

A génterápia bevezetése Magyarországon az SMA-betegek kezelésébe

Introduction of gene therapy in the treatment of SMA patients in Hungary

Dr. Mikos Borbála, Dr. Stefka Nóra, Csikós Bálint, Dr. Hantos Mónika, Bencze János, Sebők Ibolya, Tamásné Bese Nóra, Dr. Gergely Anita, Dr. Velkey György János
Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza, Budapest

A spinalis muscularis atrophia öröklődő, ritka betegség, a gyermekkori genetikai betegségek leggyakoribb halál oka. Többféle megjelenési típusa között az SMA1 a legsúlyosabb, leggyakoribb, és legnagyobb halálozása. Évtizedeken át két éves kor előtt feltartóztathatatlanul tragikus kimenetelű volt, mivel csak az állapotromlás lassítására, és a szövődmények ellátására volt lehetőségünk. A gyermekek döntő többsége ún. best supportive care mellett is mindössze átlag 6,9 hónapos korig élt. A XXI. század nagy előrelépése olyan innovatív gyógyszerek forgalomba kerülése, melyek javítják a mozgásképességet, élettartamot és életminőséget, csökkentik a technológia-dependenciát. A három betegségmódosító gyógyszer között a génterápia során a betegségért felelős hiányzó gént juttatjuk a szervezetbe. A motoros idegsejtek, és a szervek sejtjeinek működéséhez nélkülözhetetlen túlélő fehérje képződését folyamatosan fenntartva, megátalja a további motoneuronpusztulást, javítja az izmok beidegzését és működését. A génterápiás eljárás mind orvos szakmai, mind jogi, logisztikai, finanszírozási, gyógyszerforgalmazási és engedélyeztetési, megbízottsági szempontból sajátos előkészületeket, feltételeket igénylő, nagy felelősséggel járó speciális egészségügyi tevékenység.

Spinal muscular atrophy is an inherited, rare disease, the most common cause of death in childhood genetic diseases. Of its many manifestations, SMA1 is the most severe, most common, and most fatal. For decades, before the age of two, it was unstopably tragic, as we only had the opportunity to slow the deterioration and treat the complications. The vast majority of children lived to an average age of only 6.9 months, even with the best supportive care. The XXI. century brought great progress the introduction of innovative disease-modifying drugs that improve life expectancy and quality of life and reduce technological dependence. Among the three disease modifiers, the missing gene responsible for the disease is used in the gene therapy. It prevents the further destruction of motoneurons and improves the innervation and function of muscles by continuously maintaining the formation of surviving protein, which is essential for the functioning of motor neurons and the cells of organs. A gene therapy procedure is a special healthcare activity with great responsibility, which requires special preparations and conditions in terms of medicine, law, logistics, finance, distribution and licensing of medicines, and patient safety.

BEVEZETÉS

A spinalis muscularis atrophia (SMA) az SMN1-gén hiánya miatt kialakuló motoros idegsejt pusztulás és izomsorvadás. Ezzel a génhianyval születő gyermekeknél a hiányzó gén funkcióját egy hasonló génszakasz (SMN2) veszi át, ami kevésbé stabil és funkcióképes SMN-fehérjeképződést (SMN: Survival of Motor Neuron) biztosít a sejtek számára. A betegség súlyossága főként attól függ, mennyi másodlagos génszakasszal rendelkeznek a sejtek [1, 2, 3].

Bár a veleszületett gerincvelői izomsorvadás klinikumát Werdnig és Hoffmann már 1890-ben leírta, és 1990 óta egyre több betegségben alkalmaznak génterápiát, az SMA lefolyásának módosítására a XXI. század előtt nem állt rendelkezésünkre gyógyszeres kezelési lehetőség. A legsúlyosabb típusában szenvedő csecsemőknél gyorsan bekövetkezett a légzési elégtelenség, és a tragikus kimenetel. Az orvosi technológia korszerűsödése, és a best supportive care (BSC) arzenáljának bővülése ellenére a XXI. század elején csupán 25 %-uk érte el a 20 hónapos életkort [4], az SMA1-betegek átlag 6,9 hónapos korig éltek [5].

2016 óta három terápiás készítmény vált elérhetővé. Hatásuk az izmokat beidegző motoneuronok működését biztosító SMN-fehérje képződésének elősegítése, melyet a nusinerszen és a riszdiplám az SMN2-génről történő átíródást módosítva, az onaszemnogén abeparvovek (OA) az SMN1-gén sejtekbe juttatásával éri el.

A nusinerszen (Spinraza, Biogen) 2016-ban kapta meg a Food and Drug Administration (FDA) engedélyt, és 2018 óta alkalmazzuk hazánkban [6]. A riszdiplám (Evrysdi, Roche) 2021-ben került Európában törzskönyvezésre [7].

A génterápia az ún. monogénes (egy gén hibájából vagy hiányából adódó) betegségek kezelésére alkalmas. Az OA-terápia (Zolgensma, Novartis) a betegségért felelős hiányzó SMN1-gén pótlása, melynek a DNS-ét emberi embrionális vesesejtekben állítják elő. A gént adenovírus (AAV: adeno-asszociált vírus) kötvé juttatjuk a beteg szervezetébe egyszeri intravénás adással. Az AAV vektorként funkcionálva viszi be a sejtekbe az SMN1-gént, ami a sejtmag episzómájába ágyazódik, a tokból felszabadul és aktiválódik. Folyamatos működését egy promotor biztosítja, melynek eredményeként – mai feltételezésünk szerint – tartós a szerkezeti és funkcionális teljes értékű SMN1-fehérje termelődés a sejtekben [8]. A génpótló készítmény az USA-ban 2019 májusában megkapta az FDA-engedélyt. Ugyanebben az évben, 2019. október 29-én hazánkban elsőként a Bethesda Gyermekkorházban is megtörtént az első sikeres génterápia

SMA-betegségben szenvedő gyermeknél, amit napjainkig további 18 kisgyermek eredményes kezelése követett. Időközben a készítmény 2020-ban megkapta az European Medicines Agency (EMA) engedélyét is. Hosszú és fáradtságos, sok buktatóval, zökkenővel, de nem hiábavalóan jár-tuk ki azt az ismeretlen, kikövezetlen utat, amin eljutottunk idáig. A megvalósulás néhány fontosabb mérföldkövét mutat-juk be közleményünkben.

A BETEG GYERMEK MEGSZÜLETÉSÉTŐL A TERÁPIAVÁLASZTÁSIG Vezető út

A betegség ritka előfordulása, széles spektrumú súlyos-sági manifesztációja, és jellegtelen bevezető tünetei miatt még a legsúlyosabb forma esetén is csak 6-7 hónapos élet-korban kerül felismerésre [9, 10]. Világviszonylatban évente 6-10 000 újszülöttre várható egy beteg gyermek (Európában 550-600, hazánkban 12-15 új SMA-beteg) [11, 12]. Jelenleg hazánkban a szülők, családorvos és védőnő gyanújának fel-merülése határozza meg elsősorban a diagnózis felállításá-nak, és a terápia kezdésének időpontját. Ezen időablak alatt folyamatos a motoros idegsejtek pusztulása, és a vázizom-gyengeség súlyosbodása, súlyosbodik a légzési elégtelen-ség és nyelészavar, ugyanakkor csökken a gyógyszeres terá-pia hatékonysága, mivel az elpusztult idegsejtek már nem kelthetők életre. A gyanút megerősítő gyermekneurológiai vizsgálat után validáló molekuláris genetikai vizsgálat igazolja a betegség fennállását, és a súlyosságot befolyásoló SMN2-kópiaszámot, ami alapján választható meg a további terápia. A választást befolyásolja az egyes gyógyszerek alkalmazási kritériumainak teljesülése, a család teljeskörű szóbeli és írá-sos tájékoztatása klinikai genetikus által, valamint a szülők elvárásainak figyelembevétele. A döntéshozatalban az orvos-szakmai és pénzügyi szempontok mellett a család szükség-leteinek és elvárásainak is érvényesülnie kell [13].

A kezelőközpont az általa alkalmazott terápia-k spektru-mától függően választható meg. Mindhárom gyógyszeres kezelésre hazánkban jelenleg a Semmelweis Egyetem II.sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Neuromuscularis Centru-mában, valamint a Bethesda Gyermekkorház SMA-központ-jában van lehetőség.

A GÉNTERÁPIÁS KÖZPONT TEVÉKENYSÉGI KÖRE

A génterápia az általános csecsemő- és gyermekgyógyá-szati jártasság mellett speciális szakmai ismereteket és gya-korlatot igénylő egészségügyi tevékenység. Alkalmazásának feltétele – az indikáció fennállásán, és a szülőkkel együtt meghozott, megalapozott döntéshozatalon túl – a beadhatósá-g kritériumainak teljesülése, a felkészültség a szövődmé-nyek ellátására, valamint a gyermek komplex, multidiszcipli-náris gondozásának megvalósítása.

• a génterápia kritériumai

Az OA javallata biallélikus SMN1-génmutáció és SMA1 klinikai diagnózisa, valamint 3-nál nem több SMN2 kópia-

szám. Az FDA jelenleg nem javasolja 2 éves életkor, és 13,5 kg-t meghaladó testtömeg esetén, klinikai vizsgálati adat hiá-nyában. Az EMA előírás nem tartalmaz életkori korlátot, 21 kg testtömegig határozta meg a beadandó dózist [14].

• az OA beadásának feltételei

Elvárás a génterápia szövődménykockázatának minimá-lisra csökkentése érdekében a rendezett szervfunkciós, hae-mostaseológiai és gyulladáscsökkentő paraméterek, aktív krónikus, illetve akut fertőzés hiánya. Az OA ugyanis immunreakciót indukál – elsősorban a májban – aminek kivédésére a bete-gek szteroid immunszuppresszióban részesülnek legalább 2 hónapon át [14].

A készítmény beadásának további feltétele az alacsony anti-AAV9-titer. Magas ellenanyag-szint esetén fokozódik a hatásvesztés kockázata [14]. Az ellenanyag meghatározásá-hoz a vizsgálatot végző rotterdami laboratóriumtól kerül meg-rendelésre a speciális kit, majd futárszolgálattal a minta kiszállítása a mérésre. Fontos a vérminta levételének meg-felelő időzítése, tekintettel arra, hogy az eredmény elveszíti érvényességét 30 nap után.

• családi konzultációk

A munkacsoport feladata a mindkét szülő személyes részvételével történő, egyénre szabott részletes szóbeli és írásos tájékoztatás a készítmény alkalmazásának módjáról, várható hatásáról, mellékhatásairól, szövődményeiről, a lehetséges rövid- és hosszútávú kimenetelről, a beadásához szükséges vizsgálatokról, az előkészületekről, a beadás módjáról, a gondozásról, ellenőrző vizsgálatokról, szükséges kiegészítő terápiákról. Fontosnak véljük a tévhitiek eloszlatá-sát azzal kapcsolatban, hogy a génterápia – hasonlóképp a többi betegségmódosító gyógyszeres készítményhez – nem csodaszer, és az elérhető eredmény függ a gyermek életko-rától, valamint a funkcióvesztések mértékétől. A már tünetet mutatató gyermekek számára nem várható az egészséges kortársaikkal azonos teljes értékű élet, azonban teljesebb értékű életre reális esélyt nyújt. Tájékoztatásunk során hang-súlyozzuk, hogy a génterápia – a többi betegségmódosító gyógyszeres kezeléshez hasonlóan – nem teszi feleslegessé a gyermek további rendszeres komplex fejlesztését sem. A szülők teljes körű, ismételt tájékoztatása minden terápia-s lehetőségre elfogulatlanul, döntéshozataluk befolyásolása nélkül kiterjed.

Hazánkban 2021 óta elérhetővé vált a génterápia állami támogatással. Amennyiben a szülők kitaranak elhatározásuk mellett, – részletes tájékoztatás után – elvégezzük a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőhöz (NEAK) benyújtandó egyedi méltányossági kérelemhez szükséges vizsgálatokat. Pozitív elbírálás esetén megkezdjük az előkészületeket a génterápiára.

• előkészületek, génterápia, rövid- és hosszú távú gon-dozás

A kritériumok és beadhatóság teljesülése esetén munka-csoportunk megtervezi a gyógyszer megrendelésének és

beadásának időpontját. Eközben előkészítjük az izolációs kórtermet, megrendeljük a szteroidot és a gastroprotektív gyógyszert. Az OA kórházunkba érkezésének reggelén felvesszük a gyermeket szüleivel az izolációs kórterembe, elkezdjük a szteroidterápiát, vénákat kanulálunk. Másnap reggel gyógyszerárunk előkészíti beadásra a gyógyszert, majd megtörténik a kezelés egy órás intravénás infúzió formájában. A génterápia után 1-2 napos kórházi megfigyelést követően a családot elbocsátjuk kórházközei tartózkodási helyükre. A továbbiakban 3 hónapon át rendszeres ellenőrző vizsgálatokat végzünk, a gyermek állapotának, és a szteroid dózismódosításának megítélése érdekében. Ez az időszak a Budapesten kívüli településekről érkező családoknak rendkívüli anyagi és pszichés terheléssel jár, az önköltséges albérlet fenntartása, és az édesanya tartós távolléte miatt. A család akkor költözhet vissza állandó lakhelyére, amikor megszűnik a gyermek szteroid igénye.

A súlyos anyagi gondokkal küzdő, távoli településről érkező családok számára a Bethesda Kórház Alapítványa tartós ingyenes elhelyezést, étkeztést is biztosít a génterápia előtti kivizsgálás, és azt követő legalább 3 hónapos rendszeres ellenőrző vizsgálatok idejére.

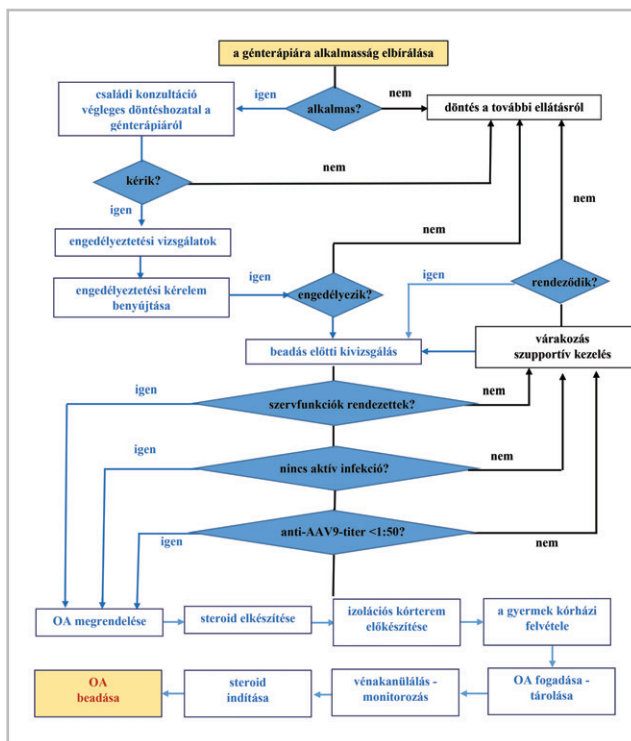
A kapcsolat a család távozása után továbbra is aktív marad a munkacsoporttal, miután a külföldi gyermekek szüleinek többsége kórházunktól kéri a rendszeres ellenőrző vizsgálatot, az állami támogatással kezelt betegek számára pedig a NEAK által előírt időszakonkénti vizsgálatokat is elvégezzük legalább 5 éven át.

A hazabocsátott gyermekeknél a továbbiakban a családorvosra, védőnőre, területileg illetékes mentőszolgálatra és gyermekosztályra fokozott terhelés hárul, ők veszik át a sajátos ellátási igényű, technológia-dependens, génterápián átesett SMA-beteg kisgyermek gondozását, sürgősségi ellátását. Ezért rendkívül fontosnak tartjuk a folyamatos kommunikációt a családon kívül a házi gyermekorvossal és a gyermekosztállyal egyaránt.

A génterápiával kapcsolatos közvetlen orvosszakmai feladatokat az 1. ábrán mutatjuk be.

A GÉNTERÁPIÁS KEZELÉS MEGHONOSÍTÁSÁNAK SZAKMAI, GAZDASÁGI ÉS JOGI KIHÍVÁSAI KÓRHÁZUNKBAN

Kórházunkban elsőként egy magyar állampolgárságú, addig nuszinerszen terápiaiban részesült gyermek szülei kérésére történt génterápia. A kezelés költségeit a család önerőből és társadalmi összefogásból megteremtette, mivel hazánkban 2019-ben még nem volt lehetőség állami támogatási kérelem benyújtására, EMA-törzskönyvezés hiányában. Ismeretlen feladattal és új szakmai kihívással kerültünk szembe, hiszen – bár SMA-beteg gyermekek tartós gondozása már folyt intézményünkben – szakmaspecifikus orvosi tevékenységünk nem terjedt ki a génterápiára, nem rendelkeztünk külföldi gyógyszerbehozattal kapcsolatos engedélyeztetési, vámkezelési, gyógyszerbiztosítási, magánfinanszírozási tapasztalatokkal. Sajátos feladatot jelentett a



1. ábra
A génterápiával kapcsolatos orvosszakmai feladatok

gyógyszer és a kezelés anyagi fedezetének ügyintézése, a magánfinanszírozás elemeinek beépítése addigi gyakorlatunkba, a jogtisztaság biztosítása, a gyógyszer és a kezelés biztosításának megvalósítása, a kezelés szakmai és etikai engedélyeztetése független szakértőkkel és hatóságokkal, a gyógyszertárolás és előkészítés speciális feltételeinek megteremtése, minőségbiztosítása, szakmai felkészülés az innovatív terápia alkalmazására

Ezért első lépésként olyan multidiszciplináris génterápiás munkacsoportot hoztunk létre, melynek előkészítő munkájában – a közvetlen betegellátók képviselői mellett – klinikai gyógyszerész, közgazdász, jogász, egészségügyi menedzser, minőségügyi vezető is részt vett.

• A gyógyszer és a kezelés anyagi fedezete

A világ legdrágább gyógyszere kb. 2 000 000 Euro. Mai ismereteink szerint – bár ára rendkívül magas – költsége 6-8 év alatt kiegyenlítődik a rendszeresen adandó nuszinerszen árával, abban az esetben, ha nem következik be hatásvesztés, ami a szupportív terápia intenzifikálását teszi szükségessé.

Egy holland tanulmányban [5] az SMA1-betegek élettartamának modellezésére – a kezelés utáni relapszus lehetőségeinek figyelembevételével – mikroszimulációs modellt dolgoztak ki az OA, a nuszinerszen, és a kizárólagos BSC költséghatékonyságának összehasonlítására. A modell megalkotásához az OA és nuszinerszen költséghatékonyági tanulmányaiból származó információkat használták fel. A túlélési becslések alapját a Kaplan-Meier görbék nyert parametrikus túlélési görbék képezték. Az SMA1-betegek nuszi-

nerszen kezelését 122 beteg bevonásával, és átlag 394 napi utránkövetésén alapuló III. fázisú randomizált placebo-kontrólos klinikai vizsgálatban (ENDEAR) tanulmányozták [15]. Az OA-terápia adatait 12 beteg 2 évi utránkövetése alapján készült, historikus kontrollcsoporttal összehasonlított klinikai vizsgálat (STRIVE) eredményeiből nyerték [16, 17]. A járulékos költségek – a BSC-hez viszonyítva – OA esetén 3 102 749 eurót, nuszi-nerszen esetén 2 080 249 eurót tettek ki. Az OA a nuszi-nerszenhez képest 1 022 499 eurós többletköltséget eredményezett. A szerzők szerint –figyelembe véve az OA egyszeri adásának szükségességét – a nuszi-nerszen teljes kezelési költsége nő, ahogy a betegek tovább élnek. Így kalkulálva a nuszi-nerszen injekció egyszeri 83 300 eurós ára mellett 6,6 év túlélésre lenne szükség ahhoz, hogy a nuszi-nerszen az OA kezelés 2 millió euróra becsült költségével kiegyenlítődjön (a számítás nem tartalmazza az SMA kezeléssel kapcsolatos többletköltségeket). Másképp értelmezve: az OA ára – amennyiben hatása kb. 7 évig megőrzött marad – nem drágább a nuszi-nerszen 7 évi alkalmazásánál.

Egy másik tanulmányban [18] kohorsz Markov-modellel vizsgálták a költséghatékonyságot a motoros állapot figyelembe vételével. A modell abból a feltételezésből indult ki, hogy az OA előnyei egy életen át fennmaradnak, míg a nuszi-nerszen előnyei a kezelés időtartamára korlátozódnak. A modell tartalmazta az OA és nuszi-nerszen gyógyszerbeszerzési és beadási költségeit, valamint a BSC-vel kapcsolatos egészségügyi költségeket.

A szerzők következtetése alapján a költséghatékonysági elemzéseknek nagy a jelentősége az OA ma még extrém magas árának csökkentésében, sajnos azonban az összehasonlító elemzésekből kevés a levonható objektív következtetés. Nincsenek adataink a preszimptomatikus állapotban történő alkalmazás cost/benefit befolyásoló hatására, a hosszú távú hatékonyságra és biztonságosságra. A többi betegségmódosító készítmény listaárának csökkentése negatívan befolyásolhatja az OA költséghatékonyságát. A beteg és családja társadalmi helyzetének változásából eredő nem közvetlen egészségügyi költségek is változhatnak a kórfolyás során. Ezek a bizonytalansági tényezők nehezítik és lassítják azt a folyamatot, ami az OA forgalmazói árát, és a kezelés költségeit csökkenthetnék.

• Engedélyeztetési eljárás

Miután a gyógyszer 2019-ben még nem rendelkezett európai forgalomba hozatali engedéllyel, kórházunk az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI), NEAK-hoz, Hungaropharma Zrt.-hez, Egészségügyi Szakmai Kollégiumokhoz, valamint az Etikai és Tudományos Tanács (ETT) fordult állásfoglalás kérésével. A támogató engedélyeztetési eljárások eredményeként született meg az elvi döntés a génterápia vállalására magánfinanszírozott betegeinknél. A génterápia megvalósulásához kiemelt segítséget nyújtott már a kezdetekben a Hungaropharma Zrt., amiért ezúton is köszönetünket fejezzük ki.

2020-ban az EMA a gyógyszerre az Európai Unió egész területén érvényes forgalomba hozatali engedélyt adott ki.

Ennek birtokában az eljárás külön engedélyeztetése már nem szükséges, mivel az alkalmazási előírás pontosan rendelkezik a terápia szakmai szabályairól.

Az állami finanszírozás megvalósulása óta a génterápia folyamata egyszerűbbé vált hazánkban. Szakmai megalapozottság esetén a gyermekneurológus szakorvos egyedi szülői és szakorvosi méltányossági kérelmet nyújt be a NEAK-hoz, melynek pozitív határozata birtokában kérelmezi az OGYÉI-től a gyógyszer megrendelését. Mivel a gyógyszer EGT tagállamban rendelkezik centrális forgalomba hozatali engedéllyel, de Magyarországon nem elérhető, és behozatala az Európai Unió (Írország) területéről engedélyezett SMA1-ben szenvedő gyermekek részére, az alkalmazási előírás indikációs körének megfelelően, az OGYÉI a rendelkezésére bocsátott adatok ismeretében megállapítja a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek fennállását. Az OGYÉI engedély birtokában a Hungaropharma Zrt. rendeli meg a készítményt a gyártótól, és biztosítja a kórházunkba szállítását.

• A génterápia eljárásrendjének kidolgozása kórházunkban

Az angol nyelvű alkalmazási előírás alapos tanulmányozását követően készítettük el saját kórházi eljárásrendünket, mely tartalmazza az indikáció, kontraindikáció, beadási mód, a lehetséges szövődmények elhárításának szempontrendszerét. Kidolgozásra kerültek továbbá az utránkövetések időterve és módszertana, a tartós multidiszciplináris gondozás szakmai feladatai. A medikai szempontok mellett részletesen meghatároztuk a gyógyszerrel kapcsolatos minőségbiztosítási követelményeket, a gyógyszer fogadásának, tárolásának, őrzésének, elkészítésének és beadásának feltételeit és körülményeit. Folyamatosan követjük a nemzetközi szakirodalmat, melyeknek bővülő tapasztalatait rendszeresen implementáljuk eljárásrendünkbe. Speciális betegtájékoztatók és beleegyező nyilatkozatok, higiénés szabályzat, mellékhatás- és kockázatregiszter, utránkövetési eljárásrend, szülői elégedettségi kérdőív került elkészítésre és bevezetésre. Munkacsoportunk megbeszélésein elemezzük valamennyi génterápián átesett, és génterápiára váró betegünkkel kapcsolatos tapasztalatainkat, teendőinket.

• Finanszírozás, felelősségbiztosítás

A nagy költségű kezelés számos kockázati tényezője miatt (kezdetben tengeren túlról történő behozatal, speciális szállítási körülmény (légi útvonal, mínusz 60-80 °C fokos száraz széndioxidon tartással, vámkezelés, beadásig történő speciális tárolás) minden egyes gyógyszerrendelés esetén biztosítást kötött intézményünk, tekintettel arra, hogy a kárveszély a gyógyszer kórházunkba érkezésétől intézményünkre szállt át. A szállítás szervezése és felelőssége a gyártó és nagykereskedő hatókörébe tartozott. Magánfinanszírozott betegeink esetén intézményünk – a jelentős összegből eredő kockázat miatt – csak akkor indította a gyógyszer megrendelését minden esetben, ha a teljes összeg átutalásra került kórházunk bankszámlájára.

Nagy előrelépés, hogy ma már megvalósul hazánkban az SMA-betegek génterápiájának állami támogatása egyedi méltányossági elbírálással. Előmozdítása érdekében többszöri egyeztetést folytattunk a finanszírozó és gyógyszerforgalmazó intézményekkel, génterápiás tevékenységünk adatainak statisztikai elemzése alapján igazolt eredményességének benyújtásával.

2021 júliusától kormányrendelet módosítás alapján a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó osztályon kezelés alatt álló, valamint a fekvőbeteg-gyógyintézetből történt elbocsátást követően a fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményben a HBCs felső határnapjáig, de legalább 10 napig a beteg részére nyújtott, a fekvőbeteg-szakellátás HBCs besorolása szerinti fődiagnózisnak megfelelő főcsoportba tartozó betegségek miatti járóbeteg-szakellátás is elszámolható a 18 éven aluli gerincvelői izomsorvadásban szenvedő, génterápiás gyógyszeres kezelésben részesült gyermekek ellátása esetén. Továbbá a határnapon belüli ismételt kórházi felvételük nem számít az előző ellátással összevonva egy ellátási esetnek a G1200 alapbetegség miatt az SMA-génterápiát végző hazai intézményekben [19].

A gyógyszermegrendelés és –szállítás, tárolás és előkészítés speciális feltételeinek megteremtése, minőségbiztosítása

Speciális előkészületeket és ügymenetet igényelt a kezdetekben még az USA-ból légi útvonalon, mínusz 60-80 °C száraz széndioxidon szállítandó gyógyszer minőségbiztosítása. Ennek érdekében a gyógyszer nem az általános irányelvek szerint – azaz a nagykereskedőnél – került átvételre, minőségbiztosításra és vámkezelésre, hanem rendhagyó módon az amerikai gyártótól közvetlenül kórházunkba került kiszállításra, amit elsőként a Hungaropharma Zrt. minőségbiztosító gyógyszerésze vett át a szállítótól, majd átadta kórházunknak, mint a terápiát végző intézménynek. Ehhez a rendhagyó eljáráshoz a Hungaropharma Zrt. minőségbiztosító gyógyszerésze előzetes minőségbiztosítási audítot végzett intézeti gyógyszerésztárunkban.

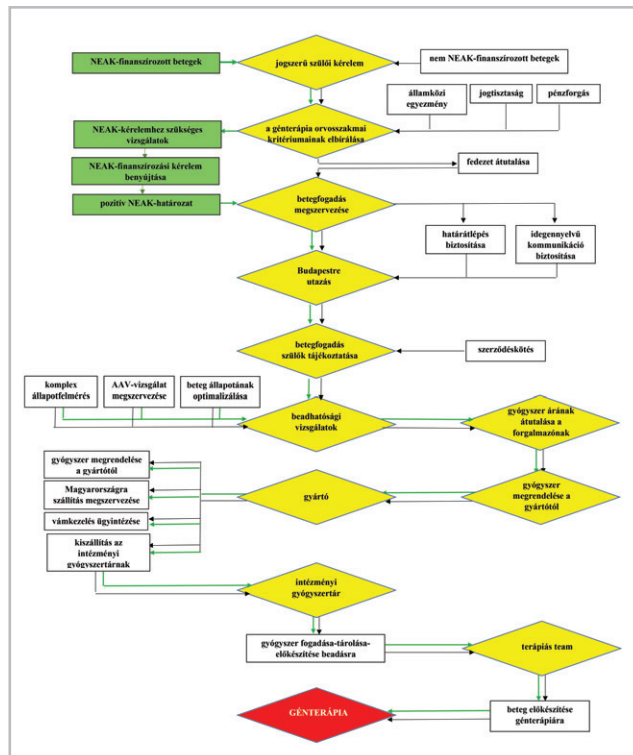
A készítmény tárolásával kapcsolatos követelmény teljesülése érdekében szünetmentesített online digitális hőmérővel ellátott hűtőszekrény, a gyógyszer beadásra történő elkészítéséhez laminar airflow készülék beszerzése volt szükséges. A készítmény szakszerű tárolása érdekében gyógyszerésztárunk munkatársai saját ügyeleti rendszert szerveztek a hűtőszekrény hőmérsékletének 15 percenkénti leolvasása és regisztrálása, valamint a biztonságos tárolás zavartalansága érdekében áramkimaradás és hőmérsékleti riasztás esetére.

A gyógyszer forgalmazója próbaszállítást kért, tekintettel a gyógyszer tárolásának különleges módjára, és az interkontinentális szállításra. Ennek során modellezésre, és műholdas követésre került a teljes folyamat a gyógyszer gyártásától a csomagoláson, szállításon át az átvételig, tárolásig, és a gyógyszer előkészítéséig. A pilot study minden elemének megfelelt intézményünk.

Kihívást jelentett a szteroid tartós orális adásának problémamentes megvalósítása is. Gyógyszerészeink egy kor-

szerű, biztonságos, és gyermekbarát megoldást dolgoztak ki az egyadagos orális szuszpenzió elkészítésével, melynek megfelelő stabilitása és viszkozitása érdekében saját fejlesztésű magisztrális formulát készítettek.

A génterápia logisztikai folyamatát a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra Az SMA-génterápia megvalósításának folyamatábrája

a génterápia beilleszkedése intézményünk szakmai tevékenységébe

Miután a két magyar állampolgárságú gyermeknél sikeresen megtörtént a génterápia, hamarosan határainkon túli megkeresések érkeztek szlovák, holland, török, szerb, ukrán családok részéről. Ezért szükségessé vált egy újabb betegút és modell beépítése addigi eljárásrendünkbe, ami tartalmazta a határon túli betegek ellátásának speciális jogi feltételeit, a kommunikáció módjait, a hosszú távú gondozás követelményeit és lehetőségeit.

Az elmúlt 2,5 év alatt nem csupán 19 gyermek génterápiája vált feladatkörünké, ugyanis a 11 külföldi gyermek szülei továbbra is kórházunktól kérik a tartós gondozást, amellyel, hogy a 8 magyar betegünk folyamatos, legalább 5 éven át történő követését végezzük rendszeresen. Mindezeket túl közel 50 megkeresést kaptunk több külföldi kórházból a gyermekek génterápiára alkalmasságának szakmai elbírálására is. Így napjainkra szükségessé vált, és sikerült megvalósítanunk a génterápiás ambulancia és fekvőbetegellátó részleg kialakítását, génterápiás munkacsoportunk humán erőforrásának bővítését. Mindez a változás új elemmel gazdagította intézményünk szakmai profilját, szervezeti struktúráját és kultúráját egyaránt.

Felismerve az SMA-betegség multimorbid jellegét, holisztikus szemlélettel törekszünk betegeink multidiszciplináris ellátására. Ezért létrehoztunk egy komplex ellátást végző multidiszciplináris munkacsoportot, melynek keretében az SMA-génterápiás munkacsoport mellett lélegeztetési-pulmonológiai, mozgásszervi rehabilitációs és kognitív fejlesztő, gyógytornász, dietetikai és gasztroenterológiai, neurológiai, kardiológiai, ortopédiai, immunológiai, infektológiai, hepatológiai specialisták együtt végzik betegeink gondozását.

A szerteágazó feladatok, és a génterápiával kapcsolatos nemzetközi, illetve saját tapasztalataink implementációja érdekében rendszeres multidiszciplináris eszmegbeszélést tartunk, melyek konszenzusa alapján folyamatosan frissítjük génterápiás szakmai protokollunkat.

Felismerve, és saját betegeinknél is tapasztalva a kezeléssel elérhető eredmények, mozgásspektrum, technológia-

dependencia, élettartam, életminőség szignifikáns összefüggését a gyermekek életkora és a génterápia időpontja között, elkötelezett törekvésünk az SMA-betegség kora diagnosztikájának országos szintű oktatása, az újszülöttkori szűrés bevezetésének előmozdítása, valamint a hazai irányelv felújítása, melyek már aktív stádiumban tartanak.

A dolgozat szerzői anyagi támogatásban nem részesültek, a cikk megírására hatással lévő pénzügyi, személyes vagy egyéb érdekeltségek a megelőző 3 évet érintően nem álltak fenn.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki a Hungaropharma Zrt. vezérigazgatójának: Dr. Feller Antalnak, és munkatársainak, valamint az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet főigazgatójának: Dr. Szentiványi Mátyásnak és munkatársainak értékes és segítő együttműködésükért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Calucho M, Bernal S, Alías L et al.: Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a complication of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
- [2] Dangouloff T, Servais L: Clinical Evidence Supporting Early Treatment of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Therapeutics and clinical risk management.* 2019; 15: 1153–1161. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291>
- [3] Hensel N, Kubinski S, Claus P: The Need for SMN-Independent Treatments of Spinal Muscular Atrophy (SMA) to Complement SMN-Enhancing Drugs. *Front Neurol.* 2020 <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00045> [megtekintés dátuma: 2022. április 11.]
- [4] Day JW, Mendell R, Mercuri E et al: Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. *Drug Safety.* 2021; 44: 1109-19. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01107-6>
- [5] Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM et al: Early cost-effectiveness of anasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma) and nusinersen (Spinraza) treatment for spinal muscular atrophy I in the Netherlands with relapse scenario. *Value in Health.* 2021; 24(6): 759-769.
- [6] Nusinersen product information [Nusinersen alkalmazási előírás]. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_hu.pdf [megtekintés dátuma: 2022. április 11.]
- [7] Risdiplam product information [Risdiplam alkalmazási előírás]. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf [megtekintés dátuma: 2022. április 11.]
- [8] Onasemnogene abeparvovec. <https://go.drugbank.com/drugs/DB15528> [megtekintés dátuma: 2022. április 11.]
- [9] Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V et al.: Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord.* 2019; 29(5): 343-349.
- [10] Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S: Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. *Ped Neuro.* 2015; 53(4): 293-300.
- [11] Boczán J, Klivényi P, Kálmán B et al: Consensus-statement-of-the-hungarian-clinical-neurogenic-society-about-the-therapy-of-adult-sma-patients [A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konszenzusajánlása a felnőttkori spinális izomatropia (SMA) kezeléséhez]. *Ideggyógy Sz.* 2021; 74(3-4): 79-86. [original language: Hungarian]
- [12] 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: 1-13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>
- [13] Monnette A, Chen E, Hong D et al.: Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16:36.
- [14] Zolgensma product information [Zolgensma alkalmazási előírás]. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf [megtekintés dátuma: 2022. április 11.]
- [15] Finkel RS, Mercuri E, Darras EBT et al.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377 (18): 1723-1732.
- [16] Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K et al.: Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54 (2): 179-185.

- [17] Mendel JR, Al-Zaidy S, Shell R et al.: Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377 (18): 1713-1722.
- [18] Beneluxa Review Group Assessment Summary 2021. [https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/05/Executive-summary-Zolgensma-Beneluxa-IrelandFinal-](https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/05/Executive-summary-Zolgensma-Beneluxa-IrelandFinal-Version.pdf)

- Version.pdf [megtekintés dátuma: 2022. április 11.]
- [19] 9/1993 (IV. 2.) Annex 14 of the NM Decree [9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 14. számú melléklete] <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99900043.kor> [original language Hungarian]

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Mikos Borbála általános orvosi diplomáját 1981-ben a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerezte. Csecsemő- és gyermekgyógyászatból 1986-ban, aneszteziológia és intenzív terápiából 1992-ben, csecsemő és gyermek intenzív terápiából 2010-ben szerzett szakvizsgát. Pályáját a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Gyermekegészségügyi Központban kezdte, ahol 2000-ben osztályvezető főorvos lett a Gyermek-Aneszteziológiai és Intenzív Osztályon. 2009-től a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza Gyermek-Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály osz-

tályvezető főorvosa, majd intézményi minőségügyi vezetője, tudományos igazgatóhelyettese, orvosigazgatója, a Bethesda Gyermekkorház SMA-génterápiás munkacsoport vezetője. 2021-től a Pécsi Tudományegyetem címzetes egyetemi docense. Tudományos tevékenységét 238 szakmai referátum, 258 szakmai előadás, 51 poszterprezentáció, 1100 továbbképző előadás, 172 közlemény, 46 könyvfejezet és irányelvfejezet, több jogyakorlatfejlesztés, lektorálás jellemzi. Munkásságát miniszteri dicsérettel, Batthyány-Strattmann kitüntetéssel, Dr. Portal pályázat I. helyezéssel, Bethesda díjjal, Tekulics-díjjal, Markusovszky-díjjal, Dizseri Tamás díjjal ismerték el.



böző egészségügyi elődszervezetek integrálási folyamatában, ennek révén létre jött a Gyógyszerészeti és Egész-

Dr. Stefka Nóra a jogi egyetem elvégzése után a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképző Központjában kezdte meg pályafutását 2005-ben, egészségügyi és felsőoktatási tevékenységgel kapcsolatos jogi feladatokat látott el, közben elvégezte az egészségügyi szakmenedzser képzést. 2010-ben tevékenyen részt vett külön-

ségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEM-SZI). A GYEM-SZI általános főigazgató-helyetteseként irányítása alá tartozott a Jogi, Igazgatási és Humánpolitikai Főigazgatóság. Közreműködése alatt valósult meg a kórházak állami fenntartásba vétele, részt vett a kórházak átadás-átvételi folyamatmódszertanának a kialakításában, a működési folyamatok racionalizálásában. 2015-től a Semmelweis Egyetemen volt jogi és igazgatási főigazgató. 2017-től a Bethesda Gyermekkorházban dolgozik, mint gazdasági igazgató-helyettes, később jogi és igazgatási igazgató.



Csikós Bálint 1992-ben végzett a Budapesti Közgazdaságtudományi Egyetemen. Ezt követően csaknem 20 évig pénzügyi területen tevékenykedett a magyar privatizációs és EU intézményrendszerben. 2010-től az egészségügy

átalakításában vett részt a GYEM-SZI általános főigazgató-helyetteseként, majd kórházi gazdasági igazgatóként előbb az OORI-ban, később jelenlegi munkahelyén, a Bethesda Gyermekkorházban, ahol gazdasági főigazgató-helyettesi posztot is betölt.



Dr. Hantos Mónika egyetemi tanulmányait 1993-1998 között végezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán, ahol 1999-ben szerzett diplomát. Tanulmányait a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájában folytatta, 2003 szeptemberében védte meg PhD-értekezését summa cum laude. 2005 januárjától

egyetemi tanársegédként a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetben dolgozott, itt 2005. novemberében Gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés szakvizsgát tett. Előbb egyetemi adjunktusként, majd 2010. szeptemberétől egyetemi docensként folytatta munkáját. 2010. októberétől az MRE Bethesda Gyermekkorháza Intézetvezető Főgyógyszerésze. A Károly Gáspár Református Egyetemen egyetemi docensként vesz részt a hallgatók oktatásában.



Bencze János 21 éve dolgozik a Bethesda Gyermekkorházban, mint kórházlelkész, diakóniai igazgató. Lelkeszi diplomája mellett Msc Egészségügyi Szakmenedzseri diplomával rendelkezik, melyet Budapesten, a Semmelweis

Egyetem Menedzserképzőjében szerzett 2012-ben. A génterápiás programban technikai segítőként és koordinátorként vesz részt, továbbá szervezi a kezelések, vizsgálatok helyszíneit, a családok elszállásolását. Biztosítja a kezelések, vizsgálatok, felmérések, után-követések videón történő rögzítését, megőrzését.



Sebők Ibolya a Bókay János Egészségügyi Szakközépiskolában érettségizett 1981-ben. Ebben az évben kezdte ápolói tevékenységét az akkor még Apáthy István Gyermekkorház sebészeti osztályán, későbbi nevén Bethesda Gyermekkorházban. 1995-ben E-kategóriás gyermekápolói oklevelet szer-

zett. 1985-ben főnővérhelyettes, majd 2007-től osztályvezető főnővér. 2003-2007 között megszerezte a SE-EFK-n a Diplomás Ápolói végzettséget. 2013-ban Epidemiológiai Szakasszisztensi képzést végzett. 20016-ban ápolási igazgatóhelyettes, 2019-től jelenleg is ápolási igazgató a Bethesda Gyermekkorházban, emellett a sebészeti, gégészeti, fogászati osztály főnővére, valamint az SMA munkacsoport tagja és vezető ápolója.



Tamásné Bese Nóra a Bethesda Gyermekkorház kommunikációs igazgatója, egészségügyi kommunikációs szakértő. Tanulmányait az ELTE Bölcsészettudományi és a Soproni Egyetem Lámfalussy Sándor Közgazdaságtudományi Karán végezte. 2016 óta a Bethesda Gyermekkorház kommunikációját irányítja, az országban egyedülállóan pro-

aktív társadalmi kommunikációt alakított ki az állami egészségügyi kereteken belül. Projektjeivel, melyeknek fő fókusza az egészségértés, prevenció, a családokkal való törődés, több díjat nyert, kétszer volt a Nekem Szól! egészségértési pályázat fődíjazottja, de vezetésével a kórház elnyerte többek között a Richter Anna díjat és az év Családbarát Kórháza díjat. Egészségügyi kommunikációt tanít a Károli Gáspár Református Egyetem Szociális és Egészségtudományi Karán. 2022 januárjától az IME-MEMT portfólió igazgatója.



Dr. Gergely Anita 1996-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd a Madarász Utcai Gyermekkorház Intenzív osztályán kezdett dolgozni. 2006-ban aneszteziológiai- és intenzív terápiából, 2018-ban csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápiából szakvizsgát, 2014-

ben palliatív orvoslásból licenc vizsgát tett. 2010-től a Magyar Hospice Alapítványnál a gyermekhospice otthonápolási munkát végzi. 2012-2016 között a Tábita Gyermekhospice Házban tevékenykedett gyermekpalliatív orvosként. 2015-től dolgozik a MRE Bethesda Gyermekkorház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályán. 2017-ben részt vett az SMA betegek célzott terápiájának, és a noninvazív otthonlélegeztetési programnak az elindításában.



Dr. Velkey György János 19 éve a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorházának főigazgatója. Csecsemő- és gyermekgyógyász, aneszteziológiai és intenzív terápia, valamint csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápiás szakorvos, egészségügyi szakmenedzser. Tanulmányait Miskolcon, Debrecenben és Budapesten végezte. Párhuzamosan egy évig főigazgatóként vezette a Mosdósi Tüdő-és Szívkorházat is. Elnöke

volt a Magyar Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaságnak, a Magyar Kórházszövetségnek, a Kereszténydemokrata Néppárt Egészségügyi Szakbizottságának, a Fővárosi Önkormányzat Egészségpolitikai és Szociális Bizottságának, valamint a Magyar Gyermekorvosok Társaságának. A Magyar Köztársaság Érdemrend Lovagkeresztje és Tisztikeresztje, az EMMI Semmelweis díja, a Keresztény Értelmiségiek Szövetsége Szent Adalbert díja, a Magyar Gyermekorvosok Társasága Kulin László, Bókay János és Schoepf-Merei Ágoston díja birtokosa, zuglóli díszpolgár.