



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Spinraza (nusinersen)

we wskazaniu:

rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0)
u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu
do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.25.2018

Data ukończenia: 23 lipca 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Biogen Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Biogen Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Poland Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
R.ż.	Rok życia
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	12
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1. Opis metodyki.....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.2. Ograniczenia	13
6.3. Wyniki.....	13
6.3.1. Badania pierwotne	13
6.3.1.1. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej.....	13
7. Bezpieczeństwo stosowania	14
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	14
9. Konkurencyjność cenowa	14
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	15
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	15
12. Piśmiennictwo	17
13. Załączniki.....	18
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	18
13.2. Diagram selekcji badań	20
13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	20

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

05.07.2018 r., PLD.46434.2064.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Spinraza, *nusinersen*, roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 12 mg/5ml,
- Wnioskowane wskazanie: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii: XXXXXXXXXX

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Spinraza (nusinersen) roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 12 mg/5ml,

we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2018 r., znak: PLD.46434.2064.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 05.07.2018 r.) na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.), w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza, *nusinersen*, roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 12 mg/5ml, we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Ponadto, w załączniku do ww. zlecenia zamieszczono informację, że opinia do przedmiotowego wniosku przygotowana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii jest negatywna.

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się 4 postacie SMA:

1. typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna),
2. typ II (pośredni: choroba Dubowitz),
3. typ III (choroba Kugelberga i Welander),
4. typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny).

Rdzeniowy zanik mięśni typu 1 (SMA1) to ciężka niemowlęca postać rdzeniowego zaniku mięśni charakteryzująca się ciężkim i postępującym osłabieniem mięśni oraz hipotonią będącą wynikiem zwyrodnienia i utraty dolnego neuronu ruchowego w rdzeniu kręgowym i jądra w pniu mózgu. Tak jak w innych postaciach SMA, SMA1 jest przed wszystkim spowodowany homozygotycznymi delecjami w genie *SMN1* (5q12.2-q13.3) kodującym białko SMN (warunkujące przeżycie motoneuronów).

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. osoba. Oznacza to, że w którymś momencie życia SMA rozwinie się średnio u jednego na 6 000 noworodków. Częstość występowania tej wady genetycznej jest podobna w innych dużych krajach Europy, chociaż w niektórych regionach obserwuje się znacznie wyższe albo znacznie niższe występowanie SMA. Zasadniczo im mniej dana populacja miesza się z innymi, tym częściej mogą u jej członków wystąpić choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie. W niektórych krajach Bliskiego Wschodu nosicielem SMA jest jedna na 20 osób. W dużej części Europy odsetek nosicieli oscyluje wokół jednej na 35-45 osób. W USA natomiast nosicielem jest średnio jedna na 54 osoby, a SMA rozwinie się średnio u jednego na 11 000 noworodków. SMA to druga, po zwłóknieniu torbielowatym, najczęstsza śmiertelna choroba autosomalna recesywna, z częstością występowania w zakresie 1/6 000-10 000 żywych urodzeń (nosicielstwo: 1/40-1/60). Rokowanie jest najczęściej złe, a większość pacjentów umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia z powodu niewydolności oddechowej. Jednakże, w niektórych przypadkach objawy nie narastają lub nawet cofają się i pacjenci mogą żyć dłużej. W przypadku SMA1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 r.ż.

Z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi przekazanych w lipcu 2018 r. wynika, że obecnie w Polsce jest zarejestrowanych 238 pacjentów powyżej 18 roku życia z rdzeniowym zanikiem mięśni, w tym:

- SMA1 (choroba Werdniga-Hoffmanna) - 23 pacjentów;
- SMA2 - 50 pacjentów;
- SMA3 - 165 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

W świetle analizowanych materiałów, nie istnieje skuteczna alternatywna technologia medyczna rdzeniowego zaniku mięśni (Werdniga-Hoffmanna). Zalecane jest leczenie zgodne z tzw. standardem opieki, tj. leczenie objawowe (opieka wielospecjalistyczna: opieka neurologa dziecięcego, fizjoterapeuty, ortopedy, anesteziologa celem monitorowania wydolności oddechowej i ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomagania oddechu).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Spinraza podlegał ocenie Agencji w 2017 roku w ramach:

- ratunkowego dostępu do technologii lekových (opracowanie OT.422.15.2017) we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10: G.12.0),
- programu lekowego (AWA OT.4331.12.2017) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1).

Badania włączone do analiz klinicznych w ww. opracowaniu i analizie weryfikacyjnej nie obejmowały dorosłych pacjentów, tj. powyżej 18 roku życia lub obejmowały pacjentów z innym typem SMA:

- badanie ENDEAR: badanie RCT III fazy (nusinersen vs leczenie pozorowane), pacjenci z SMA typu I, mediana wieku przyjęcia 1 dawki leku – 164,5 dnia, maksymalny okres leczenia – 442 dni;
- badanie CHERISH (CS4): badanie RCT III fazy (nusinersen vs leczenie pozorowane), pacjenci z SMA typu II lub III, u których objawy ujawniły się >6 miesiąca życia, okres obserwacji: 15 mies.;
- badanie CS3A: badanie, otwarte fazy 2, pacjenci z SMA typu I, mediana wieku pacjenta w momencie przyjęcia 1. dawki nusinersenu – 162 dni, okres obserwacji – 45 mies.;
- badanie NURTURE (CS5): badanie otwarte, fazy 2, jednoramienne, pacjenci z SMA typu I lub II, okres obserwacji - 868 dni, średni wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki nusinersenu – 20,5 dni;
- badanie CS2: badanie otwarte, fazy 1/2, pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA typu II lub III, okres obserwacji - 253 dni;
- badanie CS12: badanie otwarte fazy 1, okres obserwacji - 2 lata, pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA typu II lub III;
- badanie Pechmann 2018: opisowe badanie jednoramienne, pacjenci z SMA typu I, okres obserwacji - ok.180 dni, średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii – 14,5 mies.;
- badanie Messina 2017: program rozszerzonego dostępu do leczenia nusinersenem, pacjenci z SMA typu 1, niemowlęta i dzieci (pierwszych 20 pacjentów w wieku <6 mies.);
- badanie Weaver 2017: badanie opisowe, okres obserwacji - maj 2017- wrzesień 2017, 4 pacjentów w wieku 13-17 lat z SMA typu II.

Na podstawie powyższych badań można ocenić skuteczność nusinersenu wyłącznie w populacji pediatrycznej.

Podsumowując, brak jest dowodów naukowych umożliwiających ocenę skuteczności nusinersenu we wnioskowanej populacji, tj. u pacjentów dorosłych.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Spinraza mogą wystąpić działania niepożądane związane z podaniem leku przez nakłucie lędźwiowe.

Wpływ na budżet płatnika

Przy założeniu, że liczebność pacjentów wyniesie 23, wydatki płatnika publicznego mogłyby wynosić [REDACTED] netto (dane kosztowe i czasu trwania wg wniosku).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27.06.2018 r., znak PLD.46434.2064.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 05.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Spinraza (nusinersen) roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 12 mg/5ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ponadto, w załączniku do ww. zlecenia zamieszczono informację, że opinia do przedmiotowego wniosku (art. 47e ust. 2 ustawy o świadczeniach) przygotowana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii jest negatywna.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się 4 postacie SMA:

1. typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna),
2. typ II (pośredni: choroba Dubowitz),
3. typ III (choroba Kugelberga i Welander),
4. typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny).

Rdzeniowy zanik mięśni typu 1 (SMA1) to ciężka niemowlęca postać rdzeniowego zaniku mięśni charakteryzująca się ciężkim i postępującym osłabieniem mięśni oraz hipotonią będącą wynikiem zwyrodnienia i utraty dolnego neuronu ruchowego w rdzeniu kręgowym i jądra w pniu mózgu.

Tak jak w innych postaciach SMA, SMA1 jest przed wszystkim spowodowany homozygotycznymi delecjami w genie *SMN1* (5q12.2-q13.3) kodującym białko SMN (warunkujące przeżycie motoneuronów). Pomimo, że istnieje pewna zmienność, ciężkość choroby jest odwrotnie proporcjonalna do liczby kopii genu *SMN2*, pacjenci z SMA1 mają małą liczbę kopii (1 lub 2) *SMN2*. U pacjentów z SMA1 zostały także zidentyfikowane delecje genu *NAIP* (5q13.1), które mogą odgrywać rolę w modyfikowaniu ciężkości choroby.

[Źródło: Opracowanie OT.422.15.2017, AWA OT.4331.12.2017]

Obraz kliniczny

Choroba objawia się przed 6 miesiącem życia (najczęściej przed 3 miesiącem). Ciężkie osłabienie mięśni (prawie zawsze symetryczne) najpierw dotyka mięśni dosiebnych kończyn a potem postępuje w kierunku dłoni i stóp. Płacz jest cichy. Często występuje słaby odruch ssania oraz trudności w połykaniu prowadzące do trudności w karmieniu. Odruchy głębokie są nieobecne. Często występuje niewydolność oddechowa. Mogą być obecne łagodne przykurcze (w stawie kolanowym oraz rzadziej, w łokciowym) i skolioza. Pacjenci nie są w stanie samodzielnie siedzieć i nigdy nie będą chodzić. Przeżycie na ogół nie przekracza 2 lat.

[Źródło: Opracowanie OT.422.15.2017]

Diagnostyka

Pierwszym etapem diagnozowania jest zwykle wywiad rodzinny oraz proste, niebolesne badanie neurologiczne, które pozwoli wykluczyć inne podobne schorzenia (np. dystrofie mięśniowe). W razie podejrzenia SMA lekarz neurolog kieruje pacjenta do poradni genetycznej w celu wykonania badania genetycznego. Badanie takie wykonuje się najczęściej z krwi żyłnej albo z wymazu z ust. Obecnie w diagnostyce SMA rzadko wykonuje się biopsję mięśnia – badanie niegdyś standardowe, polegające na chirurgicznym pobraniu niewielkiego wycinka mięśnia (najczęściej z uda) i jego analizie pod mikroskopem. Pierwsze objawy rdzeniowego zaniku mięśni u dorosłych mogą przypominać objawy innej choroby nerwowo-mięśniowej – stwardnienia zanikowego bocznego (ALS). Czasami schorzenia te są mylone na wczesnych etapach diagnozy.

[Źródło: AWA OT.4331.12.2017]

Leczenie

Opieka/leczenie chorych na SMA obejmuje, m.in:

- Opiekę paliatywną;
- Sztuczne dożywianie (gastrostomia, dieta przemysłowa);
- Fizjoterapię;
- Sprzęt i wyposażenie medyczne pomagające w siedzeniu, staniu i chodzeniu (lekkie ortezy, chodziki, pionizatory, elektryczne wózki inwalidzkie, specjalistyczne fotele);
- Stałą opiekę pulmonologiczną (rehabilitacja oddechowa, oczyszczanie dróg oddechowych, wspomaganie kaszlu, koniczne może być czasowe lub stałe wprowadzenie wspomaganie oddechu, najczęściej nieinwazyjnego, rzadziej tracheotomia, właściwe postępowanie w przypadku zakrzuszeń);

- Regularne monitorowanie wydolności oddechowej (pulsoksymetr, całonocne badanie stężenia tlenu i dwutlenku węgla we krwi, badania spirometryczne);
- Profilaktykę negatywnych skutków skrzywienia kręgosłupa – gorsety ortopedyczne, u starszych dzieci chirurgiczna korekcja skoliozy;
- Wzmacnianie odporności dziecka, unikanie kontaktów z osobami zainfekowanymi, szczepienia;
- Zapobieganie przykurczom mięśniowym (fizjoterapia, ortozy) i odwapnieniu kości (np. codzienne spędzanie czasu w pozycji stojącej);
- Dietę (częste posiłki o niskim indeksie glikemicznym) i suplementację (m.in. witamina D);
- Farmakoterapię (obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu SMA jest nusinersen).

[Źródło: AWA OT.4331.12.2017]

Epidemiologia

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. osoba. Oznacza to, że w którymś momencie życia SMA rozwinie się średnio u jednego na 6 000 noworodków. Częstość występowania tej wady genetycznej jest podobna w innych dużych krajach Europy, chociaż w niektórych regionach obserwuje się znacznie wyższe albo znacznie niższe występowanie SMA. Zasadniczo im mniej dana populacja miesza się z innymi, tym częściej mogą u jej członków wystąpić choroby dziedziczne autosomalnie recesywnie. W niektórych krajach Bliskiego Wschodu nosicielem SMA jest jedna na 20 osób. W dużej części Europy odsetek nosicieli oscyluje wokół jednej na 35-45 osób. W USA natomiast nosicielem jest średnio jedna na 54 osoby, a SMA rozwinie się średnio u jednego na 11 000 noworodków.

SMA to druga, po zwłóknieniu torbielowatym, najczęstsza śmiertelna choroba autosomalna recesywna, z częstością występowania w zakresie 1/6 000-10 000 żywych urodzeń (nosicielstwo: 1/40-1/60).

[Źródło: AWA OT.4331.12.2017]

Z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi przekazanych w lipcu 2018 r. wynika, że obecnie w Polsce jest zarejestrowanych 238 pacjentów powyżej 18 roku życia z rdzeniowym zanikiem mięśni, w tym:

- SMA1 (choroba Werdniga-Hoffmanna) - 23 pacjentów;
- SMA2 - 50 pacjentów;
- SMA3 - 165 pacjentów.

Rokowanie

Rokowanie jest najczęściej złe, a większość pacjentów umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia z powodu niewydolności oddechowej. Jednakże, w niektórych przypadkach objawy nie narastają lub nawet cofają się i pacjenci mogą żyć dłużej. W przypadku SMA1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 r.ż.

[Źródło: Opracowanie OT.422.15.2017, AWA OT.4331.12.2017]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN	Spinraza (nusinersen) roztwór do wstrzykiwań á 12 mg/5ml, EAN: 5713219500975
Kod ATC	M09AX07*
Substancja czynna	nusinersen
Wnioskowane wskazanie	Rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (G12.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Dawkowanie	Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie. Leczenie produktem leczniczym Spinraza należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące. <i>Czas trwania leczenia</i> Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności tego produktu leczniczego. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie, stosownie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie. <i>Opóźnienie lub pominięcie podania dawki</i> W razie opóźnienia lub pominięcia dawki wysycającej produkt leczniczy Spinraza należy podać możliwie jak najszybciej, zachowując odstęp co najmniej 14 dni pomiędzy dawkami oraz kontynuować dawkowanie z zaleconą częstością. W razie opóźnienia lub pominięcia dawki podtrzymującej, produkt leczniczy Spinraza należy podać możliwie jak najszybciej oraz kontynuować dawkowanie co 4 miesiące.
Droga podania	Dooponowo przez nakłucie łędźwiowe
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. antisense oligonucleotide), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 (ang. survival motor neuron 2) poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). Przez to wiązanie ASO wypiera czynniki splicingowe, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla SMN2, w związku z czym utworzone mRNA SMN2 może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości. SMA to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której ciężkość jest związana z mniejszą liczbą kopii genu kodującego SMN2 i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.

Źródło: ChPL Spinraza, zlecenie MZ

*WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M09AX07; data dostępu: 13.07.2018 r.)

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 30.05.2017 r. (EU/1/17/1188/001, Komisja Europejska) FDA: 23.12.2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Spinraza jest wskazany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q.
Status leku sierocego	TAK

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu <p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki otwartego rozszerzenia badania III fazy (SHINE, CS11) – Przesłanie wyników badania: sierpień 2023. <p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni przed wystąpieniem objawów, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki otwartego badania II fazy (NURTURE (SM201)) – Przesłanie wyników badania: kwiecień 2023.</p>
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Spinraza, zlecenie MZ, AWA OT.4331.12.2017

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia przekazania materiałów nie otrzymano opinii w przedmiotowym zakresie.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych dokonano przeszukiwania w bazach Pubmed, Embase (Ovid) i Cochrane Library. Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Spinraza (nusinersen) podlegał ocenie Agencji w 2017 roku (w ramach programu lekowego oraz ratunkowego dostępu do terapii lekowych), obejmującej przedmiotowe wskazanie, okres wyszukiwania ograniczono do ostatnich 2 lat, tj. 2017-2018. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych

Interwencja: Spinraza (nusinersen)

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dowolne klinicznie istotne

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

Inne: badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Spinraza podlegał ocenie Agencji w 2017 roku w ramach:

- ratunkowego dostępu do technologii lekowych (opracowanie OT.422.15.2017) we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10: G12.0),
- programu lekowego (AWA OT.4331.12.2017) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1).

Badania włączone do analiz klinicznych w ww. opracowaniu i analizie weryfikacyjnej nie obejmowały dorosłych pacjentów, tj. powyżej 18 roku życia lub obejmowały pacjentów z innym typem SMA:

- badanie ENDEAR: badanie RCT III fazy (nusinersen vs leczenie pozorowane), pacjenci z SMA typu I, mediana wieku przyjęcia 1 dawki leku – 164,5 dnia, maksymalny okres leczenia – 442 dni;
- badanie CHERISH (CS4): badanie RCT III fazy (nusinersen vs leczenie pozorowane), pacjenci z SMA typu II lub III, u których objawy ujawniły się >6 miesiąca życia, okres obserwacji: 15 mies.;
- badanie CS3A: badanie, otwarte fazy 2, pacjenci z SMA typu I, mediana wieku pacjenta w momencie przyjęcia 1. dawki nusinersenu – 162 dni, okres obserwacji – 45 mies.;
- badanie NURTURE (CS5): badanie otwarte, fazy 2, jednoramienne, pacjenci z SMA typu I lub II, okres obserwacji - 868 dni, średni wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki nusinersenu – 20,5 dni;
- badanie CS2: badanie otwarte, fazy 1/2, pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA typu II lub III, okres obserwacji - 253 dni;
- badanie CS12: badanie otwarte fazy 1, okres obserwacji - 2 lata, pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA typu II lub III;
- badanie Pechmann 2018: opisowe badanie jednoramienne, pacjenci z SMA typu I, okres obserwacji - ok.180 dni, średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii – 14,5 mies.;
- badanie Messina 2017: program rozszerzonego dostępu do leczenia nusinersenem, pacjenci z SMA typu 1, niemowlęta i dzieci (pierwszych 20 pacjentów w wieku < 6 mies.);
- badanie Weaver 2017: badanie opisowe, okres obserwacji - maj 2017- wrzesień 2017, 4 pacjentów w wieku 13-17 lat z SMA typu II.

Na podstawie powyższych badań można ocenić skuteczność nusinersenu wyłącznie w populacji pediatrycznej.

Podsumowując, brak jest dowodów naukowych umożliwiających ocenę skuteczności nusinersenu we wnioskowanej populacji, tj. u pacjentów dorosłych.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy

6.2.2. Ograniczenia

Nie dotyczy

6.3 Wyniki

Nie dotyczy

6.3.1. Badania pierwotne

Nie dotyczy

6.3.1.1. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Nie dotyczy

7. Bezpieczeństwo stosowania

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 3. Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie CS4 (u pacjentów, u których objawy SMA wystąpiły później) występujące z częstością przynajmniej o 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza w porównaniu do terapii pozorowanej.

Działania niepożądane występujące bardzo często		
Klasyfikacja MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Kategoria częstości dla produktu medycznego Spinraza, n=84
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty*	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców*	Bardzo częste

*Działania niepożądane uznane za związane z nakłuciem lędźwiowym. Wymienione zdarzenia można uznać za objawy zespołu popunkcyjnego.

Źródło: ChPL Spinraza

- ▼ Spinraza podlega dodatkowemu monitorowaniu.
- Data rejestracji: 30 maja 2017.
- Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: *nie dotyczy*
- Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: *nie dotyczy*

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Spinraza posiada rejestrację i jest wskazany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (4 dawki w dniach: 0, 14, 28, 63)	██████████	██████████

Koszt brutto wnioskowanej terapii (3 miesiące) wynosi ██████████

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zalecane jest leczenie zgodne z tzw. standardem opieki, tj. leczenie objawowe (opieka wielospecjalistyczna: opieka neurologa dziecięcego, fizjoterapeuty, ortopedy, anestezjologa celem monitorowania wydolności oddechowej i ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi wynika, że obecnie w Polsce jest zarejestrowanych 238 pacjentów powyżej 18 roku życia z rdzeniowym zanikiem mięśni, w tym:

- SMA1 (choroba Werdniga-Hoffmanna) - 23 pacjentów;
- SMA2 - 50 pacjentów;
- SMA3 - 165 pacjentów.

Przy założeniu, że liczebność pacjentów wyniesie 23, wydatki płatnika publicznego mogłyby wynosić [REDACTED] netto (dane kosztowe i czasu trwania wg wniosku).

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (PTND; <http://www.ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM; <http://www.ptchnm.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM; <http://pediatriametaboliczna.pl/polskie-towarzystwo-wrodzonych-wad-metabolizmu/>);
- World Federation of Neurology (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN; <https://www.ean.org/>);
- European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations (EAMDA; <http://www.eamda.eu/>);
- American Academy of Neurology (AAN; <https://www.aan.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD; <https://rarediseases.org/>);
- Muscular Dystrophy Association (MDA; <https://www.mda.org/>);
- SMAfoundation.org (<http://www.smafoundation.org/>);
- CureSMA.org (<http://www.curesma.org/>);
- SMAeurope.eu (<http://www.sma-europe.eu/>);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE; https://kce.fgov.be/language_selection);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG; <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Pubmed (www.pubmed.gov);
- Embase (www.ovid.com).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2018 r., a okres objęty wyszukiwaniem wynosił ostatnie 2 lata (tj. 2017-2018), gdyż produkt leczniczy Spinraza podlegał ocenie Agencji w 2017 r. Nie odnaleziono żadnych wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej (AWA OT.4331.12.2017) odnaleziono 8 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do SMA:

- American Thoracic Society (ATS 2016) - wytyczne dotyczące przewlekłej domowej inwazyjnej wentylacji u dzieci;
- Association for Molecular Pathology (AMP 2011) - wytyczne dotyczące badania przesiewowego populacji pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni;
- American College of Medical Genetics (ACMG 2011) - standardy techniczne i wytyczne dotyczące badania zaników mięśni rdzeniowych;
- American College of Medical Genetics (ACMG 2008) - wytyczne dotyczące badań przesiewowych na obecność rdzeniowego zaniku mięśni;
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2017) opinia komisji na temat badań przesiewowych nosicieli w kierunku zaburzeń genetycznych;
- National Institutes of Health (NIH 2010) – konsensus ekspertów w sprawie badania nosicieli w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni;
- British Thoracic Society (BTS 2012) - wytyczne dotyczące postępowania z układem oddechowym u dzieci z osłabieniem nerwowo-mięśniowym;
- French Ministry of Health (FMH 2012) – rekomendacje dotyczące diagnozy i postępowania w typowym rdzeniowym zaniku mięśni u dzieci.

W powyższych dokumentach nie odnaleziono informacji na temat farmakoterapii modyfikującej przebieg SMA dotyczących populacji zarówno dzieci jak i dorosłych.

Należy podkreślić, że Spinraza (nusinersen) to obecnie jedyny lek zarejestrowany w Europie w leczeniu SMA.

W świetle informacji z poprzednio odnalezionych wytycznych klinicznych można uznać, że brak jest obecnie technologii alternatywnych w stosunku do nusinersenu w leczeniu SMA1. Aktualnie leczenie SMA1 polega jedynie na leczeniu objawowym (opieka wielospecjalistyczna: opieka neurologa dziecięcego, fizjoterapeuty, ortopedy, anesteziologa celem monitorowania wydolności oddechowej i ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu).

12. Piśmiennictwo

Pozostałe publikacje	
AWA OT.4331.12.2017	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” Analiza weryfikacyjna OT.4331.12.2017
ChPL Spinraza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza
Opracowanie OT.422.15.2017	Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.15.2017, 15.12.2017 r.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2018 r.) – badania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#38	Search #27 and #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2017/01/01 to 2018/07/12; Humans; English	1
#37	Search #27 and #31 Schema: all Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2018/07/12; Humans; English	0
#36	Search #27 and #31 Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2018/07/12; Humans; English	0
#35	Search #27 and #31 Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2018/07/12; Humans; English	24
#34	Search #27 and #31 Filters: Humans; English	28
#33	Search #27 and #31 Filters: English	75
#32	Search #27 and #31	77
#31	Search #28 or #30	89
#30	Search "nusinersen" [Supplementary Concept]	25
#28	Search (nusinersen[Title/Abstract] OR spinraza[Title/Abstract])	84
#27	Search #1 or #4	21331
#4	Search "Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]	4368
#1	Search (("Spinal muscular atrophy"[Title/Abstract]) OR "Werdnig–Hoffmann disease"[Title/Abstract]) OR SMA[Title/Abstract]	19721

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2018 r.) – badania pierwotne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	Search #27 and #31 Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	24
#34	Search #27 and #31 Filters: Humans; English	28
#33	Search #27 and #31 Filters: English	75
#32	Search #27 and #31	77
#31	Search #28 or #30	89
#30	Search "nusinersen" [Supplementary Concept]	25
#28	Search (nusinersen[Title/Abstract] OR spinraza[Title/Abstract])	84
#27	Search #1 or #4	21331
#4	Search "Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]	4368
#1	Search (("Spinal muscular atrophy"[Title/Abstract]) OR "Werdnig–Hoffmann disease"[Title/Abstract]) OR SMA[Title/Abstract]	19721

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2018 r.) – badania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("Spinal muscular atrophy" or "Werdnig–Hoffmann disease" or SMA).ab,kw,ti.	29068
2	exp spinal muscular atrophy/	44264
3	1 or 2	68472
4	(nusinersen or spinraza).ab,kw,ti.	117
5	exp nusinersen/	180
6	4 or 5	194
7	3 and 6	171
8	limit 7 to (human and english language and (article or article in press))	33
9	limit 8 to (meta analysis or "systematic review")	0

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2018 r.) – badania pierwotne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("Spinal muscular atrophy" or "Werdnig–Hoffmann disease" or SMA).ab,kw,ti.	29068
2	exp spinal muscular atrophy/	44264
3	1 or 2	68472
4	(nusinersen or spinraza).ab,kw,ti.	117
5	exp nusinersen/	180
6	4 or 5	194
7	3 and 6	171
8	limit 7 to (human and english language and (article or article in press))	33
9	limit 8 to yr="2017 -Current"	25

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2018 r.) – badania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Spinal muscular atrophy" or "Werdnig–Hoffmann disease" or SMA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	497
2	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	71
3	#1 or #2	514
4	nusinersen or spinraza:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
5	#3 and #4 Publication Year from 2017 to 2018	13
6	#5 in Cochrane Reviews or Other Reviews	0

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2018 r.) – badania pierwotne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Spinal muscular atrophy" or "Werdnig–Hoffmann disease" or SMA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	497
2	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	71
3	#1 or #2	514
4	nusinersen or spinraza:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
5	#3 and #4 Publication Year from 2017 to 2018	13
6	#5 in Trials	13

13.2. Diagram selekcji badań

Diagram selekcji badań PRISMA – badania wtórne

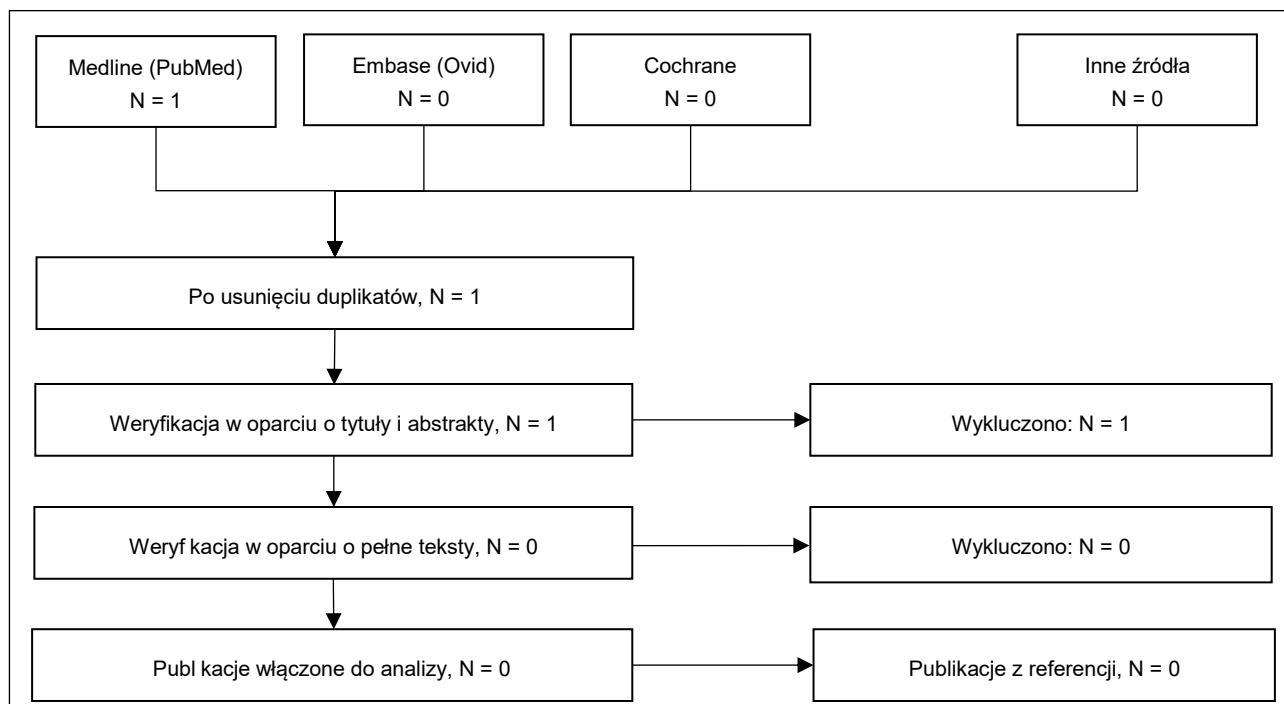
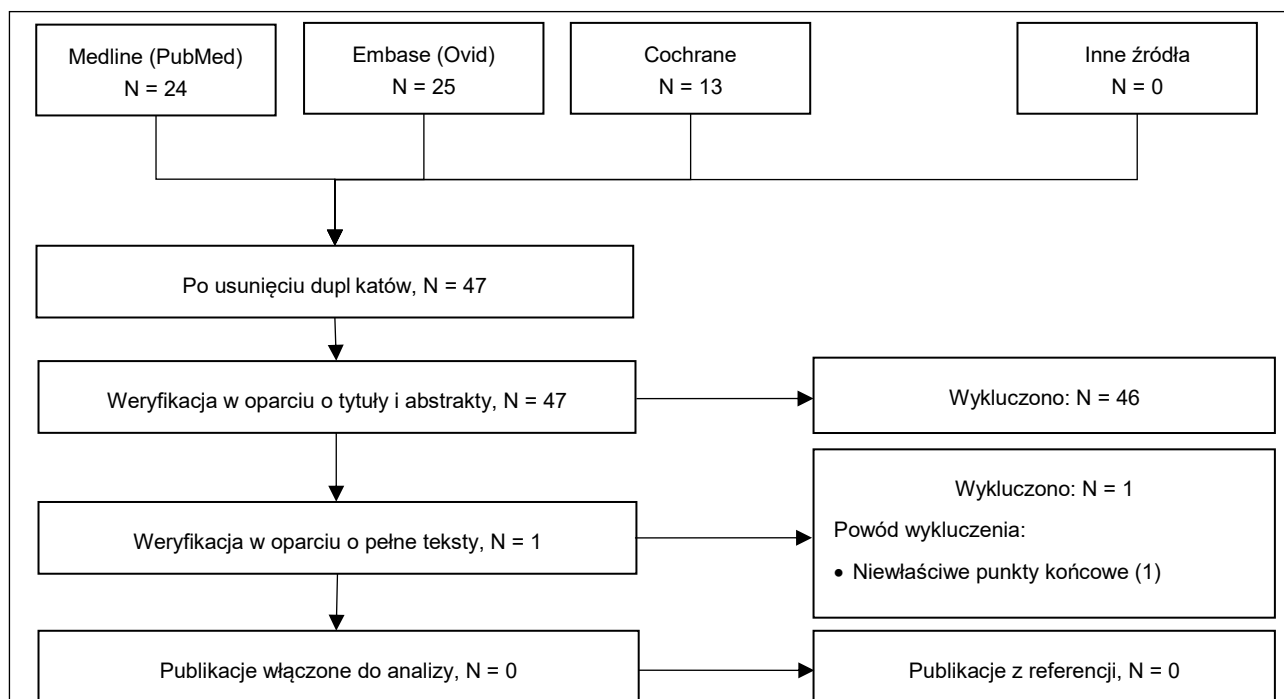


Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne



13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
1	Farrar MA et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Mar 16. pii: jnnp-2017-317412. doi: 10.1136/jnnp-2017-317412.	Nieprawidłowe punkty końcowe