


Zapewnienie ciągłości i rozwój leczenia rdzeniowego zaniku mięśni w Polsce

Ensuring continuity and development of spinal muscular atrophy treatment in Poland

Katarzyna Kotulska-Józwiak¹, Monika Gos², Anna Kostera-Pruszczyk³,
Justyna Paprocka⁴, Agnieszka Słowik⁵, Marcin Czech^{1, 6, 7},
Jakub Gierczyński⁸, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska⁹

¹Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

²Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

³Klinika Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

⁶Zakład Farmakoekonomiki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

⁷Szkoła Biznesu, Politechnika Warszawska, Warszawa

⁸DEJG Health and Disease Management Institute, Warszawa

⁹Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

STRESZCZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni jest nerwowo-mięśniową chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną uszkodzeniem genu *SMN1*. Choroba ta charakteryzuje się postępującą utratą neuronów ruchowych prowadzącą do osłabienia mięśni i w konsekwencji niepełnosprawności fizycznej i niewydolności oddechowej. W Polsce leczymy możliwie najszerszą populację chorych na SMA z pomocą wszystkich zarejestrowanych w tym wskazaniu leków, mimo bardzo wysokich kosztów jednostkowych. Rozwój programu leczenia SMA stał się wzorcem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, które można zastosować również w leczeniu innych chorób rzadkich.

Słowa kluczowe: rdzeniowy zanik mięśni, SMA, onasemnogen abeparwovek, terapia genowa

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy is a neuromuscular disease genetically caused by damage to the *SMN1* gene. The disease is characterised by a progressive loss of motor neurons leading to muscle weakness and consequent physical disability and respiratory failure. In Poland, we treat the widest possible population of SMA patients with all drugs registered for this indication, despite the very high unit costs. The development of the SMA treatment programme has become a model for diagnostic and therapeutic management, which can also be applied to the treatment of other rare diseases.

Keywords: spinal muscular atrophy, SMA, onasemnogen abeparwovec, gene therapy

Neurol Dziec. 2024; 34; 62: 1–4

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska
Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: maria.mazurkiewicz-beldzinska@gumed.edu.pl

Opublikowano: 12.08.2024

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

STANOWISKO

Odnieśliśmy w Polsce sukces w diagnostyce i leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA, *spinal muscular atrophy*). Zapewnienie **ciągłości funkcjonowania oraz rozwój** programu lekowego, Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków, a także funkcjonowania i rozwoju sieci wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych jest fundamentem tego modelowego projektu. W Polsce leczymy możliwie najszerszą populację chorych na SMA przy pomocy wszystkich zarejestrowanych w tym wskazaniu leków, których stosowanie, mimo bardzo wysokich kosztów jednostkowych, jest opłacalne, ponieważ ratuje życie chorym, pozytywnie modyfikując przebieg choroby, która w przypadku nieleczenia prowadzi do głębokiej niepełnosprawności lub śmierci.

Po analizie danych dostępnych po nieco ponad półtora roku funkcjonowania terapii genowej w ramach programu lekowego B102 stoimy na stanowisku, że wynikająca z przepisów o refundacji decyzja odnowieniowa dotycząca terapii genowej onasemnogenem abeparwewekiem [1] pozwoli zachować kompleksowość programu lekowego bez utraty korzyści dla pacjentów. Kontynuacja i rozwój programu leczenia SMA jest modelowym uzupełnieniem Programu Leczenia Chorób Rzadkich na lata 2024–2025. SMA stał się wzorcem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, które można zastosować również w leczeniu innych chorób rzadkich. Jest to wizytówka polskiego systemu ochrony zdrowia na całym świecie.

UZASADNIENIE STANOWISKA

Rdzeniowy zanik mięśni jest nerwowo-mięśniową chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną uszkodzeniem genu *SMN1* (*survival motor neuron*). Choroba ta charakteryzuje się postępującą utratą neuronów ruchowych prowadzącą do osłabienia mięśni i w konsekwencji niepełnosprawności fizycznej i niewydolności oddechowej. Spektrum nasilenia objawów jest szerokie, a czynnikiem wpływającym na ciężkość choroby jest liczba kopii genu *SMN2* kompensującego w ograniczonym stopniu brak genu *SMN1*. Im wyższa liczba kopii genu *SMN2*, tym późniejszy początek choroby i łagodniejszy jej przebieg. Wszystkie postaci SMA to choroby degeneracyjne związane z postępującą niepełnosprawnością ruchową [2, 3].

Dzisiejsze leczenie chorych na SMA w Polsce można uznać za modelowe w Europie dzięki objęciu całej populacji noworodków programem badań przesiewowych i umożliwieniu stosowania leczenia celowanego w ramach programu lekowego. Powszechny, finansowany z budżetu państwa, przesiew noworodkowy daje możliwość leczenia choroby w okresie przedobjawowym, gdy jest to najbardziej skuteczne dzięki zachowaniu nieuszkodzonych jeszcze efektorowych neuronów ruchowych. Wysoka efektywność systemu badań przesiewowych pozwala na szybkie kierowanie

pacjentów do leczenia w sieci ośrodków specjalistycznych. Mediana czasu do otrzymania wyniku testu potwierdzającego rozpoznanie wynosi 14 dni od urodzenia, co pozwala na rozpoczęcie leczenia już w 3.–4. tygodniu życia. Najnowszy konsensus europejskich ekspertów zmienił rekomendację dotyczącą czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia z dotychczasowych 14 dni na tak szybko, jak to możliwe, zwłaszcza w przypadku chorych z 1 lub 2 kopiami genu *SMN2*, u których do pogorszenia może dojść zaledwie w ciągu kilku dni [4]. Zdiagnozowane w Polsce noworodki, kwalifikujące się do leczenia terapią genową, otrzymują ją w najlepszym możliwym czasie, umożliwiającym osiągnięcie najwyższej skuteczności. Z punktu widzenia systemowego jest to wczesna interwencja wpływająca na zwiększenie efektywności leczenia i potencjalną redukcję innych składowych kosztów.

Niebawem miną dwa lata, od kiedy onasemnogen abeparwewek objęto refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Do tej pory z leczenia skorzystało 44 pacjentów. Dotychczasowa skuteczność leczenia nie była gorsza od obserwowanej w badaniach klinicznych, a potencjalnie może okazać się lepsza. Krótki czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia, który osiągamy dzięki organizacji opieki, jest czynnikiem poprawiającym ogólne wyniki leczenia [5]. Do tej pory u żadnego z pacjentów nie stwierdzono braku skuteczności terapii, w tym braku osiągnięcia lub utraty kamieni milowych rozwoju motorycznego. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem stosowania leku [6]. Okres obserwacji wciąż nie jest wystarczający do pełnej oceny efektywności terapii w polskiej populacji, co potwierdza analiza przeprowadzona niedawno przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [7]. Międzynarodowe dane z 7,5-roczonej obserwacji pacjentów wskazują na utrzymującą się, istotną i trwałą skuteczność kliniczną oraz brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa po jednorazowym podaniu onasemnogenu abeparweweku [8, 9]. Kontynuując program leczenia SMA w Polsce, otrzymamy dane pozwalające na szerszą ocenę efektów klinicznych i ograniczenie niepewności w analizach efektywności kosztowej.

Onasemnogen abeparwewek jest leczeniem preferowanym przez rodziców pacjentów. W warunkach polskiego programu lekowego w sytuacjach, gdy możliwy jest wybór różnych opcji leczenia, zawsze wybierana przez rodziców chorego dziecka jest terapia genowa.

Oczekiwania rodzin i opiekunów chorych, postęp medycyny, zachodzące zmiany demograficzne i opłacalność terapii wpływają na potrzeby i umożliwiają dalszy rozwój programu leczenia SMA. Jednym z szeroko dyskutowanych zagadnień jest objęcie leczeniem terapią genową pacjentów z czterema kopiami genu *SMN2*. Wśród pacjentów z rozpoznaniem SMA w Polsce 20% (22/106) posiadało cztery kopie

genu *SMN2*, a ich odsetek utrzymał się na stałym poziomie w trakcie trwania rządowego programu badań przesiewowych. Wykonywana w Polsce ocena liczby kopii genu *SMN2* jest za każdym razem jednoznaczna, zgodna z aktualnymi międzynarodowymi standardami [10] oraz cyklicznie podlega weryfikacji zewnętrznej przez *European Molecular Genetics Quality Network*. Pacjenci z czterema kopiami genu *SMN2* mają zwykle łagodniejszy fenotyp choroby, jednak nie jest możliwe precyzyjne określenie przebiegu choroby w indywidualnych przypadkach, tzn. u części pacjentów choroba może postępować szybko [11]. Podejście do opieki nad tymi chorymi jest zróżnicowane, od obserwacji do wczesnego rozpoczęcia leczenia. Nie ulega jednak wątpliwości, że na pewnym etapie życia chorych pojawią się objawy choroby [12–14]. Obszerna analiza wykazała, że u połowy pacjentów objawy choroby pojawiają się przed ukończeniem 3. roku życia [12]. W polskim programie lekowym terapię otrzymuje dziesięcioro pacjentów, u których mimo obecności co najmniej 4 kopii genu *SMN2* rozwinęły się w pierwszym półroczu życia objawy najcięższej postaci SMA.

W Polsce terapia genowa onasemnogenem abeparwowiekiem nie jest stosowana w tej grupie chorych, natomiast światowe doświadczenia w tym zakresie są obiecujące. Terapia genowa zastosowana u pacjentów z czterema kopiami genu *SMN2* przynosi korzyści w zakresie rozwoju motorycznego, pozwalając pacjentom na osiągnięcie kamieni milowych w czasie zbliżonym do zdrowych dzieci [5, 15–19]. Biorąc pod uwagę różne przekonania rodziców pacjentów co do zasadności leczenia i możliwe, zwłaszcza w dłuższym okresie terapii, problemy z przestrzeganiem protokołu obserwacji lub leczenia [20], warto rozważyć możliwość poszerzenia stosowania terapii genowej o grupę chorych z czterema kopiami genu *SMN2*. Decyzja ta tylko nieznacznie wpłynęłaby na liczebność populacji leczonej za pomocą tej technologii medycznej, gdyż ogólna populacja pacjentów nie rośnie. Proponowana zmiana byłaby kluczowym krokiem w kierunku zapewnienia dostępu do skutecznej terapii wszystkim pacjentom dotkniętym tą rzadką chorobą.

Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące SMA w Polsce nie zmieniły się na przestrzeni ostatnich lat, jednak ogólna liczba nowych pacjentów maleje w związku z coraz mniejszą liczbą urodzeń. W 2014 roku zapadalność na SMA wynosiła 1:7 356 urodzeń — w tym okresie zdiagnozowano 51 nowych przypadków SMA [21]. W czasie trwania programu badań przesiewowych noworodków, który od marca 2022 roku jest realizowany we wszystkich województwach, przebadano 802 909 noworodków i rozpoznano SMA u 106 (zapadalność 1:7 574 urodzeń, dane na 30.06.2024). Wraz z gwałtownie malejącą liczbą urodzeń [22] liczba rozpoznawanych przypadków SMA w okresie noworodkowym również jest mniejsza. W roku 2022 rozpoznano 42 nowe przypadki SMA na 292 758 przebadanych noworodków,

podczas gdy w 2023 było to 37 nowych przypadków na 272 136 przebadanych noworodków.

Onasemnogen abeparwowiek jest najdroższym lekiem refundowanym w Polsce, przez co znacząco zwiększa średni koszt na pacjenta w programie lekowym. Jednakże jego stosowanie jest efektywne kosztowo przy założeniu, że jest stosowany tylko jednorazowo i nie wymaga stosowania terapii uzupełniającej w przyszłości [1]. Aktualnie dowody potwierdzające efektywność leczenia uzupełniającego ograniczone są do opisów przypadków. Wyzwaniem jest wysoki koszt ponoszony na początku leczenia przy wysokim poziomie uzyskanych lat życia korygowanych o jakość (QALY, *quality-adjusted life year*), co jest typowe dla terapii zaawansowanych [23]. Prowadzone aktualnie badania dotyczące terapii sekwencyjnej SMA [24] zarejestrowanymi lekami odpowiedzą na pytanie, czy postępowanie to będzie zasadne. Należy jednak zaznaczyć, że badania w ograniczonym stopniu dotyczą pacjentów, którzy są leczeni w warunkach opisanych w programie lekowym — z reguły są to pacjenci, którzy otrzymali terapię genową późno, w fazie objawowej choroby i z tego powodu wymagają, w ocenie badacza, terapii uzupełniającej. Tego typu badania są potrzebne ze względu na zróżnicowany sposób organizacji opieki nad chorymi na SMA na świecie, jednak należy zaznaczyć, że ich wyniki w ograniczonym stopniu będą dotyczyły pacjentów leczonych według aktualnego standardu programu lekowego. Standard ten powinien być utrzymany w przyszłości, aby ograniczyć konieczność stosowania leczenia uzupełniającego po zastosowaniu terapii genowej.

POSTULOWANE DZIAŁANIA

- Zarówno w interesie pacjentów, lekarzy i innych profesjonalistów medycznych, jak i systemu ochrony zdrowia jest kontynuacja leczenia SMA, w tym za pomocą terapii genowej według aktualnego standardu.** Mimo że wciąż jest zbyt wcześnie na ocenę kliniczną uzyskanych do tej pory wyników, to wstępne dane są obiecujące, co najpewniej zawdzięczamy doskonałej organizacji systemu badań przesiewowych noworodków oraz wczesnej inicjacji efektywnego leczenia. Sprawne działanie tych dwóch elementów organizacyjnych przekłada się na wyniki terapii i daje szansę na osiągnięcie poprawy klinicznej, która jest trudno osiągalna w innych modelach organizacji opieki.
- Należy rozważyć możliwość stosowania terapii genowej w populacji pacjentów z czterema kopiami genu *SMN2* ze względu na nieprzewidywalną trajektorię postępu choroby w tej grupie.** W obliczu zmniejszającej się ogólnej populacji chorych objęcie dodatkowych pacjentów leczeniem w ograniczonym stopniu oraz wczesna interwencja modyfikująca inne grupy kosztów ma szansę pozytywnie wpłynąć na ogólne koszty leczenia w perspektywie długoterminowej.

PIŚMIENICTWO

- Jakubiak L. Co dalej z najdroższą terapią w Polsce? Wkrótce miną dwa lata refundacji. *Co dalej z najdroższą terapią w Polsce? Wkrótce miną dwa lata refundacji* [Internet]. Katowice: Rynek Zdrowia; 2024 [Dostępne na: <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Co-dalej-z-najdrozsza-terapia-w-Polsce-Wkrotce-mina-2-lata-refundacji,260593,6.html>]. (22.07.2024).
- Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2020; 94(15): e1634–e1644, doi: [10.1212/WNL.00000000000009248](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009248), indexed in Pubmed: [32217777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217777/).
- Annoussamy M, Seferian AM, Daron A, et al. NatHis-SMA study group. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021; 8(2): 359–373, doi: [10.1002/acn3.51281](https://doi.org/10.1002/acn3.51281), indexed in Pubmed: [33369268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369268/).
- Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024; 51: 73–78, doi: [10.1016/j.ejpn.2024.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.06.001), indexed in Pubmed: [38878702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38878702/).
- Servais L, Day JW, De Vivo DC, et al. Real-World outcomes in patients with spinal muscular atrophy treated with onasemnogene abeparvovec monotherapy: findings from the RESTORE registry. *J Neuromuscul Dis*. 2024; 11(2): 425–442, doi: [10.3233/JND-230122](https://doi.org/10.3233/JND-230122), indexed in Pubmed: [38250783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250783/).
- Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) Amsterdam: European Medicines Agency; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma> (22.07.2024).
- Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1). <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2005%2031%20WS%20425%204%202024%201%20Zolgensma%20ocena%20efektywno%C5%9Bci.pdf> (22.07.2024).
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol*. 2021; 78(7): 834–841, doi: [10.1001/jama-neurol.2021.1272](https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2021.1272), indexed in Pubmed: [33999158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999158/).
- Connolly A, Mercuri E, Strauss KA, et al. Intravenous and intrathecal onasemnogene abeparvovec gene therapy in symptomatic and presymptomatic spinal muscular atrophy: long-term follow-up study. <https://www.mdaconference.org/abstract-library/intravenous-and-intrathecal-onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-in-symptomatic-and-presymptomatic-spinal-muscular-atrophy-long-term-follow-up-study/> (22.07.2024).
- Schroth M, Deans J, Arya K, et al. Spinal muscular atrophy update in best practices: recommendations for diagnosis considerations. *Neurol Clin Pract*. 2024; 14(4): e200310, doi: [10.1212/CPJ.000000000000200310](https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000200310), indexed in Pubmed: [38915908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38915908/).
- Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018; 28(3): 208–215, doi: [10.1016/j.nmd.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003), indexed in Pubmed: [29433793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433793/).
- Vill K, Tacke M, König A, et al. SMARtCARE study group. 5qSMA: standardised retrospective natural history assessment in 268 patients with four copies of SMN2. *J Neurol*. 2024; 271(5): 2787–2797, doi: [10.1007/s00415-024-12188-5](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12188-5), indexed in Pubmed: [38409538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38409538/).
- Glascocock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis*. 2020; 7(2): 97–100, doi: [10.3233/JND-190468](https://doi.org/10.3233/JND-190468), indexed in Pubmed: [32007960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007960/).
- Ramos DM, d'Ydewalle C, Gabbeta V, et al. Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest*. 2019; 129(11): 4817–4831, doi: [10.1172/JCI124120](https://doi.org/10.1172/JCI124120), indexed in Pubmed: [31589162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589162/).
- Finkel R, Benguerba K, Gehani M, et al. Outcomes in patients with spinal muscular atrophy and four or more SMN2 copies treated with onasemnogene abeparvovec: findings from RESTORE (P7-9.007). *Neurology*. 2023; 100(17_supplement_2), doi: [10.1212/wnl.00000000000202597](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000202597).
- Waldrop MA, Chagat S, Storey M, et al. Continued safety and long-term effectiveness of onasemnogene abeparvovec in Ohio. *Neuromuscul Disord*. 2024; 34: 41–48, doi: [10.1016/j.nmd.2023.11.010](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.11.010), indexed in Pubmed: [38142474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142474/).
- Chencheri N, Alexander G, Nugud A, et al. Gene transfer therapy in children with spinal muscular atrophy: a single-center experience with a cohort of 25 children. *Muscle Nerve*. 2023; 68(3): 269–277, doi: [10.1002/mus.27926](https://doi.org/10.1002/mus.27926), indexed in Pubmed: [37392188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37392188/).
- Alves CRR, Petrillo M, Spellman R, et al. Implications of circulating neurofilaments for spinal muscular atrophy treatment early in life: A case series. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021; 23: 524–538, doi: [10.1016/j.omtm.2021.10.011](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.10.011), indexed in Pubmed: [34853799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853799/).
- Hale JE, Darras BT, Swoboda KJ, et al. Massachusetts' findings from statewide newborn screening for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2021; 7(2), doi: [10.3390/ijns7020026](https://doi.org/10.3390/ijns7020026), indexed in Pubmed: [34071063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071063/).
- Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 SMN2 copies through newborn screening — opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis*. 2020; 7(2): 109–117, doi: [10.3233/JND-200475](https://doi.org/10.3233/JND-200475), indexed in Pubmed: [32144995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144995/).
- Kostera-Pruszczyk A, Napiórkowski Ł, Szymańska K, et al. Spinal muscular atrophy: epidemiology and health burden in children — a Polish national healthcare database perspective before introduction of SMA-specific treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2021; 55(5): 479–484, doi: [10.5603/PJNNS.a2021.0074](https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0074), indexed in Pubmed: [34664710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664710/).
- Key figures on Europe. 2024 edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2024. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-key-figures/w/ks-ei-24-001> (22.07.2024).
- IQVIA Institute for Human Data Science. Strengthening Pathways for Cell and Gene Therapies: Current State and Future Scenarios. March 2024. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/strengthening-pathways-for-cell-and-gene-therapies> (22.07.2024).
- NCT04488133: A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec (RESPOND) [Internet]. Bethesda, USA: National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04488133> (22.07.2024).