuscul Disord* 2010, **20**(3):155-161.
 77. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, Quigley J, Dunaway S, O'Hagen J, Deng L *et al*: **Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND).** *Pediatr Phys Ther* 2011, **23**(4):322-326.
 78. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F: **The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation.** *Eur J Paediatr Neurol* 2003, **7**(4):155-159.

79. Nelson L, Owens H, Hynan LS, Iannaccone ST, Am SG: **The gross motor function measure is a valid and sensitive outcome measure for spinal muscular atrophy.** *Neuromuscul Disord* 2006, **16**(6):374-380.
80. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, Riley S, Sanborn E, Irvine C, Martens WB *et al*: **An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients.** *Neuromuscul Disord* 2007, **17**(9-10):693-697.
81. Romeo DM, Cioni M, Palermo F, Cilauro S, Romeo MG: **Neurological assessment in infants discharged from a neonatal intensive care unit.** *Eur J Paediatr Neurol* 2013, **17**(2):192-198.
82. Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MFMCS: **A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study.** *Neuromuscul Disord* 2005, **15**(7):463-470.
83. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Berard C, Group MFMSMAS: **Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy.** *Arch Phys Med Rehabil* 2013, **94**(8):1555-1561.
84. Trundell D, Le Scouiller S, Le Goff L, Gorni K, Vuillerot C: **Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy.** *PLoS One* 2020, **15**(9):e0238786.
85. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A *et al*: **Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module.** *Muscle Nerve* 2017, **55**(6):869-874.
86. Laboratories ATSCoPSfCPF: **ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**(1):111-117.
87. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG: **The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age.** *Arch Dis Child* 2008, **93**(6):464-468.
88. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A, Stein JI: **Six-minute walk test in children and adolescents.** *J Pediatr* 2007, **150**(4):395-399, 399 e391-392.
89. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD: **Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years.** *J Cardiopulm Rehabil* 2001, **21**(2):87-93.
90. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Swoboda KJ, Reyna SP, Sakonju A, Darras BT *et al*: **Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.** *Ann Neurol* 2017, **82**(6):883-891.
91. Munsat T, Davies K: **Spinal muscular atrophy. 32nd ENMC International Workshop. Naarden, The Netherlands, 10-12 March 1995.** *Neuromuscul Disord* 1996, **6**(2):125-127.
92. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, Kaufmann P: **The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1.** *Neurology* 2007, **69**(20):1931-1936.
93. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST: **Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges.** *Lancet Neurol* 2012, **11**(5):443-452.
94. De Amicis R, Baranello G, Foppiani A, Leone A, Battezzati A, Bedogni G, Ravella S, Giaquinto E, Mastella C, Agosto C *et al*: **Growth patterns in children with spinal muscular atrophy.** *Orphanet J Rare Dis* 2021, **16**(1):375.

95. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, Young SD, Salazar R, Quigley J, Pera MC *et al*: **Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy**. *Neuromuscul Disord* 2016, **26**(11):754-759.
96. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, de Sanctis R, Pera MC, Pane M, Montes J, de Vivo DC, Darras BT *et al*: **Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review**. *Orphanet J Rare Dis* 2020, **15**(1):84.
97. Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, Ramsey D, Mayhew A, Glanzman AM, Dunaway S *et al*: **Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials**. *Neuromuscul Disord* 2016, **26**(2):126-131.
98. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, de Sanctis R, Messina S, Mazzone E, Forcina N, Fanelli L *et al*: **Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: A retrospective observational study**. *Neurology* 2019, **93**(13):e1241-e1247.
99. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, Sierdzinski J, Kostera-Pruszczyk A: **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.
100. Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, Duong T, Young SD, Salazar R, Pasternak A *et al*: **Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression**. *PLoS One* 2018, **13**(6):e0199657.
101. Farrar MA, Kiernan MC: **The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges**. *Neurotherapeutics* 2015, **12**(2):290-302.
102. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, Lee WT, Jong YJ, Ko TM, Hwu WL: **Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening**. *J Pediatr* 2017, **190**:124-129 e121.
103. Boemer F, Caberg JH, Beckers P, Dideberg V, di Fiore S, Bours V, Marie S, Dewulf J, Marcelis L, Deconinck N *et al*: **Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium**. *Sci Rep* 2021, **11**(1):19922.
104. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, Burggraf S, Roschinger W, Durner J, Glaser D *et al*: **One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project**. *J Neuromuscul Dis* 2019, **6**(4):503-515.
105. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA, Group NSNS: **Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme**. *Dev Med Child Neurol* 2021.
106. **Już wszystkie noworodki urodzone w Polsce są badane w kierunku SMA** [<https://www.termedia.pl/neurologia/Juz-wszystkie-noworodki-urodzone-w-Polsce-sa-badane-w-kierunku-SMA,46405.html>]
107. **SMA: są pierwsze wyniki przesiewu noworodkowego** [<https://www.rynekzdrowia.pl/Neurologia/SMA-sa-pierwsze-wyniki-przesiewu-noworodkowego,221417,208.html>]
108. Jedrzejowska M GM, Ołtarzewski M.: **Rdzeniowy zanik mięśni w erze leczenia i badań przesiewowych noworodków**. In: *Neurologia*. www.mp.pl: Medycyna Praktyczna; 2022.
109. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S *et al*: **Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care**. *Neuromuscul Disord* 2018, **28**(2):103-115.

110. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S *et al*: **Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.** *Neuromuscul Disord* 2018, **28**(3):197-207.
111. Tiziano FD, Tiziano EF: **25 years of the SMN genes: the Copernican revolution of spinal muscular atrophy.** *Acta Myol* 2020, **39**(4):336-344.
112. Chaytow H, Faller KME, Huang YT, Gillingwater TH: **Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine.** *Cell Rep Med* 2021, **2**(7):100346.
113. Majchrzak-Celińska A. WA, Szoszkiewicz M.: **Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne.** *Farmacja Polska* 2020, **76** (1):10-17.
114. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM: **Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy.** *Neurology* 2016, **86**(10):890-897.
115. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, Xia S, Bennett CF, Bishop KM, Shefner JM *et al*: **Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies.** *Neurology* 2019, **92**(21):e2492-e2506.
116. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E *et al*: **Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study.** *Lancet* 2016, **388**(10063):3017-3026.
117. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tiziano E *et al*: **Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.** *N Engl J Med* 2017, **377**(18):1723-1732.
118. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K *et al*: **Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy.** *N Engl J Med* 2018, **378**(7):625-635.
119. Acsadi G, Crawford TO, Muller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, Castro D, Ramirez-Schrempp D, Gambino G, Sun P *et al*: **Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study.** *Muscle Nerve* 2021, **63**(5):668-677.
120. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, Bhan I, Farwell W, Gheuens S: **An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials.** *CNS Drugs* 2019, **33**(9):919-932.
121. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, Antonaci L, Sansone V, Finkel R, Pane M *et al*: **Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis.** *Orphanet J Rare Dis* 2021, **16**(1):430.
122. EMA: **Spinraza: EPAR - Product Information. 31/01/2022 Spinraza - EMEA/H/C/004312 - R/0025.** In. Edited by EMA; 2022.
123. Foust KD, Wang X, McGovern VL, Braun L, Bevan AK, Haidet AM, Le TT, Morales PR, Rich MM, Burghes AH *et al*: **Rescue of the spinal muscular atrophy**

- phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN.** *Nat Biotechnol* 2010, **28**(3):271-274.
124. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, McMillan HJ: **Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy.** *Muscle Nerve* 2021, **64**(4):413-427.
 125. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Pena LDM, Shieh PB *et al*: **Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial.** *Lancet Neurol* 2021, **20**(4):284-293.
 126. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L *et al*: **Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial.** *Lancet Neurol* 2021, **20**(10):832-841.
 127. Messina S, Sframeli M: **New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges.** *J Clin Med* 2020, **9**(7).
 128. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, Huber S, Meier S, Augustin A, Heckel T, Meistermann H, Hug MN, Birrer P *et al*: **Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers.** *Nat Commun* 2017, **8**(1):1476.
 129. Lejman J, Zielinski G, Gawda P, Lejman M: **Alternative Splicing Role in New Therapies of Spinal Muscular Atrophy.** *Genes (Basel)* 2021, **12**(9).
 130. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H: **Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment.** *Int J Mol Sci* 2023, **24**(15).
 131. Roche: **European Commission approves Roche's Evrysdi for babies under two months old with spinal muscular atrophy (SMA).** In.; 2023.
 132. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M *et al*: **Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy.** *N Engl J Med* 2021, **384**(10):915-923.
 133. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N *et al*: **Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.** *Lancet Neurol* 2022, **21**(1):42-52.
 134. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Vlodayets D, Wang Y *et al*: **Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls.** *N Engl J Med* 2021, **385**(5):427-435.
 135. Sansone VA: **Risdiplam: new opportunities but more to be done.** *Lancet Neurol* 2022, **21**(1):23-24.
 136. EMA: **Evrysdi: EPAR - Product Information. 18/11/2021 Evrysdi - EMEA/H/C/005145 - II/0003.** In. Edited by EMA; 2021.
 137. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J: **Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care.** *J Neuromuscul Dis* 2020, **7**(1):1-13.
 138. **Pharmacoeconomic Analyses and Modeling.** In: *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research.* edn. Edited by Dixon T: Elsevier Inc.; 2019: 261-275.

139. Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A: **The national economic burden of rare disease in the United States in 2019.** *Orphanet J Rare Dis* 2022, **17**(1):163.
140. Chung CCY, Ng NYT, Ng YNC, Lui ACY, Fung JLF, Chan MCY, Wong WHS, Lee SL, Knapp M, Chung BHY: **Socio-economic costs of rare diseases and the risk of financial hardship: a cross-sectional study.** *Lancet Reg Health West Pac* 2023, **34**:100711.
141. Pedro A, Karam, J., Child, C., Chiesi, G., Cioffi, G.: **The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation.** In.; 2022.
142. Armstrong EP, Malone DC, Yeh WS, Dahl GJ, Lee RL, Sicignano N: **The economic burden of spinal muscular atrophy.** *J Med Econ* 2016, **19**(8):822-826.
143. Krupa D, Czech M, Chudzynska E, Kon B, Kostera-Pruszczyk A: **Real World Evidence on the Effectiveness of Nusinersen within the National Program to Treat Spinal Muscular Atrophy in Poland.** *Healthcare (Basel)* 2023, **11**(10).
144. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, Forsmark A, Vickers AD, Lloyd A: **Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden.** *Pharmacoeconomics* 2019, **37**(6):845-865.
145. Markiewicz O: **Value of Life Year and Cost-Effectiveness Thresholds: The Case of Poland.** *Central European Economic Journal* 2021, **8**(55):256-268.
146. NFZ: **Zarządzenie Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2022 r.** In. Baza Aktów Własnych; 2022.
147. **Wyroby Medyczne** [<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/monitorowanie/wyroby-medyczne>]
148. Delaye J, Cacciatore P, Kole A: **Valuing the "Burden" and Impact of Rare Diseases: A Scoping Review.** *Front Pharmacol* 2022, **13**:914338.
149. Cai D, Shi S, Jiang S, Si L, Wu J, Jiang Y: **Estimation of the cost-effective threshold of a quality-adjusted life year in China based on the value of statistical life.** *The European Journal of Health Economics* 2022, **23**(4):607-615.
150. **Ocena sytuacji na rynku euro w roku 2022** [<https://eur-pln.pl/2022/>]
151. Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Tomaszek K, Pierzchlewicz K, Rabczenko D, Przyslo L, Biedron A, Czyzyk E, Steinborn B *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.
152. Lusakowska A, Wojcik A, Fraczek A, Aragon-Gawinska K, Potulska-Chromik A, Baranowski P, Nowak R, Rosiak G, Milczarek K, Konecki D *et al*: **Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience.** *Orphanet J Rare Dis* 2023, **18**(1):230.
153. **Ceny rosną szybciej, niż przewidywali ekonomiści. Najszybciej od 2012 roku** [<https://www.forbes.pl/gospodarka/inflacja-w-czerwcu-2019-r-wstepny-szacunek-gus/g2r3g65>]
154. Siemionczyk G: **Rekordowa inflacja w lutym, GUS podał dane. Jesteśmy wreszcie na szczycie?** In: *Rzeczpospolita*. 2023.
155. **Wyceny w fizjoterapii. Dlaczego "skoro jest tak dobrze, to jest tak źle?"** [https://politykazdrowotna.com/artykul/wyceny-w-fizjoterapii-dlaczego-skoro-jest-tak-dobrze-to-jest-tak-ze/823563#google_vignette]
156. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020** [<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who->

[director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020](#)]

157. **WHO chief declares end to COVID-19 as a global health emergency** [<https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367>]
158. Veerapandiyan A, Connolly AM, Finkel RS, Arya K, Mathews KD, Smith EC, Castro D, Butterfield RJ, Parsons JA, Servais L *et al*: **Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era.** *Muscle Nerve* 2020, **62**(1):46-49.
159. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R: **Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival?** *Pediatr Crit Care Med* 2012, **13**(3):e161-165.
160. **Asystor kaszlu Cough Assist E70** [<https://www.oddychasz.pl/Asystor-kaszlu-Cough-Assist-E70-p62>]
161. **Wózek inwalidzki z napędem elektrycznym IChair Meylife, Meyra** [<https://medyczny.store/wozki-inwalidzkie/1713-wozek-inwalidzki-z-napedem-elektrycznym-ichair-meylife-meyra.html>]
162. **Urządzenie multifunkcyjne Baffin Automatic** [<https://bitmed.pl/pionizatory-i-urzadzenia-multifunkcyjne/193-pionizator-baffin-automatic-.html>]
163. Wittenberg E, Saada A, Prosser LA: **How illness affects family members: a qualitative interview survey.** *Patient* 2013, **6**(4):257-268.
164. Hatzmann J, Peek N, Heymans H, Maurice-Stam H, Grootenhuis M: **Consequences of caring for a child with a chronic disease: Employment and leisure time of parents.** *Journal of Child Health Care* 2013, **18**(4):346-357.

XI. SPIS TABEL I RYCIN

| | | |
|----------|---|----|
| Tab. 1. | Klasyfikacja kliniczna SMA | 18 |
| Tab. 2. | Dane progresji choroby u pacjentów z typem II SMA | 26 |
| Tab. 3. | Wartość punktowa świadczeń w programie B.102 | 43 |
| Tab. 4. | Rodzaje świadczeń przyjmowanych do wyceny kosztów UCK | 45 |
| Tab. 5. | Porównanie kosztów Typ I – przed włączeniem do PL z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla. | 47 |
| Tab. 6. | Porównanie kosztów Typ I – po włączeniu do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla. | 48 |
| Tab. 7. | Porównanie kosztów Typ I – przed włączeniem do PL z wyłączeniem pacjenta 182614XXXX. | 49 |
| Tab. 8. | Porównanie kosztów Typ I – po włączeniu do PL z wyłączeniem pacjenta 182614XXXX. | 49 |
| Tab. 9. | Porównanie kosztów Typ II – przed włączeniem do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla. | 50 |
| Tab. 10. | Porównanie kosztów Typ II – po włączeniu do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla. | 51 |
| Tab. 11. | Porównanie kosztów Typ III – przed włączeniem do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla. | 52 |
| Tab. 12. | Porównanie kosztów Typ III – po włączeniu do PL, z uwzględnieniem mediany i 25% i 75% kwantyla. | 53 |
| Tab. 13. | Średni dzienny koszt zespołu opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie. | 64 |
| Tab. 14. | Wycena łączna zespołu wentylacji domowej uwzględniającą populację pacjentów UCK. | 64 |
| Tab. 15. | Podsumowanie danych dotyczących opieki paliatywnej, operacji skoliozy i hospitalizacji u pacjentów z UCK. | 66 |
| Tab. 16. | Pacjenci korzystający ze wybranego rodzaju sprzętu rehabilitacyjnego w latach 2022-2023. | 68 |
| Ryc. 1. | Indywidualne szczegóły CHOP-INTEND dotyczące 38 niemowląt. | 25 |

| | | |
|----------|---|----|
| Ryc. 2. | Prawdopodobieństwo zachowania zdolności chodu wraz z wydłużającym się czasem trwania choroby, według podtypu SMA i liczby kopii SMN2. | 27 |
| Ryc. 3. | Algorytm diagnostyczny SMA. | 30 |
| Ryc. 4. | Postępowanie z pacjentem z deformacją kręgosłupa | 33 |
| Ryc. 5. | Mechanizm działania leków w SMA. | 35 |
| Ryc. 6. | Porównanie średnich kosztów Typ I. | 47 |
| Ryc. 7. | Porównanie średnich kosztów typ II. | 50 |
| Ryc. 8. | Porównanie średnich kosztów typ III | 52 |
| Ryc. 9. | Porównanie średnich kosztów przed i po włączeniu do programu lekowego dla pacjentów z SMA. | 54 |
| Ryc. 10. | Wiek pacjentów z SMA w badaniu ankietowym. | 55 |
| Ryc. 11. | Typ SMA na podstawie badania ankietowego. | 55 |
| Ryc. 12. | Obecny stan funkcjonalny na podstawie badania ankietowego. | 56 |
| Ryc. 13. | Najwyższa funkcja osiągnięta przez pacjenta przed diagnozą. | 56 |
| Ryc. 14. | Zmiana stanu funkcjonalnego pacjenta | 57 |
| Ryc. 15. | Różnica w liczbie wizyt na rok, po wejściu do programu lekowego, finansowanie NFZ | 57 |
| Ryc. 16. | Średnia liczba wizyt na rok, przed i po wejściu do programu lekowego B.102, finansowanie NFZ | 58 |
| Ryc. 17. | Rodzaje specjalistów konsultowanych w ramach NFZ, przed wejściem pacjenta z SMA do programu lekowego | 58 |
| Ryc. 18. | Rodzaje specjalistów konsultowanych w ramach NFZ, po wejściu pacjenta z SMA do programu lekowego. | 59 |
| Ryc. 19. | Różnica w liczbie wizyt prywatnych, po wejściu do programu lekowego. | 59 |
| Ryc. 20. | Koszt prywatnych konsultacji na rok, przed i po włączeniu do programu lekowego. | 60 |
| Ryc. 21. | Rodzaje specjalistów konsultowanych prywatnie przed wejściem do programu lekowego. | 60 |
| Ryc. 22. | Średnia liczba dni fizjoterapii na rok przed i po włączeniu do programu lekowego B.102. | 61 |
| Ryc. 23. | Średnie roczne koszty prywatnej fizjoterapii przed i po włączeniu do programu lekowego B.102. | 62 |

| | | |
|----------|--|----|
| Ryc. 24. | Pacjenci w programie wentylacji domowej przed włączeniem do programu lekowego B.102. | 63 |
| Ryc. 25. | Pacjenci w programie wentylacji domowej po włączeniu do programu lekowego B.102. | 63 |
| Ryc. 26. | Liczba wizyt w ramach zespołu wentylacji domowej przed i po włączeniu do programu lekowego. | 64 |
| Ryc. 27. | Zaopatrzenie w sprzęty rehabilitacyjne przed i po włączeniu do programu lekowego. | 67 |
| Ryc. 28. | Średni koszt płatnika publicznego, ważony udziałami wydanych wyrobów, przed i po włączeniu do programu lekowego dla całej badanej grupy. | 69 |
| Ryc. 29. | Średni koszt sprzętów rehabilitacyjnych na rok pokryte z wydatków własnych, przed i po włączeniu do programu lekowego. | 69 |
| Ryc. 30. | Udział rodzaju finansowania w zakupie sprzętu rehabilitacyjnego przed włączeniem pacjenta do programu lekowego. | 70 |
| Ryc. 31 | Udział finansowania w zakupie sprzętu rehabilitacyjnego po włączeniu pacjenta do programu lekowego. | 71 |
| Ryc. 32 | Zmiana w zakresie wsparcia żywieniowego przed i po włączeniu do programu lekowego. | 71 |
| Ryc. 33 | Wymóg rezygnacji z pracy rodziców/opiekunów, przed włączeniem pacjenta do programu lekowego. | 72 |
| Ryc. 34 | Wymóg rezygnacji z pracy rodziców/opiekunów, po włączeniu pacjenta do programu lekowego. | 73 |
| Ryc. 35 | Średni roczny koszt dostawienia samochodu/mieszkania na potrzeby pacjenta przed i po włączeniu do programu lekowego. | 73 |
| Ryc. 36. | Oceniana przez rodziców liczba konsultacji po włączeniu pacjenta do programu lekowego. | 74 |
| Ryc. 37. | Przyczyna zmiany liczby wizyt po włączeniu do programu lekowego. | 75 |

ZAŁĄCZNIK 1. – BADANIE ANKIETOWE

Szanowni Państwo, serdecznie proszę o udział w poniższym badaniu ankietowym mającym na celu:

porównanie kosztów opieki nad pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) przed i po rozpoczęciu leczenia nusinersenem, na podstawie dostępnych wycen procedur przyjętych przez Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku i kosztów ponoszonych na opiekę nad dzieckiem z SMA raportowanych przez rodziców/opiekunów.

Metryczka

Wiek chorego

Poniżej 1 roku

1-2 lata

2 lata < i ≤ 18 lat

Jaką diagnozę postawiono choremu w kierunku typu SMA?

SMA I (typ wczesnoniemowlęcy, choroba Werdniga-Hoffmanna)

SMA II (typ późnoniemowlęcy, choroba Dubowitz)

SMA III (typ młodzieńczy, choroba Kugelberga-Welander)

Przedobjawowy

Jaki jest obecnie stan funkcjonalny chorego?

Leżący

Siedzący z pomocą

Siedzący samodzielnie

Chodzący z pomocą

Chodzący samodzielnie

**Jaka była najwyższa osiągnięta funkcja ruchowa przed
postawieniem diagnozy?**

Leżenie

Siedzenie z podparciem

Siedzenie samodzielne (bez podparcia)

Stanie z podparciem

Stanie samodzielne (bez podparcia)

Chodzenie z podparciem

Chodzenie samodzielne (co najmniej 5 kroków)

STAN PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA NUSINERSEMEM

1. Proszę podać średnią liczbę wizyt w ramach finansowania NFZ, odbytych w poradni specjalistycznej w roku, (uwzględniając wszystkie możliwe specjalizacje m.in: anesteziolog, neurolog, gastroenterolog itd.) zanim pacjent rozpoczął leczenie nusinersenem w programie lekowym? _____ Rocznie

Proszę zaznaczyć X jakie były to specjalizacje:

Neurolog Anestezjolog Gastroenterolog Kardiolog Pulmonolog Ortopeda

2. Proszę podać średnią liczbę **prywatnych konsultacji** z lekarzami różnych specjalności w ciągu roku zanim pacjent rozpoczął leczenie nusinersenem: _____

i ich szacunkowy koszt _____

Proszę zaznaczyć X jakie były to specjalizacje:

Neurolog Anestezjolog Gastroenterolog Kardiolog Pulmonolog Ortopeda

3. Jaka była średnia liczba wizyt/zabiegów FIZJOTERAPEUTYCZNYCH, z których korzystał pacjent, finansowanych **przez NFZ** w roku (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem): _____ i ile było to dni w ciągu roku _____

4. Jaka była średnia liczba wizyt/zabiegów FIZJOTERAPEUTYCZNYCH, z których korzystał pacjent, finansowanych **prywatnie** w roku (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem): _____, ile było to dni w ciągu roku _____ i jaki był ich szacunkowy koszt _____

5. Czy pacjent, przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem, miał zapewnioną wentylację domową?

Nie potrzebował Nie Tak

6. Jeśli TAK, proszę o wskazanie jak często w skali miesiąca miał opiekę:

a) lekarza

b) pielęgniarki

c) fizjoterapeuty

7. Czy pacjent, przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem, miał zapewnioną opiekę paliatywną w hospicjum?

Nie potrzebował Nie Tak

8. Jeśli TAK, proszę o wskazanie jak często w skali miesiąca miał opiekę:

a) lekarza

b) pielęgniarki

c) fizjoterapeuty

9. Czy pacjent, przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem, był zaopatrzony w odpowiednie sprzęty ortopedyczne/rehabilitacyjne?

Nie potrzebował Nie Tak

10. Jeśli TAK, proszę podać jakie i źródło finansowania:

| | | | |
|--------------------------|------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> | Wózek inwalidzki | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Gorset | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |

| | | | |
|--------------------------|----------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> | Ortezy | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Pionizator | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Asystor Kaszlu | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Chodzik | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Inne | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |

11. Proszę podać szacunkowy koszt wydatków własnych, nie pokrytych ze środków publicznych na zapewnienie odpowiednich sprzętów w skali ROKU (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem) _____

12. Czy pacjent (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem) korzystał ze wspomagania żywienia?

Nie potrzebował Nie Tak

13. Jeśli TAK, proszę podać z jakiego i ile dni w roku:

Sonda _____ dni/rok

PEG

Pozajelitowe dożylnie _____ dni/rok

14. Czy pacjent, przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem, przebył operację skoliozy?

TAK NIE

15. Czy pacjent, przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem, wymagał hospitalizacji w związku z zaostrzeniem choroby?

TAK NIE

16. Jeśli tak, proszę podać liczbę hospitalizacji w roku: _____ i łączną liczbę dni _____

17. Jaki (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem) był szacunkowy roczny koszt wynikający z potrzeby dostawienia mieszkania i/lub samochodu na potrzeby dziecka: _____

18. Czy (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem) w związku z chorobą dziecka musieli Państwo zrezygnować całkowicie lub częściowo z pracy?

TAK NIE

19. Jeśli tak to ile osób i w jakim wymiarze godzin musiało zrezygnować z pracy?

| | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Jedna osoba | <input type="checkbox"/> Pełny etat | <input type="checkbox"/> Pół etatu | <input type="checkbox"/> Mniej niż pół etatu |
| <input type="checkbox"/> Druga osoba | <input type="checkbox"/> Pełny etat | <input type="checkbox"/> Pół etatu | <input type="checkbox"/> Mniej niż pół etatu |

20. W przypadku pracujących rodziców/opiekunów: Jak często w skali roku musieli Państwo brać zwolnienie na opiekę nad dzieckiem (dni): _____

21. Czy (przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem) zatrudniali Państwo pomoc domową lub pielęgniarkę do opieki nad dzieckiem?

TAK NIE

22. Czy były inne koszty ponoszone przez Państwa, przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem, nie ujęte w kwestionariuszu?

TAK NIE

Czego dotyczyły? Proszę opisać

.....
.....

Ile wynosiły w skali ROKU.....PLN

STAN AKTUALNY- Leczenie nusinersenem w programie B.102

1. Proszę podać średnią liczbę wizyt w ramach finansowania NFZ, odbytych w poradni specjalistycznej w roku, (uwzględniając wszystkie możliwe specjalizacje m.in: anestezjolog, neurolog, gastroenterolog itd.)? Proszę nie liczyć wizyt zapewnionych w trakcie hospitalizacji przy podaniu nusinersenu.

Proszę zaznaczyć X jakie były to specjalizacje:

Neurolog Anestezjolog Gastroenterolog Kardiolog Pulmonolog Ortopeda

2. Proszę podać średnią liczbę prywatnych konsultacji z lekarzami różnych specjalności w ciągu roku: _____ i ich szacunkowy koszt _____

Proszę zaznaczyć X jakie były to specjalizacje:

Neurolog Anestezjolog Gastroenterolog Kardiolog Pulmonolog Ortopeda

3. Jaka jest średnia liczba wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych, z których korzysta pacjent, **finansowanych przez NFZ** w roku: _____ i ile jest to dni w ciągu roku _____

4. Jaka jest średnia liczba wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych, z których korzysta pacjent, **finansowanych prywatnie** w roku: _____, ile jest to dni w ciągu roku _____ i jaki jest ich szacunkowy koszt _____

5. Czy przed wprowadzeniem leczenia, zanim dostępny był nusinersen liczba wszystkich konsultacji w skali roku była:

Mniejsza niż obecnie _____ o ile procent?

Bez zmian

Większa niż obecnie _____ o ile procent?

6. Jeśli jest zmiana w ilości wizyt (po rozpoczęciu leczenia względem stanu sprzed leczenia), jaki jest jej powód, Państwa zdaniem?

Poprawa stanu pacjenta

Pogorszenie stanu pacjenta

Brak dostępu do specjalistów

Inne.....

7. Czy pacjent ma zapewnioną wentylację domową?

Nie potrzebuje Nie Tak

8. Jeśli TAK, proszę o wskazanie jak często w skali miesiąca ma opiekę:

a) lekarza

b) pielęgniarki

c) fizjoterapeuty

9. Czy pacjent ma zapewnioną opiekę paliatywną w hospicjum?

Nie potrzebuje Nie Tak

10. Jeśli TAK, proszę o wskazanie jak często w skali miesiąca ma opiekę:

a) lekarza

b) pielęgniarki

c) fizjoterapeuty

11. Czy pacjent jest zaopatrzony w odpowiednie sprzęty ortopedyczne/rehabilitacyjne?

Nie potrzebuje Nie Tak

12. Jeśli TAK, proszę podać jakie i źródło finansowania:

| | | | |
|--------------------------|------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> | Wózek inwalidzki | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Gorset | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |

| | | | |
|--------------------------|----------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> | Ortezy | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Pionizator | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Asystor Kaszlu | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Chodzik | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Inne | Środki państwowe (NFZ) <input type="checkbox"/> | Środki prywatne (własne lub ze zbiorów) <input type="checkbox"/> |

13. Proszę podać szacunkowy koszt wydatków własnych, nie pokrytych ze środków publicznych na zapewnienie odpowiednich sprzętów w skali ROKU _____

14. Czy pacjent korzysta ze wspomaganie żywienia?

Nie potrzebuje Nie Tak

15. Jeśli TAK, proszę podać jakie i ile dni w roku:

Sonda _____ dni/rok

PEG

Pozajelitowe dożylne _____ dni/rok

16. Czy pacjent przebył od momentu wejścia do programu leczenia operację skoliozy?

TAK NIE

17. Czy pacjent w trakcie leczenia nusinersenem wymagał hospitalizacji w związku z zaostrzeniem choroby? TAK NIE

18. Jeśli tak, proszę podać liczbę hospitalizacji w roku: _____ i łączną liczbę dni _____

19. Jaki jest szacunkowy jednorazowy koszt związany z podróżą do ośrodka na podanie leku: _____

20. Jaki jest szacunkowy roczny koszt wynikający z potrzeby dostawienia mieszkania i/lub samochodu na potrzeby dziecka: _____

21. Czy w związku z chorobą dziecka musieli Państwo zrezygnować całkowicie lub częściowo z pracy? TAK NIE

Jeśli tak to ile osób i w jakim wymiarze godzin musiało zrezygnować z pracy?

Jedna osoba Pełny etat Pół etatu Mniej niż pół etatu

Druga osoba Pełny etat Pół etatu Mniej niż pół etatu

22. W przypadku pracujących rodziców/opiekunów: Jak często w skali roku muszą Państwo brać zwolnienie na opiekę nad dzieckiem (dni): _____

23. Czy zatrudniają Państwo pomoc domową lub pielęgniarkę do opieki nad dzieckiem?

TAK NIE

Jeśli tak, jaki jest szacunkowo miesięczny koszt ponoszony przez Państwa związany z taką pomocą: _____

24. Czy są inne koszty ponoszone przez Państwa, nie ujęte w kwestionariuszu?

TAK NIE

Czego dotyczyły? Proszę opisać

.....
.....

Ile wynosiły w skali ROKU.....PLN

Dziękuję za Państwa udział w ankiecie!