



Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, lipiec 2017 (aktualizacja styczeń 2018)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <p>Analizę kliniczną opracowało</p> | <p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p> | | |
| <p>Autorzy analizy klinicznej</p> | <p>Imię i nazwisko (inicjały)</p> | <p>Stanowisko</p> | <p>Wkład pracy</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</p> | <p>Biogen Poland Sp. z o.o. ul. Salsy 2 02-823 Warszawa</p> | | |
| <p>Konflikt interesów</p> | <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> | | |

SPIS TREŚCI

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ..... | 5 |
| ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU | 8 |
| KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ | 9 |
| STRESZCZENIE | 11 |
| 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) | 23 |
| 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)..... | 23 |
| 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)..... | 23 |
| 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 24 |
| 2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH | 25 |
| 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO..... | 26 |
| 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA..... | 27 |
| 2.6. SELEKCJA INFORMACJI | 28 |
| 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH | 29 |
| 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ | 31 |
| 2.9. SYNTEZA DANYCH | 32 |
| 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO | 34 |
| 4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 35 |
| 4.1. WSTĘP | 35 |
| 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 35 |
| 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI..... | 39 |
| 5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU NIEMOWLĘCYM ≤6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU I) | 39 |
| 5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU NIEMOWLĘCYM ≤6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU I) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM | 42 |
| 5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU NIEMOWLĘCYM ≤6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU I) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM | 61 |
| 5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU PÓŹNIEJSZYM CZYLI >6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU II i III)..... | 71 |
| 5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU PÓŹNIEJSZYM >6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU II i III) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM | 73 |
| 5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU PÓŹNIEJSZYM >6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU II i III) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM | 88 |
| 5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI ZDIAGNOZOWANYM PRZED WYSTĄPIENIEM PIERWSZYCH OBJAWÓW CHOROBY..... | 97 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.3.1. | ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI ZDIAGNOZOWANYM PRZED WYSTĄPIENIEM PIERWSZYCH OBJAWÓW CHOROBY | 98 |
| 5.3.2. | ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI ZDIAGNOZOWANYM PRZED WYSTĄPIENIEM PIERWSZYCH OBJAWÓW CHOROBY | 106 |
| 6. | POZOSTAŁE BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI | 109 |
| 6.1. | WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI..... | 109 |
| 6.2. | PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI..... | 109 |
| 7. | DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU | 111 |
| 7.1. | DANE Z BADAŃ UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ ANALIZIE BEZPIECZEŃSTWA, CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH | 112 |
| 7.2. | PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU..... | 126 |
| 8. | OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE | 127 |
| 8.1. | WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH..... | 127 |
| 8.2. | PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 127 |
| 9. | DYSKUSJA..... | 128 |
| 10. | OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ | 139 |
| 11. | WNIOSKI KOŃCOWE | 142 |
| 12. | BIBLIOGRAFIA | 144 |
| 13. | SPIS TABEL, SCHEMATÓW | 149 |
| 14. | ANEKS | 155 |
| 14.1. | PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 155 |
| 14.1.1. | STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH..... | 155 |
| 14.1.2. | STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH..... | 158 |
| 14.1.3. | WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)..... | 159 |
| 14.1.4. | TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ..... | 163 |
| 14.2. | CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO | 164 |
| 14.3. | CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH..... | 165 |
| 14.4. | BADANIA NIEOPUBLIKOWANE | 190 |
| 14.5. | ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI | 196 |
| 14.6. | ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 204 |
| 14.7. | OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ <i>COCHRANE COLABORATION</i> - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH | 209 |
| 14.8. | OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS | 210 |
| 14.9. | OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE..... | 213 |
| 14.10. | OCENA METODOLOGII WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W OPARCIU O SKALĘ AMSTAR.... | 214 |
| 14.11. | OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ | 215 |
| 14.12. | TABELE POMOCNICZE | 219 |
| 14.13. | ANKIETY ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU” ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” | 224 |

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5q | Ramię długie chromosomu 5 |
| 5qSMA | Rdzeniowy zanik mięśni związany z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 |
| 6MWT | ang. <i>6 Minute Walk Test</i> ; Test 6-minutowego marszu |
| ADA | ang. <i>Anti-drug antibodies</i> ; Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi |
| ACEND | ang. <i>Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease</i> ; Kwestionariusz do oceny doświadczeń opiekuna osoby z chorobą nerwowo-mięśniową |
| AK | Analiza kliniczna |
| ALT | Aminotransferaza alaninowa |
| AST | Aminotransferaza asparaginianowa |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| ASO | Antysensowne oligonukleotydy |
| BiPAP | ang. <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i> ; Dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem |
| bd. | Brak danych |
| BSC | ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia podtrzymująca |
| CENTRAL | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a |
| CHOP-INTEND | ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> ; Skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CGI | ang. <i>Clinical Global Impression Change</i> ; Skala do ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta |
| CI | ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności |
| CMAP | ang. <i>Compound muscle action potential</i> ; złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu (złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia) |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych |
| EBM | ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków |
| EMBASE | ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych |
| EMTREE | ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych |
| EPAR | ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| HC | ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych |
| HFMS | ang. <i>Hammersmith Functional Motor Scale</i> ; Skala do oceny motorycznej dzieci Hammersmith |
| HFMSSE | ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> ; Rozszerzona skala do oceny motorycznej dzieci Hammersmith |
| HINE | ang. <i>Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination</i> ; |

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith |
| HR | ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny |
| HTA | ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych |
| INAHTA | ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych |
| IQWiG | niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ITT | ang. <i>Intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem |
| MD | ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich |
| MedDRA | ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej |
| MEDLINE | ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych |
| MESH | ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych |
| mITT | ang. <i>Modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem |
| MUNE | ang. <i>Motor unit number estimation</i> ; Liczba czynnych jednostek motorycznych w mięśniu |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych |
| NIHR | ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem |
| NNH | ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie |
| NNT | ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie |
| NOS | ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną |
| OB | Okres obserwacji |
| OR | ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans |
| OS | ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowity czas przeżycia |
| p | Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa) |
| PedsQL™ | ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia |
| PP | ang. <i>Per protocol analysis</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania |
| Peto OR | ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto |
| PICO | ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne |

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PICOS | ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie |
| Pozorowane leczenie | ang. <i>Sham procedure</i> ; Symulacja podania leku |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych |
| RB | ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna |
| RCT | ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją |
| RR | ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne |
| RR | ang. <i>Rate Ratio</i> ; Współczynnik częstości |
| RULM | ang. <i>Revised Upper Limb Module</i> ; Uaktualniona (zrewidowana) skala do oceny funkcji kończyn górnych |
| SBU | ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia |
| SD | ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe |
| SE | ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy |
| SMA | ang. <i>Spinal muscular atrophy</i> ; Rdzeniowy zanik mięśni |
| SMN1 | Kopia telomerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN) |
| SMN2 | Kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN) |
| SMUP | ang. <i>Single motor unit action potential</i> ; Potencjał czynnościowy pojedynczej jednostki ruchowej |
| Technologia wnioskowana | Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej) |
| ULM | ang. <i>Upper Limb Module</i> ; Skala do oceny funkcji kończyn górnych |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia |

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

| Pojęcie | Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [83] |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Porównanie | Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby. |
| Refundowana technologia opcjonalna | Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy. |
| Technologia opcjonalna | Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) stosowanego w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 14 badań, których celem była ocena efektywności klinicznej technologii wnioskowanej (nusinersenu) w populacji pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni (5qSMA): 2 badania randomizowane (ENDEAR i CHERISH) porównujące bezpośrednio nusinersen z pozorowanym leczeniem (fikcyjną procedurą podania leku; *sham procedure*), 7 badań o niższej wiarygodności (NURTURE, CS3A, CS2, CS12, Messina i wsp. 2017, Pechmann i wsp. 2018 oraz Weaver i wsp. 2017), 3 badania nieopublikowane, 2 badania (CS1 i CS10) uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa oraz 3 przeglądy systematyczne. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa omówiono również 6 dodatkowych opracowań wtórnych.
- III. W przypadku badań klinicznych ENDEAR i NURTURE, dawkowanie jak i schemat podawania nusinersenu były zgodne z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza®. W badaniach klinicznych CHERISH, CS3A, CS2, CS12 badana dawka nusinersenu była zgodna z zaleceniami w ChPL, natomiast występowały różnice w długości przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami leku. Mimo to, wymienione badania włączono do Analizy klinicznej, ponieważ zostały one uwzględnione w ChPL Spinraza®, a więc na ich podstawie Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wnioskuje o efektywności klinicznej nusinersenu oraz zarejestrowała lek we wszystkich postaciach SMA.
- IV. Randomizowane badania ENDEAR [1]-[11] i CHERISH [12]-[19] zostały zakończone wcześniej niż planowano, ze względu na pozytywne wyniki dotyczące skuteczności nusinersenu w odniesieniu do głównego punktu końcowego, uzyskane w momencie przeprowadzenia zaplanowanej w protokole częściowej analizy danych z tych badań.
- V. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania ENDEAR [1]-[11] w populacji pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia; SMA typu I) wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg w porównaniu do pozorowanego leczenia, wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie wyższą szansą** na uzyskanie poprawy w zakresie osiągania kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz z poprawą funkcji motorycznych. Ponadto w grupie pacjentów leczonych nusinersenem wykazano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** zmniejszenie ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji oraz zmniejszenie ryzyka zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy.
- W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wykazano, że w populacji pacjentów z SMA typu I stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu do pozorowanego leczenia, jest bezpieczne i dobrze tolerowane. W czasie terapii nusinersenem zaobserwowano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz mniejsze ryzyko przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, w porównaniu do pozorowanego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy.
- VI. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania CHERISH [12]-[19] w populacji pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym (> 6 miesiąca życia; SMA typu II, III) wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg w porównaniu do pozorowanego leczenia, wiąże się z **istotną statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie poprawą** funkcji motorycznych, poprawą w osiąganiu kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz poprawą sprawności kończyn górnych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu do pozorowanego leczenia jest bezpieczne i dobrze tolerowane w populacji pacjentów z SMA typu II i III. Stosowanie nusinersenu, względem leczenia pozorowanego wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, natomiast z **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem ryzyka wystąpienia** działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy.

VII. Analiza wyników jednoramiennego badania NURTURE [20]-[26], przeprowadzonego w populacji pacjentów z genetycznie potwierdzoną diagnozą SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów (typ presymptomatyczny; najprawdopodobniej u chorych rozwinie się SMA typu I lub II) wykazała, że żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stałej wentylacji w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni. Wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedni do wieku postęp w osiąganiu kamieni milowych rozwoju ruchowego. Niektórzy pacjenci uzyskali kamienie milowe rozwoju ruchowego nieosiągalne dla nieleczonych chorych z SMA typu I, a niektórzy zaczęli chodzić, co jest niemożliwe w przypadku nieleczonego SMA typu II. Analiza profilu bezpieczeństwa nusinersenu w badaniu NURTURE [20]-[26] wykazała, że lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów i bezpieczny. U większości chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem, jednakże żaden pacjent nie zmarł, nie doświadczył działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych jak również nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

VIII. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nusinersenu zarówno w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (SMA typu I) jak i w wieku późniejszym (SMA typu II/III), co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej.

IX. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają korzystną tolerancję nusinersenu przez pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni oraz dobry profil bezpieczeństwa analizowanego leku. Zdarzenia niepożądane odnotowywane w czasie terapii nusinersenem są zazwyczaj związane z przebiegiem SMA, wiekiem pacjentów bądź procedurą punkcji lędźwiowej.

X. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.

XI. Wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że nusinersen stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia; SMA typu I) lub w wieku późniejszym (> 6 miesiąca życia; SMA typu II/III), jak również z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby (typ presymptomatyczny). Leczenie nusinersenem odpowiada na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów: chorzy z SMA typu I jak i SMA II i III, stosujący nusinersen w zarejestrowanej dawce 12 mg osiągają częściej niż nieleczeni rówieśnicy kolejne kamienie milowe rozwoju ruchowego oraz uzyskują istotną klinicznie poprawę funkcji motorycznych. Istotną kwestię stanowi również korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu – lek jest dobrze tolerowalny przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane odnotowywane w czasie terapii są zazwyczaj typowe dla przebiegu SMA, wieku pacjentów bądź procedury punkcji lędźwiowej.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie: wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych, które zostały opublikowane na stronie internetowej AOTMiT w dniu 14 września 2016 roku i zostały przyjęte Zarządzeniem Prezesa Agencji nr. 40/2016 oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [83];
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: pakietu statystycznego StatsDirect®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1 badanie randomizowane dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy wystąpiły w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia; oceniono, że u pacjentów rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu I) w porównaniu z pozorowanym leczeniem – badanie ENDEAR (CS3B) [1]-[11];
- 1 badanie randomizowane dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy wystąpiły w wieku późniejszym (> 6 miesiąca życia; oceniono, że u pacjentów rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu II lub III) w porównaniu z pozorowanym leczeniem – badanie CHERISH (CS4) [12]-[19];
- 1 badanie o niższej wiarygodności, prospektywne, jednoramienne dotyczące zastosowania nusinersenu u pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni, przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby (typ presymptomatyczny; oceniono, że u pacjentów rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu I lub II) – badanie NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26];
- 1 badanie o niższej wiarygodności, prospektywne, dwuramienne dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy wystąpiły w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia; oceniono, że u pacjentów rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu I) – badanie CS3A [27]-[34];
- 2 prospektywne badania o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy wystąpiły w wieku późniejszym (> 6 miesiąca życia; oceniono, że u pacjentów rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu II lub III) – badanie czteroramienne CS2 [35]-[39] oraz badanie jednoramienne CS12 [40];
- 3 badanie opisowe, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu II – Weaver i wsp. 2017 [42] oraz rdzeniowym zanikiem mięśni typu I – Pechnamn i wsp. 2018 [43] oraz Messina i wsp. 2017 [44];

- 3 badania nieopublikowane [64], [65]-[66], [67]-[68];
- 8 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: badania o akronimie CS1 i CS10 (faza przedłużona badania CS1) [45]-[51], [63], opracowanie wtórne Mercuri i wsp. 2017 [52], Charakterystykę Produktu Leczniczego Spinraza® [53], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [55] oraz Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa [54], Ulotkę dla pacjentów [56]; Przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania nusinersenu [57] oraz Raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu [58];
- 3 przeglądy systematyczne, w których został uwzględniony nusinersen w terapii rdzeniowego zaniku mięśni: Zanetta i wsp. 2014 [59], Paton 2017 [60] i Corey 2016 [61];
- 1 opracowanie wtórne [62] oraz 1 publikację [41], w których opisano wyniki z badań CS2 i CS12.

Nie zidentyfikowano badań dedykowanych nusinersenowi, przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 (typ prenatalny) jak również z SMA typu IV (wieku dorosłego). W przypadku badań klinicznych ENDEAR i NURTURE, dawkowanie jak i schemat podawania nusinersenu były zgodne z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza® [53]. W badaniach klinicznych CHERISH, CS3A, CS2, CS12 badana dawka nusinersenu była zgodna z zaleceniami w ChPL, natomiast występowały różnice w długości przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami leku. Mimo to, wymienione badania włączono do Analizy klinicznej, ponieważ zostały one uwzględnione w ChPL Spinraza®, a więc na ich podstawie Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wnioskowała o efektywności klinicznej nusinersenu oraz zarejestrowała lek we wszystkich postaciach SMA.

Wyniki:

Nusinersen vs leczenie pozorowane – porównanie bezpośrednie w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku niemowlęcym (≤6 miesięcy życia; zgodne z SMA typu I)

W badaniu o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] wzięli udział pacjenci z genetycznie potwierdzonym SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym, ≤6 miesięcy życia (SMA typu I). Uczestników losowo przydzielono do dwóch grup. Grupę badaną stanowili pacjenci otrzymujący nusinersen w dawce 12 mg (N=80) podawany dokanałowo, a grupę kontrolną pacjenci poddani leczeniu pozorowanemu (N=41). W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci otrzymywali dawki badanego leku 1., 15., 29., 64., 183. i 302. dnia, a okres obserwacji wynosił 13 miesięcy. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla: populacji mITT (ang. *Modified Intention to Treat*) i/lub w populacji pacjentów uwzględnionych w końcowej analizie skuteczności (Efficacy Set). Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (Safety Set=mITT). Zastosowana w omawianym badaniu dawka nusinersenu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® [53]. Badanie ENDEAR [1]-[11] zakończono wcześniej niż zakładano, po uzyskaniu pozytywnych wyników analizy statystycznej w odniesieniu do głównego punktu końcowego przy analizie wstępnej [istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym w grupie otrzymującej nusinersen (41%) w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej leczeniu pozorowanemu (0%), $p < 0,0001$].

W zakresie skuteczności klinicznej analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się ≤6 miesięcy życia (SMA typu I) wiąże się w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2] **z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**

- wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 skali HINE (Efficacy Set: Peto OR=9,49 [95% CI 4,12; 21,83]);
- wyższą szansą na uzyskanie ≥ 2 punktowej poprawy w zakresie kopania wg sekcji 2 skali HINE (Efficacy Set: Peto OR=5,34 [95% CI 1,51; 18,90]); ≥ 1 punktowej poprawy w zakresie trzymania głowy (Efficacy Set: Peto OR=8,44 [95% CI 3,57; 19,93]), przekręcania się (Efficacy Set: RB=12,67 [95% CI 2,40; 72,85]), siedzenia (Efficacy Set: Peto OR=6,33 [95% CI 2,32; 17,24]), raczkowania (Efficacy Set: Peto OR=5,00 [95% CI 1,10; 22,79]) wg sekcji 2 skali HINE;
- wyższą szansą na uzyskanie pełnej kontroli trzymania głowy (Efficacy Set: Peto OR=5,74 [95% CI 1,88; 17,53]; mITT: Peto OR=7,17 [95% CI 1,57; 32,84]); pełnej kontroli w zakresie rozmyślnego chwywania (mITT: 5,5 [95% CI 1,22; 31,62]);

- większą średnią liczbą osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego (mITT: MD=6,28 [95% CI 3,05; 9,51]);
- mniejszym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji (mITT: RR=0,57 [95% CI 0,40; 0,81]; HR=0,53 [95% CI 0,32; 0,89]); mniejszym ryzykiem zgonu (mITT: RR=0,42 [95% CI 0,22; 0,78], HR=0,372 [95% CI 0,179; 0,775]); mniejszym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania SMA był krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów (mITT: RR=0,33 [0,16; 0,69]; HR=0,24 [95% CI 0,10; 0,57]);
- wyższym prawdopodobieństwem polepszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND (Efficacy Set: RB=26,36 [95% CI 5,12; 149,38]) oraz poprawy funkcji motorycznych o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND (Efficacy Set: RB=26,86 [95% CI 5,22; 152,21]);
- niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND (Efficacy Set: RR=0,06 [95% CI 0,02; 0,22]) oraz pogorszeniem funkcji motorycznych o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND (Efficacy Set: RR=0,14 [95% CI 0,06; 0,33]);
- zwiększeniem średniej poprawy funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND (mITT: MD=25,05 [95% CI 20,57; 29,53]);
- wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie amplitudy CMAP (Efficacy Set: RR=6,59 [95% CI 1,93; 24,48]);
- zwiększeniem prawdopodobieństwa wzrostu lub utrzymania wartości ≥ 1 mV średniej amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) dla nerwu strzałkowego (mITT: MD=0,95 [95% CI 0,69; 1,21]) oraz łokciowego (mITT: MD=0,54 [95% CI 0,39; 0,69]);
- niższym przyrostem długości ciała (mITT: MD=-4,995 [95% CI -8,96; -1,03]);

natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

- szansy na uzyskanie ≥ 1 punktowej poprawy w zakresie stania oraz chodzenia wg sekcji 2 skali HINE (Efficacy Set);
- szansy na uzyskanie pełnej kontroli w zakresie siedzenia, kopania, przekręcania się, raczkowania, stania, chodzenia wg sekcji 2 skali HINE (mITT);
- ryzyka konieczności stosowania stałej wentylacji (mITT), ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania SMA był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów (mITT);
- rocznego wskaźnika ciężkich zdarzeń oddechowych, rocznego wskaźnika hospitalizacji (Efficacy Set, mITT) oraz średniego czasu wyrażonego w %, przez jaki pacjenci wymagali wspomaganego oddychania (Efficacy Set, mITT);
- zmiany obwodu ramienia, klatki piersiowej, głowy, zmiany stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej, masy ciała względem wartości początkowych (mITT).

W zakresie profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I) w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy wiąże się [1], [2] **z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**

- niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Safety Set=mITT: RR=0,80 [95% CI 0,69; 0,93]) jak i niższym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (Safety Set=mITT: RR=0,42 [95% CI: 0,22; 0,78]) oraz zgonu (Safety Set=mITT: RR=0,42 [95% CI 0,22; 0,78]) czy zgonu z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (Safety Set=mITT: RR=0,30 [95% CI 0,13; 0,69]);
- niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych (Safety Set=mITT: RR=0,26 [95% CI 0,07; 0,89]); tetencji wydzieliny oskrzelowej (Safety Set=mITT: RR=0,10 [95% CI 0,02; 0,64]);
- niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (Safety Set=mITT: RR=0,30 [95% CI 0,13; 0,69]); niewydolności oddechowej (Safety Set=mITT: RR=0,26 [95% CI 0,09; 0,76]);
- wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych w ciągu 72 godzin od podania nusinersenu (Safety Set=mITT: RR=2,56 [95% CI 1,01; 6,89]);

natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

- ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia: gorączki, zaparcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, wymiotów, ostrej niewydolności oddechowej, choroby refluksowej przełyku, obniżenia saturacji tlenem, kaszlu, zaburzeń połykania, zapalenia nosogardzieli, ząbkowania, infekcji dróg oddechowych, moczowych, zapalenia oskrzeli, obrzmienia górnych dróg oddechowych, wirusowego zapalenia oskrzeli czy grypy (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkich trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, zapalenia płuc, ciężkiej niewydolności oddechowej, zachyłstowego zapalenia płuc, infekcji rinowirusem, wirusowego zapalenia płuc, infekcji dróg oddechowych, zatrzymania krążenia i oddychania, zatrzymania oddychania, infekcji wirusowych (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń/działania niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia: zaburzeń sercowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia w okresie 72 godzin od podania nusinersenu następujących zdarzeń niepożądanych: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań poproceduralnych, zaburzeń w parametrach badań laboratoryjnych, zaburzeń sercowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń psychicznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ze strony oczu, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu immunologicznego (Safety Set=mITT);
- ryzyka zgonu z powodu schorzeń serca, ogólnych schorzeń i stanów w miejscu podania, schorzeń układu nerwowego (Safety Set=mITT).

Nusinersen vs leczenie pozorowane – porównanie bezpośrednie w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku późniejszym (>6 miesiąca życia; zgodne z SMA typu II, III)

W badaniu o akronimie CHERISH (CS4) [12]-[19] wzięli udział pacjenci w wieku 2-12 lat w momencie włączenia do badania, z genetycznie potwierdzonym SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym, >6 miesiąca życia (SMA typu II, III). Uczestników losowo przydzielono do dwóch grup; grupę badaną stanowili pacjenci otrzymujący nusinersen w dawce 12 mg (N=84) w podaniu dokanałowym, a grupę kontrolną pacjenci poddani pozorowanemu leczeniu (N=42). W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci otrzymywali dawki badanego leku 1., 29., 85. i 274. dnia, a okres obserwacji wynosił 15 miesięcy. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla: populacji mITT (ang. *Modified Intention to Treat*) i/lub w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (Interim Efficacy Set) oraz w populacji chorych uwzględnionych w końcowej analizie wyników skuteczności (Efficacy Set). Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (Safety Set=mITT). Zastosowana w omawianym badaniu dawka nusinersenu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® [53]. Badanie CHERISH zostało zakończone wcześniej niż planowano, ze względu na pozytywne wyniki skuteczności nusinersenu zaobserwowane w momencie przeprowadzenia częściowej analizy danych z badania dla głównego punktu końcowego.

W zakresie skuteczności klinicznej **końcowa** analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesiąca życia (SMA typu II, III) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy wiąże się z [13], [16] **z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**

- lepszą oceną funkcji motorycznych w skali HFMSE (mITT: MD=4,9 [95% CI 3,7; 6,1]);
- większą szansą na uzyskanie poprawy funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE (mITT: RR=2,18 [95% CI 1,33; 3,84]);
- wyższą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg WHO, w przeliczeniu na pacjenta (Efficacy Set: MD=0,4 [95% CI 0,2; 0,7]);

- lepszą oceną sprawności kończyn górnych w skali RULM (mITT: MD=3,7 [95% CI: 2,5; 5,2]);

natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:

- proporcji pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg WHO (Efficacy Set);
- odsetku pacjentów chodzących ze wsparciem oraz stojących samodzielnie (Efficacy Set).

W zakresie skuteczności klinicznej **częściowa** analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesięcy życia (SMA typu II, III) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy wiąże się z [12] **z istotnie statystycznie ($p<0,05$):**

- lepszą oceną funkcji motorycznych w skali HFMSE (mITT: MD=5,9 [95% CI 3,85; 7,95]); poprawą funkcji motorycznych w skali HFMSE w populacji pacjentów <6 roku życia w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (mITT: MD=6,1 [95% CI 3,36; 8,84]) jak i ≥ 6 roku życia (mITT: MD=13,5 [95% CI 12,51; 14,49]); poprawą funkcji motorycznych w skali HFMSE w populacji pacjentów, u których czas trwania SMA w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu wynosił <25 miesięcy (mITT: MD=9,8 [95% CI 5,80; 13,80]) jak i ≥ 44 miesięcy (mITT: MD=10,2 [95% CI 8,4; 12,36]);
- niższą szansą utraty ≥ 1 kamienia milowego rozwoju ruchowego wg skali WHO (Interim Efficacy Set: Peto OR=0,05 [95% CI 0,01; 0,41]);
- większą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg skali WHO w przeliczeniu na pacjenta (Interim Efficacy Set: MD=0,3 [95% CI 0,09; 0,51]);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania jakiegokolwiek poprawy (mITT: RB=3,04 [95% CI 1,58; 6,87]) czy braku pogorszenia (mITT: RB=1,28 [95% CI 1,02; 185]) stanu zdrowia pacjenta w skali CGI w ocenie opiekuna;

natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:

- zmiany średniej oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE w populacji pacjentów, u których czas trwania SMA w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu wynosił ≥ 25 miesięcy i <44 miesiące (mITT);
- szansy na uzyskanie nowego kamienia milowego rozwoju ruchowego wg skali WHO (mITT);
- szansy na uzyskanie możliwości samodzielnego siedzenia czy chodzenia ze wspomaganie (Interim Efficacy Set);
- prawdopodobieństwa uzyskania znacznej poprawy, jakiegokolwiek poprawy czy braku pogorszenia stanu zdrowia pacjenta w skali CGI w ocenie lekarza badającego jak również znacznej poprawy stanu zdrowia w ocenie opiekuna (mITT).

W zakresie profilu bezpieczeństwa **końcowa** analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesięcy życia (SMA typu II, III) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy wiąże się [13], [16] **z istotnie statystycznie ($p<0,05$):**

- wyższym ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działania niepożądanych (Safety Set=mITT: RR=3,00 [95% CI 1,20; 7,80]); bólu pleców (Safety Set=mITT: Peto OR=5,96 [95% CI 2,22; 16,05]); wymiotów (RR=2,40 [95% CI 1,05; 5,82]); bólu głowy (RR=4,00 [95% CI 1,41; 12,12]); wyższym ryzykiem wystąpienia w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej bólu pleców (Safety Set=mITT: Peto OR=5,77 [95% CI 2,06; 16,17]), bólu głowy (RR=11,00 [95% CI 2,05; 63,58]), wymiotów (Safety Set=mITT RR=6,00 [95% CI 1,08; 35,57]);
- niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc (Safety Set=mITT: RR=0,17 [95% CI 0,04; 0,69]), grypy (Peto OR=0,05 [95% CI 0,00; 0,93]); kamieni kałowych (fekaloma) (Peto OR=0,05 [95% CI 0,00; 0,93]), odwodnienia (Peto OR=0,05 [95% CI 0,00; 0,93]);

natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:

- ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych czy ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu czy zapalenia nosogardzieli (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej krwawienia z nosa (Safety Set=mITT).

W zakresie profilu bezpieczeństwa **częściowa** analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesiąca życia (SMA typu II, III) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy wiąże się [12] z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)**:

- wyższym ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działania niepożądanych (Safety Set=mITT: RR=4,17 [95% CI 4,18; 12,60]): bólu pleców (Safety Set=mITT: Peto OR=5,96 [95% CI 2,22; 16,05]); wymiotów (RR=2,63 [95% CI 1,04; 7,05]); bólu głowy (RR=3,83 [95% CI 1,35; 11,64]); wyższym ryzykiem wystąpienia w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej bólu pleców (Safety Set=mITT: Peto OR=5,77 [95% CI 2,06; 16,17]) czy bólu głowy (RR=11,00 [95% CI 2,05; 63,58]);
- niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc (Safety Set=mITT: RR=0,20 [95% CI 0,05; 0,86]), grypy (Peto OR=0,05 [95% CI 0,00; 0,93]); odwodnienia (Peto OR=0,05 [95% CI 0,00; 0,93]);

natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

- ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych; poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych czy ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, kaszlu, gorączki, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonu, krwawienia z nosa czy zgonu (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia ciężkich trudności w oddychaniu (Safety Set=mITT);
- ryzyka wystąpienia w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej wymiotów czy krwawienia z nosa (Safety Set=mITT).

Nusinersen w populacji pacjentów, u których SMA zdiagnozowano przed wystąpieniem pierwszych objawów (typ presymptomatyczny; największe prawdopodobieństwo rozwinięcia się SMA typu I lub II)

W jednoramiennym, prospektywnym badaniu o akronimie NURTURE [20]-[26] wzięli udział pacjenci w wieku ≤ 6 tygodni, z genetycznie potwierdzonym SMA, zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Na podstawie liczby kopii genu *SMN2* oceniono, że u uczestników rozwinię się najprawdopodobniej SMA typu I lub II. W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników, do badania NURTURE [20]-[26] zrekrutowano 20 na 25 planowanych pacjentów. W czasie uczestnictwa w badaniu chorzy otrzymywali dawki badanego leku 1., 15., 29., 64. dnia a następnie co 4 miesiące: 183., 302., 421., 659. i 778. dnia. Planowany okres obserwacji w badaniu wynosił ok. 2,5 roku. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla: populacji mITT dla głównego punktu końcowego (ang. *Modified Intention to Treat*) natomiast dla pozostałych punktów końcowych w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (Efficacy Set). Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja mITT). Dodatkowo, wyniki pacjentów leczonych nusinersenem zestawiono z wynikami ich starszego, nielezonego rodzeństwa z SMA. Zastosowana w omawianym badaniu dawka nusinersenu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® [53].

W zakresie skuteczności klinicznej analiza wykazała, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji presymptomatycznych pacjentów z SMA (zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby) spowodowało, że [12]:

- żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stałej wentylacji w czasie uczestnictwa w badaniu (mITT);
- u wszystkich chorych nastąpiła poprawa w większości kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE w 183, 302, 365 i 421 dniu obserwacji;
- nastąpił wzrost średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego w skali HINE, względem wartości początkowych o 18,2 w 421 dniu obserwacji;
- 88%, 91% i 100% pacjentów osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii kontroli trzymania głowy odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji;
- 81%, 82% i 78% osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii siedzenia, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji;

- 72% (13/18) chorych uzyskało maksymalny wynik w skali HINE w zakresie kontroli trzymania głowy, 72% (13/18) w zakresie kopania, 67% (12/18) w siedzeniu, 17% (3/18) w staniu a 11% (2/18) w samodzielnym chodzeniu w momencie ostatniej odnotowanej wizyty;
- średnia poprawa funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND wynosiła 4,2 punktu w 421 dniu obserwacji;
- 89% (16/18) pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, a 39% (7/18) pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik; obniżenie łącznego wyniku w skali CHOP-INTEND o >4 punkty na ostatniej odnotowanej wizycie, względem wartości początkowych zaobserwowano jedynie u 5,5% (1/18) pacjentów;
- średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynosiła 5, u chorych otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, w 421 dniu obserwacji;
- 100% pacjentów siedziało bez wsparcia, 20% pacjentów raczkowało, 60% pacjentów stało ze wsparciem, 20% pacjentów chodziło ze wsparciem, 80% pacjentów stało samodzielnie, natomiast żaden nie chodził samodzielnie w 421 dniu obserwacji;
- u 4 pacjentów w czasie obserwacji stwierdzono objawy świadczące o SMA;
- średni wzrost amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego wnosił 1,84 mV, natomiast dla nerwu strzałkowego 0,5 mV w 365 dniu obserwacji, względem wartości początkowych.

Na 16 przeanalizowanych par obejmujących pacjenta leczonego nusinersenem i starsze nieleczone rodzeństwo, chorzy otrzymujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, które były nieosiągalne dla ich nieleczonych braci/siostr z SMA. Nie odnotowano przypadku, w którym starsze rodzeństwo niepoddane terapii osiągnęło kamień milowy rozwoju ruchowego, którego nie uzyskałby pacjent leczony nusinersenem.

W analizie profilu bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni (mITT) spowodowało, że [12]:

- u 80% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 55% poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane, u 10% poważne zdarzenia niepożądane, u 15% zdarzenia niepożądane mogące mieć związek ze stosowanym leczeniem, u 25% zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z punkcją lędźwiową, u 30% ciężkie zdarzenia niepożądane,
- u żadnego z pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane ani ciężkie działania niepożądane;
- żaden pacjent nie zmarł jak i żaden chory nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- 65% pacjentów doświadczyło infekcji/zakażeń pasożytniczych, 45% zaburzeń związanych ze skórą i tkanką podskórną, 40% zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 30% ogólnych zaburzeń w miejscu podania leku, u 30% wystąpiły schorzenia układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia a 20% zaburzeń metabolizmu i odżywiania;
- u 40% chorych odnotowano infekcje górnych dróg oddechowych, u 25% gorączkę, u 20% zapalenie nosogardzieli, u 15% zapalenie ucha środkowego, u 15% - kaszel, grypę, obrzęk błony śluzowej nosa czy biegunkę.

Tabela 1. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w oparciu o wyniki badań o najwyższej wiarygodności.

| Porównanie | Punkt końcowy | Wynik [95% CI] | Wartość p |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Populacja pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku niemowlęcym (≤6 miesięcy życia; najprawdopodobniej SMA typu I) – Badanie ENDEAR [1]-[11] | | | |
| Skuteczność | | | |
| Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego | % różnica=50,68% [31,81%; 66,48%]^ Peto OR=9,49 [4,12; 21,83]* | <0,0001^a <0,05 |
| | Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji | HR=0,53 [0,3156; 0,8902]^ RR=0,57 [0,40; 0,81]* | 0,0046^ <0,05* |
| | Odsetek pacjentów, którzy zmarli | HR=0,240 [0,1002; | 0,0003^ |

| Porównanie | Punkt końcowy | Wynik [95% CI] | Wartość p |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | lub wymagali stałej wentylacji, u których czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu był krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów | 0,5753 [^] RR=0,33 [0,16; 0,69]* | <0,05 |
| | Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji, u których czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów | HR=0,844 [0,4270; 1,6698] [^] RR=0,80 [0,47; 1,42]* | 0,3953 ^b [^] >0,05 |
| | Odsetek pacjentów, którzy zmarli | HR=0,372 [0,179; 0,775][^] RR=0,42 [0,22; 0,78]* | 0,0041[^] <0,05* |
| | Odsetek pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji | HR=0,66 [0,322; 1,368] [^] RR=0,71 [0,39; 1,31]* | 0,1329 [^] >0,05* |
| | Odsetek pacjentów, z polepszeniem funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty skali CHOP-INTEND | % różnica=68,53% [51,27%; 81,99%][^] RB=26,36 [5,12; 149,38]* | <0,0001[^] <0,05* |
| | Odsetek pacjentów, z pozytywną odpowiedzią w zakresie amplitudy CMAP | % różnica=30,21% [10,35%; 48,09%] RR=6,59 [1,93; 24,48]* | 0,0004[^] <0,05* |
| Bezpieczeństwo | | | |
| Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Zdarzenia niepożądane ogółem | RR=0,99 [0,91; 1,10]* | >0,05* |
| | Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | RR=0,92 [0,82; 1,06]* | >0,05* |
| | Poważne zdarzenia niepożądane | RR=0,70 [0,54; 0,90]* | <0,05* |
| | Działania niepożądane /potencjalne działania niepożądane | RR=0,77 [0,31; 1,97]* | >0,05* |
| | Działania niepożądane | brak | - |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane | RR=0,80 [0,69; 0,93]* | <0,05* |
| | Ciężkie działania niepożądane | brak | - |
| | Odsetek pacjentów którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | RR=0,42 [0,22; 0,78]* | <0,05* |
| Populacja pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku późniejszym (>6 miesiąca życia; najprawdopodobniej SMA typu II/III) = badanie CHERISH [12]-[19] | | | |
| Skuteczność – końcowa analiza wyników | | | |
| Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE | MD=4,9 [3,1; 6,7][^] MD=4,9 [3,7; 6,1]* | 0000001[^] <0,05* |
| | Odsetek pacjentów z poprawą funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE | OR=5,59 [2,1; 14,9][^] RR=2,18 [1,33; 3,84]* | 0,0006[^] <0,05* |
| | Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego | MD=13,8 [-6,6; 34,2] [^] | 0,0811 [^] |
| | Zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta | MD=0,4 [0,2; 0,7][^] | 0,0001[^] |
| | Średnia zmiana wyniku testu RULM | MD=3,7 [2,5; 5,2][^] | 0,0000001[^] |
| | Odsetek pacjentów stojących samodzielnie | MD=-1,4 [-21,8; 19,3] [^] | p>0,9999 [^] |
| | Odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie | MD=15 [-19,1; 22,0] [^] | p>0,9999 [^] |
| Skuteczność – częściowa analiza wyników | | | |

| Porównanie | Punkt końcowy | Wynik [95% CI] | Wartość p |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE | MD=5,9 [3,7; 8,1]^ MD=5,9 [3,85; 7,95]* | 0,000002^ <0,05* |
| | Odsetek pacjentów z poprawą funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE | % różnica=36,8%^ | - |
| | Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego | % różnica=6,6%^ RB=1,63 [0,43; 6,72]* | >0,05* |
| | Zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta | MD=0,3^ MD=0,3 [0,09; 0,51]* | <0,05* |
| | Średnia zmiana wyniku testu RULM | MD=3,4^ | - |
| | Odsetek pacjentów stojących samodzielnie | Peto OR=0,06 [0,001; 3,53]* | >0,05* |
| | Odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie | Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]* | >0,05* |
| Bezpieczeństwo - końcowa analiza wyników | | | |
| Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Zdarzenia niepożądane ogółem | RR=0,93 [0,86; 1,04]* | >0,05* |
| | Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | RR=0,84 [0,60; 1,24] | >0,05 |
| | Poważne zdarzenia niepożądane | RR=0,67 [0,18; 2,59]* | >0,05* |
| | Potencjalne działania niepożądane/działania niepożądane | RR=3,00 [1,20; 7,80]* | <0,05* |
| | Działania niepożądane | Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]* | >0,05* |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane | RR=0,58 [0,30; 1,15]* | >0,05* |
| | Ciężkie działania niepożądane | brak | - |
| | Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych | brak | - |
| Bezpieczeństwo – częściowa analiza wyników | | | |
| Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Zdarzenia niepożądane ogółem | RR=0,93 [0,86; 1,04]* | >0,05* |
| | Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | RR=0,88 [0,59; 1,34]* | >0,05* |
| | Poważne zdarzenia niepożądane | RR=0,67 [0,18; 2,59]* | >0,05* |
| | Potencjalne działania niepożądane/działania niepożądane | RR=4,17 [4,18; 12,60]* | <0,05* |
| | Działania niepożądane | Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]* | >0,05* |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane | RR=0,55 [0,27; 1,13]* | >0,05* |
| | Ciężkie działania niepożądane | brak | - |
| | Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych | brak | - |
| Populacja pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby (najprawdopodobniej SMA typu I/II) – badanie NURTURE [20]-[26] | | | |
| Skuteczność | | | |
| Nusinersen 12 mg | Odsetek pacjentów którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji | 0% | - |
| | Odsetek pacjentów którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie | 100% | - |

| Porównanie | Punkt końcowy | Wynik [95% CI] | Wartość p |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| | kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE | | |
| | Zmiana średniego wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND [punkty] | 4,2 (SD 8,93) | - |
| | Średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO | 5 (SD 2,2) | - |
| | Pacjenci, u których wystąpiły objawy wskazujące na SMA wg. kryteriów WHO | 4 (44%) | - |
| Bezpieczeństwo | | | |
| Nusinersen 12 mg | Zdarzenia niepożądane ogółem | 16 (80%) | - |
| | Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | 11 (55%) | - |
| | Poważne zdarzenia niepożądane | 2 (10%) | - |
| | Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek ze stosowanym leczeniem | 3 (15%) | - |
| | Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z punkcją lędźwiową | 5 (25%) | - |
| | Działania niepożądane | 0 (0%) | - |
| | Działania niepożądane związane z punkcją lędźwiową | 5 (25%) | - |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane | 6 (30%) | - |
| | Ciężkie działania niepożądane | 0 (0%) | - |
| | Zgon | 0 (0%) | - |
| | Przerwanie/zakończenie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych | 0 (0%) | - |

RR- (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; RR – (ang. *risk ratio*) ryzyko względne; HR-hazard względny; MD-średnia różnica; OR – iloraz szans; 95% CI- przedział ufności; Peto OR – OR liczony metodą Peto; ^Wartości obliczone w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów niniejszej analizy.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [27]-[34], [35]-[39], [40] wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nusinersenu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (SMA typu I) jak i wieku późniejszym (SMA typu II i III).

W przytoczonym badaniu o akronimie CS3A [27]-[34], przeprowadzonym w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia, SMA typu I) wykazano, że stosowanie nusinersenu wiąże się z poprawą w zakresie osiągania kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego według sekcji 2 w skali HINE u 84% pacjentów oraz z poprawą funkcji motorycznych ocenianą w skali CHOP-INTEND o średnio 11,5 punktu, w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników. Poprawa funkcji motorycznych o ≥ 2 punkty w co najmniej jednej kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego wystąpiła u 13 pacjentów (65%). Odnotowano również wzrost amplitudy CMAP o 1,56 mV dla nerwu strzałkowego i 0,62 mV dla nerwu łokciowego względem wartości początkowych. W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania, mediana wieku zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji nie została osiągnięta z uwagi na to, że większość pacjentów żyła i nie wymagała stosowania ciągłej wentylacji. Procedura podania dokanałowego, w której podawany był nusinersen nie budziła zastrzeżeń co do bezpieczeństwa. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu doświadczyli zdarzeń niepożądanych, w większości o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. U 80% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, które w ocenie lekarzy badających nie były związane z przyjmowaniem nusinersenu, ale wynikały ze specyfiki jednostki chorobowej, jaką jest SMA.

W dwóch zidentyfikowanych badaniach CS2 [35]-[39] i CS12 [40] oceniano stosowanie nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w późniejszym wieku (SMA typu II i III). Analiza objęła 28 pacjentów, którzy otrzymali swoją pierwszą dawkę produktu leczniczego w badaniu CS2, a następnie zostali przeniesieni do badania CS12; łączny czas leczenia wyniósł 3 lata. Średnia poprawa wyniku dla funkcji motorycznych w skali HFMSE w stosunku do wartości początkowej wyniosła 9,1, a średni wynik całkowity po 1050 dniach leczenia wyniósł 33,1 punktu u pacjentów z SMA typu II; nie zaobserwowano fazy plateau. Pacjenci z SMA typu III wykazywali średnią poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE w stosunku do wartości początkowej wynoszącą 1,2 punkta, przy średnim wyniku całkowitym wynoszącym 52,6 po upływie 1050 dni.

Test 6MWT (testu 6-minutowego marszu) przeprowadzano wyłącznie w przypadku pacjentów chodzących. U tych pacjentów po upływie 1050 dni zaobserwowano średnią poprawę przebytego dystansu wynoszącą 86,5 metra względem wartości początkowych, przy średnim końcowym dystansie 6MWT wynoszącym 333,6 metra. Dwóch chodzących pacjentów (SMA typu III) niezdolnych wcześniej do samodzielnego funkcjonowania i jeden pacjent niechodzący (SMA typu II) uzyskało zdolność do samodzielnego chodzenia [53]. Wszyscy pacjenci z badania CS2 z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg (N=9) doświadczyli zdarzeń niepożądanych, o łagodnym (55,5% pacjentów) lub umiarkowanym stopniu nasilenia (44,5%), spośród których żadne nie było związane z przyjmowanym lekiem jak również nie prowadziło do przerwania terapii. U 1 (11%) pacjenta odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane (zespół popunkcyjny) [35]-[39], [62], [41].

Wyniki badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej Weaver i wsp. 2017 [42] (SMA typu II), Pechman i wsp. 2018 [43] oraz Messina i wsp. 2017 [44] (SMA typu I) wskazują, że punkcje lędźwiowe z dooponowym podaniem nusinersenu mogą być wykonywane bez ciężkich komplikacji u dzieci z SMA typu I i II. Punkcje lędźwiowe są stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów, niezależnie od grupy wiekowej, a standardowe procedury medyczne oraz uważny monitoring pacjentów przed i po zabiegu gwarantują jego bezpieczny przebieg [42], [43], [44]. Poodponowe podanie nusinersenu jest możliwe do przeprowadzenia przy zastosowaniu odpowiednich technik obrazowania (nawigacji za pomocą tomografii komputerowej wiązki stożkowej) nawet w przypadku pacjentów po chirurgicznej operacji deformacji kręgosłupa. Jedynie w badaniu Messina i wsp. 2017 [44] u jednego pacjenta odnotowano poważną bradykardię prowadzącą do przerwania leczenia, która mogła mieć związek z leczeniem nusinersenem.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: wyniki badań o akronimie CS1 i CS10 [45]-[51], opracowanie Mercuri i wsp. 2017 [52], a także Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza® [53], Ulotka dla pacjentów [56], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [55], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa [54], Przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania leku [57] oraz Raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu [58] wskazują na dobry profil bezpieczeństwa badanego leku. Obserwowane zdarzenia niepożądane: ból głowy, wymioty oraz ból pleców były związane z podaniem nusinersenu poprzez punkcję lędźwiową i większość z nich odnotowano w ciągu 72 godzin po zabiegu [57], [45], [46], [55], [54]. W czasie stosowania produktu leczniczego Spinraza® zalecany jest monitoring pacjentów pod kątem zaburzeń krzepnięcia krwi, neurotoksyczności, hepatotoksyczności [56], [58]. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 20% pacjentów przyjmujących Spinrazę®, z częstością o minimum 5% wyższą w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej zaliczono infekcje dolnych, górnych dróg oddechowych oraz zaparcia [56]. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących u pacjentów otrzymujących nusinersen niezwiązanych z podawanym lekiem należały: trudności w oddychaniu, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa, niedodma, zachłystowe zapalenie płuc, infekcje rinowirusem, wirusowe zapalenie płuc, zatrzymanie krążenia i oddychania. Zgony jak i ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie terapii nusinersenem były związane z komplikacjami wynikającymi z przebiegu SMA [57], [55], [54], [52].

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Podawanie nusinersenu drogą dokanałową (punkcja lędźwiowa) jest dobrze tolerowane przez pacjentów z SMA.

Wnioski z analizy klinicznej:

Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że nusinersen jest przełomem terapeutycznym w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, niezależnie od wieku, w którym ujawniła się choroba. Randomizowane badania kliniczne ENDEAR i CHERISH, dedykowane nusinersenowi, zostały zakończone wcześniej niż pierwotnie zakładano, ze względu na pozytywne wyniki analizy skuteczności uzyskane w momencie przeprowadzenia częściowej analizy dla głównych punktów końcowych założonych w tych badaniach. Pomimo przedwczesnego zakończenia badań randomizowanych, należy podkreślić ich relatywnie wysoką jakość metodologiczną w kontekście rzadkiej jednostki chorobowej, jaką jest SMA. Stosowanie nusinersenu w populacji pacjentów, u których SMA ujawniło się w wieku niemowlęcym, ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I), w istotny sposób poprawia możliwość uzyskania kolejnych etapów rozwoju ruchowego, które są nieosiągalne w przypadku nieleczonych chorych, a także zmniejsza ryzyko zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji. W populacji pacjentów, u których SMA ujawniło się w późniejszym wieku (>6 miesiąca życia; SMA typu II, III) większy odsetek chorych leczonych nusinersenem uzyskał istotną poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE, poprawę funkcji kończyn górnych w skali RULM, jak również jakąkolwiek poprawę lub brak pogorszenia stanu zdrowia w ocenie opiekuna w skali CGI, a żaden chory nie utracił wcześniej osiągniętego kamienia milowego rozwoju ruchowego w porównaniu z grupą kontrolną. Wszyscy presymptomatyczni pacjenci z SMA (zdiagnozowanym przed wystąpieniem objawów) z badania NURTURE (liczba kopii SMN2 wskazująca na najwyższą szansę na rozwinięcie się SMA typu I lub II) otrzymujący nusinersen, w trakcie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania żyli i nie wymagali stosowania stałej wentylacji, jak również uzyskiwali kamienie milowe rozwoju ruchowego nieosiągalne dla nieleczonych rówieśników. Nusinersen charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane notowane w czasie terapii mają zazwyczaj łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i są związane z przebiegiem SMA, z wiekiem pacjentów bądź z samą procedurą punkcji lędźwiowej. Podsumowując, terapia nusinersenem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, która odpowiada niezaspokojonym potrzebom pediatrycznych pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu (produktu leczniczego Spinraza®) stosowanego w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” które zostały opublikowane na stronie internetowej AOTMiT w dniu 14 września 2016 roku i zostały przyjęte Zarządzeniem Prezesa Agencji nr. 40/2016 [81], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [82] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [83].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S));
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [81] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.Ś., A.M-M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*[®];
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA);*
- *European Medicines Agency (EMA);*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 16.06.-19.07.2017 roku (aktualizacja przeszukania 15.01.2018 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.Ś., A.M-M.). W strategii wyszukiwania

wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*[®];
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16.06.-19.07.2017 roku (aktualizacja przeszukania 15.01.2018 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację (ang. *population*): zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza[®]) stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q);
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie nusinersenu (produktu leczniczego Spinraza[®]), podawanego zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Spinraza[®] [53];
- (C) komparator (ang. *comparison*) - stanowi placebo (dodane do najlepszej terapii podtrzymującej, ang. *Best supportive care*, BSC);

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona czasem do zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji (ciągłego wspomaganie oddychania); czasem całkowitego przeżycia; zmianą funkcji motorycznych ocenianą w rozszerzonej skali HFMSE; zmianą funkcji motorycznych kończyn górnych ocenianą w skali ULM lub zrewidowanej skali ULM [RULM]; czasem do wystąpienia klinicznych objawów SMA - w przypadku pacjentów, u których choroba została zdiagnozowana przed wystąpieniem pierwszych objawów; odsetkiem pacjentów nie wymagających stałej wentylacji; zmianą funkcji motorycznych ocenianą w skali CHOP-INTEND; oceną neurologiczną niemowląt w skali HINE (w tym ocena osiągnięcia poszczególnych kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w tej skali); oceną osiągnięcia kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (ang. *developmental milestones*) w skali WHO; rocznym wskaźnikiem hospitalizacji; rocznym wskaźnikiem poważnych zdarzeń oddechowych; czasem przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania; oceną sprawności kończyn dolnych w teście 6MWT; jakością życia chorych; oceną stanu zdrowia pacjenta w skali CGI; CMAP – złożonym potencjałem czynnościowym rejestrowanym z mięśnia; MUNE – liczbą czynnych jednostek motorycznych w mięśniu; parametrami związanymi ze wzrostem); oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych; działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpieniem reakcji związanych z nakłuciem lędźwiowym);
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni,
- badania, w których nusinersen stosowanym był w dawce zgodnej z ChPL;
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań/zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest

szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań/zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań/zdarzeń niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

W ramach analizy bezpieczeństwa, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [86] uwzględniono podział na zdarzenia niepożądane i działania niepożądane. Jako zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) klasyfikowano każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem.

Natomiast za działanie niepożądane (ang. *adverse drug reaction*) przyjmowano każde zdarzenie natury medycznej, występujące po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki; w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele

pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.Ś., A.M-M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;

- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [81].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT opublikowanymi we wrześniu 2016 [86]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [87].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [81]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we

wrzeźniu 2016 roku, w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [88].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku, w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [89], [90]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [91].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.12.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (K.Ś. i J.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania;
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
- charakterystykę interwencji;
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
- okres obserwacji;
- podejście do testowanej hipotezy – badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba

osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [84].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności [95% CI]. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Analizę wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej przeprowadzono dwoma metodami: w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (mITT, ang. *Modified Intention to Treat*) czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i/lub w grupach pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności (Efficacy Set), definiowanej jako subpopulacja pacjentów mITT. Szczegółowe definicje populacji Efficacy Set przedstawiono w opisach poszczególnych badań.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie rdzeniowego zaniku mięśni), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [85].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®) stanowią pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na długim ramieniu chromosomu 5 (5q),

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi dooponowe podanie nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Spinraza® [53];

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi placebo (dodane do najlepszej terapii podtrzymującej; BSC);

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - czas do zgonu lub konieczności zastosowania ciągłego wspomaganie oddychania;
 - czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*; OS);
 - zmiana funkcji motorycznych oceniana w rozszerzonej skali HFMS (HFMSE);
 - zmiana funkcji motorycznych kończyn górnych oceniana w skali ULM lub zrewidowanej skali ULM [RULM];
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy SMA, w przypadku pacjentów, u których choroba została zdiagnozowana prenatalnie;
 - odsetek pacjentów nie wymagających ciągłego wspomaganie oddychania;
 - zmiana funkcji motorycznych oceniana w skali CHOP-INTEND;
 - ocena neurologiczna niemowląt w skali HINE (w tym ocena osiągnięcia poszczególnych kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w tej skali);
 - ocena osiągnięcia kolejnych etapów rozwoju ruchowego (ang. *developmental milestones*) „kamieni milowych” w skali WHO;
 - roczny wskaźnik hospitalizacji;
 - roczny wskaźnik poważnych zdarzeń oddechowych;
 - czas, przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania;

- ocena sprawności kończyn dolnych w teście 6MWT;
- jakość życia chorych (ang. *quality of life*; QoL);
- ocena stanu zdrowia pacjenta w skali CGI,
- dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej interwencji wnioskowanej będą:
 - CMAP - złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. *Compound muscle action potential*);
 - MUNE - liczba czynnych jednostek motorycznych w mięśniu (ang. *Motor unit number estimation*);
 - ocena parametrów związanych ze wzrostem.
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych;
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienie reakcji związanych z podaniem dooponowym.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej opcji terapeutycznej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (K.Ś., A.M-M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo

opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (nusinersenu) w leczeniu chorych na rdzeniowy zanik mięśni.

| Populacja | Porównanie | Rodzaj porównania | Wspólny komparator | Referencja |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Randomizowane badania kliniczne | | | | |
| Pacjenci z SMA, którego objawy pojawiły się w wieku niemowlęcym ≤6 miesiąca życia (SMA typu I) | Nusinersen 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) vs leczenie pozorowane | Bezpośrednie | - | Badanie o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] |
| Pacjenci z SMA, którego objawy pojawiły się w wieku późniejszym >6 miesiąca życia (SMA typu II lub III) | Nusinersen 12 mg vs leczenie pozorowane | Bezpośrednie | - | Badanie o akronimie CHERISH (CS4) [12]-[19] |
| Populacja | Rodzaj badania/ publikacji | Analizowana interwencja | Referencja | |
| Badania o niższej wiarygodności | | | | |
| Pacjenci z genetycznie potwierdzonym SMA przed wystąpieniem pierwszych objawów (na podstawie kopii genu SMN2 z największym prawdopodobieństwem wystąpienia SMA typu I lub II) | Badanie prospektywne, jednoramienne | Nusinersen 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) | Badanie o akronimie NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26] | |
| Pacjenci z SMA, którego objawy pojawiły się w wieku niemowlęcym ≤6 miesiąca życia (SMA typu I) | Badanie prospektywne, dwuramienne | Nusinersen 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) oraz nusinersen 6-12 mg | Badanie o akronimie CS3A [27]-[34] | |
| Pacjenci z SMA, którego objawy pojawiły się w wieku późniejszym (SMA typu II lub III) | Badanie prospektywne, czteroramienne | Nusinersen 3, 6, 9 i 12 mg ^a | Badanie o akronimie CS2 [35]-[39], [41] | |
| Pacjenci z SMA, którego objawy pojawiły się w wieku późniejszym (SMA typu II lub III) | Badanie prospektywne, jednoramienne (kontynuacja badania o akronimie CS2 i CS10) | Nusinersen 12 mg | Badanie o akronimie CS12 [40], [41] | |
| Pacjenci z SMA typu I | Badanie prospektywne, jednoramienne, opisowe | Nusinersen 12 mg | Pechmann i wsp. 2018 [43] | |
| Pacjenci z SMA typu I | Badanie prospektywne, jednoramienne, opisowe | Brak danych | Messina i wsp. 2017 [44] | |
| Pacjenci z SMA typu II | Badanie retrospektywne, jednoramienne, opisowe | Nusinersen 12 mg | Weaver i wsp. 2017 [42] | |
| Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) | | | | |
| Pacjenci z SMA | Badania nieopublikowane | Nusinersen | Program rozszerzonego dostępu EAP [64]; badanie o akronimie EMBRACE (SM202) [65]-[66]; badanie o akronimie SHINE (CS11) [67]-[68] | |
| Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa | | | | |
| Pacjenci z SMA którego objawy pojawiły się w wieku późniejszym (SMA typu II i III) | Badanie czteroramienne | Nusinersen 1, 3, 6 i 9 mg | Badanie o akronimie CS1 i CS10 (faza przedłużona badania CS1) [45]-[51] | |
| Pacjenci z SMA (różne typy: I, II, | Opracowanie wtórne, zintegrowana | Nusinersen | Mercuri i wsp. 2017 | |

| | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III, presymptomatyczny) | analiza wyników bezpieczeństwa z badań dedykowanych nusinersenowi | | [52] |
| Pacjenci z SMA | EMA | Nusinersen | ChPL [53], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [55], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa [54] |
| | FDA | | Ulotka dla pacjentów [56]; przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania nusinersenu [57]; raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu [58] |
| | Raporty <i>Health Canada</i> | | Brak |
| | URPL | | Brak |
| | Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> | | Brak |
| | PSUR | | Brak |
| Opracowania (badania) wtórne | | | |
| Pacjenci z SMA | Przeglądy systematyczne | Nusinersen w terapii SMA | Zanetta i wsp. 2014 [59]; Paton 2017 [60]; Corey 2016 [61] |
| Dodatkowe opracowania wtórne | | | |
| Pacjenci z SMA | Przegląd medyczny | Nusinersen w terapii SMA | Przegląd medyczny [62], w którym przedstawiono szczegółowe wyniki badań CS2 [35]-[39] i CS12 [40] |
| Pacjenci z SMA | Prezentacja | Metodyka badań Cs1 i CS10 | Prezentacja [62], w której przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metodyki badań CS1 i CS10 włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa |

a) W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dane dla dawki zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Spinraza® [53].

Tabela 3. Zestawienie schematów podawania nusinersenu w badaniach wykorzystanych w ramach analizy klinicznej oraz badaniach uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

| Badanie | Stosowane dawki nusinersenu | Dni, w których podawano nusinersen |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| Randomizowane badania kliniczne | | |
| Badanie o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] | 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) | Wielokrotne dawki: 1, 15, 29, 64, 183 i 302 dzień |
| Badanie o akronimie CHERISH (CS4) [12]-[19] | 12 mg | Wielokrotne dawki: 1, 29, 84, 274 dzień |
| Badania o niższej wiarygodności | | |

| Badanie | | Stosowane dawki nusinersenu | Dni, w których podawano nusinersen |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badanie o akronimie NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26] | | 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) | Wielokrotne dawki: 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778 dzień |
| Badanie o akronimie CS3A [27]-[34] | | Grupa I: 6-12 mg Grupa II: 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) | Wielokrotne dawki Grupa I: 6 mg 1, 15 i 85 dnia, następnie 12 mg 253 dnia; kolejne dawki co 4 miesiące Grupa II: 12 mg 1, 15, 85, 253 dzień, kolejne dawki co 4 miesiące |
| Badanie o akronimie CS2 [35]-[39] | | 3, 6, 9 lub 12 mg | Wielokrotne dawki: 1, 29 i 85 dnia |
| Badanie o akronimie CS12 [40] | | 12 mg | Wielokrotne dawki: 1, 169, 351, 533 dnia |
| Pechmann i wsp. 2018 [43] | | 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) | Wielokrotne dawki: 1, 15, 30, 60 i 180 dnia |
| Messina i wsp. 2017 [44] | | Brak danych | Prawdopodobnie zarejestrowana dawka nusinersenu |
| Weaver i wsp. 2017 [42] | | 12 mg | Wielokrotne dawki: 1, 15, 30, 60 dnia, kolejne dawki co 4 miesiące |
| Badania uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa | | | |
| Badanie o akronimie CS1 | [45]- [51], [62] | 1, 3, 6 lub 9 mg | Pojedyncza dawka |
| Badanie o akronimie CS10 | | 9 mg | Pojedyncza dawka |

a) W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dane dla dawki zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Spinraza® [53].

W badaniach ENDEAR [1]-[11], NURTURE [20]-[26] oraz Pechmann i wsp. 2018 [43] i Weaver i wsp. 2017 [42] zarówno stosowana dawka nusinersenu (12 mg) jak i schemat podawania leku (odstępów pomiędzy poszczególnymi dawkami) odpowiadały zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® [53]. W przypadku badań klinicznych CHERISH [12]-[19], CS3A [27]-[34], CS2 [35]-[39] i CS12 [40] badana dawka nusinersenu była zgodna z zaleceniami w ChPL, natomiast interwały pomiędzy podawanymi dawkami leku były dłuższe niż zalecane. Mimo to, wymienione badania włączono do Analizy klinicznej, ponieważ zostały one uwzględnione w ChPL Spinraza®, co oznacza, że na ich podstawie Europejska Agencja ds. Leków (EMA) dopuściła ocenianą interwencję do obrotu we wszystkich typach SMA, a dłuższe odstępy pomiędzy dawkami nusinersenu nie stanowiły istotnej przeszkody w pozytywnym wnioskowaniu o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie leku. Należy również zaznaczyć, że na chwilę obecną badania CHERISH [12]-[19], CS2 [35]-[39] i CS12 [40] są jedynymi dostępnymi dowodami na skuteczność nusinersenu w populacji pełnoobjawowych pacjentów z SMA typu II i III.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań dotyczących oceny efektywności klinicznej nusinersenu, stosowanego u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni: 2 badania randomizowane: ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19] oraz 7 badań o niższej wiarygodności: NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26], CS3A [27]-[34], CS2 [35]-[39], [41] oraz jego fazę przedłużoną – badanie CS12 [40], [41], a także badanie opisowe Weaver i wsp. 2017 [42], Pechmann i wsp. 2018 [43] i Messina i wsp. 2017 [44].

Z uwagi na to, że przebieg i kliniczny obraz rdzeniowego zaniku mięśni zależy od wieku, w jakim ujawniła się choroba, odnalezione badania kliniczne przedstawiono w podziale ze względu na czas wystąpienia u pacjentów pierwszych symptomów SMA:

- w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I) – badania ENDEAR (CS3B) [1]-[11], CS3A [27]-[34], Pechmann i wsp. 2018 [43] i Messina i wsp. 2017 [44];
- w wieku późniejszym > 6 miesiąca życia (SMA typu II lub III) – badania CHERISH (CS4) [12]-[19], CS2 [35]-[39], [41] oraz jego faza przedłużona – CS12 [40], [41], a także Weaver i wsp. 2017 [42];
- genetycznie potwierdzoną diagnozą SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów (typ presymptomatyczny; oceniono, że u pacjentów na podstawie liczby kopii genu SMN2 najprawdopodobniej rozwinie się SMA typu I lub II) – badanie NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26].

Nie zidentyfikowano badań dedykowanych nusinersenowi, przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 i typu IV.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU NIEMOWLĘCYM ≤ 6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU I)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 4 badania oceniające efektywność kliniczną nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia: randomizowane badanie kliniczne ENDEAR (CS3B) [1]-[11], nierandomizowane badanie kliniczne CS3A [27]-[34] oraz opisowe badania prospektywne Pechmann i wsp. 2018 [43] i Messina i wsp. 2017 [44]. Wyniki badania ENDEAR (CS3B) [1]-[11], którego celem była ocena efektywności klinicznej nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem, przedstawiono w zasadniczej części analizy. Najważniejsze wyniki i wnioski z badania CS3A [27]-[34], którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej w zależności od schematu dawkowania oraz badań Pechmann i wsp. 2018 [43] i Messina i wsp. 2017 [44],

oceniających bezpieczeństwo procedury podawania nusinersenu zaprezentowano w aneksie do niniejszej analizy (Rozdz. 14.5).

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego, badania klinicznego 3 fazy o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji nusinersenu w populacji niemowląt w wieku ≤7 miesięcy, z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się ≤6 miesiąca życia (≤180 dnia); 122 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do dwóch grup: badanej (N=81; ale opiekun odmówił udziału jednego z pacjentów w badaniu) i kontrolnej (N=41). Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wiek ujawnienia się pierwszych objawów SMA: ≤12 tygodnia życia oraz >12 tygodnia życia. W grupie badanej pacjenci (ostatecznie N=80) otrzymali nusinersen w dawce 12 mg podawany dooponowo (dokanałowo), natomiast w grupie kontrolnej pacjenci (N=41) poddani zostali leczeniu pozorowanemu (symulacja podania leku, ang. *sham procedure*). Nusinersen w dawce 12 mg aplikowano dnia 1, 15, 29 i 64, a następnie dawki podtrzymujące co 4 miesiące (183 i 302 dnia). Mediana wieku, w którym wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne SMA wynosiła 6,5 tygodnia w grupie chorych przyjmujących nusinersen, natomiast 8 tygodni w grupie kontrolnej. 99% pacjentów miało 2 kopie genu *SMN2*, a tym samym istniało najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia u nich SMA typu I. Mediana wieku, w którym pacjenci otrzymali pierwszą dawkę badanego leku, wyniosła 164,5 dnia dla chorych poddawanych leczeniu oraz 205 dni dla pacjentów z grupy otrzymującej leczenie pozorowane. Przebieg choroby na początku leczenia był podobny w grupie pacjentów leczonych nusinersenem oraz w grupie kontrolnej, z wyjątkiem faktu, że u pacjentów leczonych nusinersenem odsetek pacjentów z oddechami paradoksalnymi (89% vs 66%), zapaleniem płuc lub objawami ze strony układu oddechowego (35% vs 22%), trudnościami w przelicyaniu lub karmieniem (51% vs 29%) oraz koniecznością stosowania wspomaganego oddychania (26% vs 15%) był wyższy niż w grupie otrzymującej leczenie pozorowane. Po zakończeniu leczenia i ocenie w 394 dniu obserwacji, uczestnicy badania o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] mieli możliwość kontynuacji terapii nusinersenem w otwartym badaniu o akronimie SHINE (CS11) [67]-[68]. W momencie przeprowadzenia końcowej analizy wyników badania ENDEAR [1]-[11] średni czas trwania udziału pacjentów w badaniu (leczenia) wyniósł średnio 251,8 dni (6-442 dni); średnia w grupie badanej wynosiła 265,0 dni; w grupie kontrolnej 226,2 dnia.

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania ENDEAR [1]-[11] oraz charakterystykę populacji docelowej zamieszczono w aneksie, w rozdziale 14.3, natomiast punkty końcowe oceniane w badaniu wraz z ich definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ENDEAR [1]-[11].

| Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie ENDEAR |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skuteczność kliniczna |
| Główny punkt końcowy badania |
| Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, |

| Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie ENDEAR |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>w skali do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. <i>Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination, HINE</i>), definiowane jako: ≥ 2-punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub ≥ 1-punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu</p> <p>ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. *W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥ 2-punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥ 1-punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych.</p> <p>Pacjentów, którzy zmarli lub wycofali się z badania klasyfikowano jako chorych z brakiem odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego i uwzględniano w całkowitej liczbie chorych, w odniesieniu do której obliczano odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi.</p> |
| Główny punkt końcowy badania |
| <p>Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji (definiowanej jako wentylacja przez ≥ 16 godz./dobę, kontynuowana nieprzerwanie przez >21 dni, bez ostrego, odwracalnego zdarzenia lub tracheotomii).</p> |
| <p>Odsetek pacjentów, z polepszeniem funkcji motorycznych ocenianych w skali do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowanej przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CHOP-INTEND</i>), definiowanym jako wzrost łącznego wyniku oceny o ≥ 4 punkty względem wartości początkowych.</p> |
| Odsetek pacjentów, którzy zmarli. |
| Odsetek pacjentów wymagających stałej wentylacji. |
| Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji w zależności od czasu trwania choroby. |
| <p>Odsetek pacjentów z poprawą wyników złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (ang. <i>compound muscle action potential; CMAP</i>), definiowaną jako wzrost lub utrzymanie amplitudy mięśnia strzałkowego na poziomie 1 mV (względem wartości początkowych).</p> |
| Ocena parametrów związanych ze wzrostem. |
| Immunogenność. |
| Bezpieczeństwo |
| Zdarzenia/działania niepożądane. |
| Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane. |
| Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. |

Badanie ENDEAR [1]-[11] zostało zakończone wcześniej, niż pierwotnie zakładano, z uwagi na względy etyczne uwarunkowane pozytywnymi wynikami częściowej analizy skuteczności przeprowadzonej 15 czerwca 2016 roku, w odniesieniu do głównego punktu końcowego – odsetka pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (HINE) [1].

Badanie ENDEAR zakończono 21 listopada 2016 roku. Spośród 121 pacjentów, którzy otrzymali zaplanowaną terapię 89 (74%) ukończyło udział w badaniu, w tym 81% pacjentów w grupie badanej a 59% w grupie kontrolnej. Spośród 80 chorych z grupy otrzymującej nusinersen, 26 (32,5%) pacjentów ukończyło planowo udział w badaniu, 39 (48,75%) pacjentów ukończyło udział w badaniu z uwagi na jego wcześniejsze zakończenie natomiast 15 (18,75%) pacjentów zostało wycofanych z udziału w badaniu. Z kolei w grupie kontrolnej 11 (26,83%) pacjentów ukończyło planowo udział w badaniu, 13 (31,71%) pacjentów ukończyło udział w badaniu z uwagi na jego wcześniejsze zakończenie, natomiast 17 (41,46%) pacjentów zostało wycofanych z udziału w badaniu [1].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU NIEMOWLĘCYM ≤6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU I) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM

Dane z zakresu skuteczności klinicznej dla nusinersenu przedstawiono przede wszystkim w oparciu o dane z Raportu z Badania Klinicznego ENDEAR, dostarczonego przez Zamawiającego [1] oraz publikację pełnotekstową Finkel i wsp. 2017 [2] z uzupełnieniem o dane z materiałów konferencyjnych [3]-[9] oraz danych z rejestrów badań klinicznych [10], [11]. Analizę wyników skuteczności badanego leku u pacjentów z SMA typu I, przeprowadzono:

- w zmodyfikowanych grupach chorych wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Modified Intent to treat*; mITT), obejmujących wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (N=80)/leczenie pozorowane (N=41) (populacja mITT); średni czas leczenia w grupie badanej: 265 dni, w grupie kontrolnej: 226,2 dni;
- w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (ang. *Interim Efficacy Set*), zdefiniowanej jako subpopulacja pacjentów mITT, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 183 dnia obserwacji. Populacja *Interim Efficacy Set* obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli wizytę w 183, 302 lub 394 dniu obserwacji i dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił co najmniej 190 dni (183 dni+7 dni). Pacjentów, którzy zmarli lub zostali utraceni z badania włączano do analizy, pod warunkiem, że okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił co najmniej 176 dni (183 dni-7 dni). W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników skuteczności, 15 czerwca 2016 roku, populacja *Interim Efficacy Set* obejmowała 51 pacjentów w grupie badanej i 27 w grupie kontrolnej; brak danych dotyczących średniego czasu obserwacji;
- w populacji chorych, uwzględnionych w końcowej analizie wyników skuteczności (ang. *Efficacy Set*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy przeszli wizytę 183, 302 lub 394 dnia obserwacji i dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby końcowej analizy wyników wynosił co najmniej 190 dni (183 dni+7 dni). Pacjentów, którzy zmarli lub zostali utraceni z badania włączano do analizy, pod warunkiem, że okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby końcowej analizy wyników wynosił co najmniej 176 dni (183 dni-7 dni). Średni czas obserwacji dla chorych uwzględnionych w końcowej analizie wyników skuteczności wynosił 277,5 dni w grupie otrzymującej nusinersen (N=73) i 236,5 dni w grupie kontrolnej (N=37). W porównaniu z *Interim Efficacy Set*, w *Efficacy Set* większa liczba pacjentów ukończyła pełne, zaplanowane leczenie nusinersenem.

Analizę wyników dotyczących skuteczności w badaniu ENDEAR [1]-[11] przedstawiono w głównej części raportu dla populacji Efficacy Set (za wyjątkiem odsetka pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stosowania stałej wentylacji; pacjentów którzy zmarli; pacjentów wymagających stosowania stałej wentylacji). Ze względu na wyższą wiarygodność danych, Autorzy niniejszej analizy klinicznej przedstawili wyniki również dla populacji mITT, tam gdzie było to możliwe.

Osiągnięcie fundamentalnych funkcji motorycznych (kamieni milowych rozwoju ruchowego) przez niemowlęta oceniano przy zastosowaniu sekcji 2, skali HINE (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination*), obejmującej ocenę kontroli trzymania głowy, siadania, rozmyślnego chwytania, przekręcania się, raczkowania, stania oraz chodzenia [1], [2]. Szczegółowy opis skali HINE zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 1.1.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów z SMA, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji Interim Efficacy Set z 15 czerwca 2016 roku [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=51 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=27 | % różnica [95% CI]^ / Peto OR [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE n (%) [główny punkt końcowy]^b | 21 (41%) | 0 (0%) | 41% [18,16%; 61,20%][^] Peto OR=7,89 [2,78; 22,44]* | <0,0001^a <0,05* | 3 [2; 4] |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE definiowano jako: ≥ 2 -punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub ≥ 1 -punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. *W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥ 2 -punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥ 1 -punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z pozorowanym leczeniem, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą** szansą na spełnienie kryteriów pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania w czerwcu 2016 roku [1], [2].

Parametr NNT wyniósł 3, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast pozorowanego leczenia spowoduje, u 1 pacjenta na 3 chorych wystąpi pozytywna odpowiedź w zakresie osiągniętych kamieni milowych rozwoju wg. sekcji 2. w skali HINE, w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania w czerwcu 2016 roku [1], [2].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | % różnica [95% CI]^ / RB/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE^b n (%) [główny punkt końcowy] | 37 (51%) | 0 (0%) | 50,68% [31,81%; 66,48%] [^] Peto OR=9,49 [4,12; 21,83]* | <0,0001^a <0,05 | 2 [2; 3] | |
| Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w po szczególnych kamieniach milowych rozwoju ruchowego względem wartości początkowych wg. sekcji 2 skali HINE^c n (%) | Kopanie: ≥2 punktowa poprawa | 12 (16%) | 0 (0%) | Peto OR=5,34 [1,51; 18,90]* | <0,05 | 7 [4; 16] |
| | Trzymanie głowy: ≥1 punktowa poprawa | 33 (45%) | 0 (0%) | Peto OR=8,44 [3,57; 19,93] | <0,05 | 3 [2; 3] |
| | Przekręcanie się: ≥1 punktowa poprawa | 25 (34%) | 1 (3%) | RB=12,67 [2,40; 72,85] | <0,05 | 4 [3; 6] |
| | Siedzenie: ≥1 punktowa poprawa | 21 (29%) | 0 (0%) | Peto OR=6,33 [2,32; 17,24]* | <0,05 | 4 [3; 6] |
| | Raczkowanie : ≥1 punktowa poprawa | 8 (11%) | 0 (0%) | Peto OR=5,00 [1,10; 22,79]* | <0,05 | 10 [5; 89] |
| | Stanie: ≥1 punktowa poprawa | 7 (10%) | 0 (0%) | Peto OR=4,93 [0,98; 24,72]* | >0,05 | - |
| | Chodzenie: ≥1 punktowa poprawa | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; * Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, definiowano jako: ≥2-punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub ≥1-punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwywania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. *W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥2-punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥1-punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych; c) Pacjenci dla których dostępne były dane z 6 miesiąca (183 dnia), 10 miesiąca (302 dnia) lub 13 miesiąca (394 dnia) obserwacji; w wynikach uwzględniono dane z ostatniej zanotowanej wizyty pacjenta.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z pozorowanym leczeniem, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą** uzyskania pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, w w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy.

Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na 2 chorych wystąpi pozytywna odpowiedź w zakresie osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2. w skali HINE, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą szansą na uzyskanie poprawy** względem wartości wyjściowych:

- o ≥ 2 punkty w zakresie kopania;
 - o ≥ 1 punkt w zakresie trzymania głowy, przekręcania się, siedzenia, raczkowania;
- wg. sekcji 2 skali HINE, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 7 chorych nastąpi poprawa o ≥ 2 punkty w zakresie kopania;
- 3 chorych nastąpi poprawa o ≥ 1 punkt w zakresie trzymania głowy;
- 4 chorych nastąpi poprawa o ≥ 1 punkt w zakresie przekręcania się;
- 4 chorych nastąpi poprawa o ≥ 1 punkt w zakresie siedzenia;
- 10 chorych nastąpi poprawa o ≥ 1 punkt w zakresie raczkowania;

wg. sekcji 2., w skali HINE w momencie przeprowadzenia końcowej analizy wyników badania (w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy) [1].

Stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) poprawy** o co najmniej 1 punkt w zakresie stania i chodzenia, wg. sekcji 2 skali HINE, w momencie przeprowadzenia końcowej analizy wyników badania (w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy) [1].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2. skali HINE, w zależności od czasu udziału w badaniu. Dane dla Evaluable Set (definiowanej podobnie do Efficacy Set) [1].

| Punkt końcowy | OB. [mies.] | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | % różnica [95% CI]^ / RB [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni | 6 (183 dzień) | 30/73 (41%) | 2/37 (5%) | 35,69% [15,99%; 53,08%]^ RB=7,60 [2,24; 28,09]* | <0,0001^a ^ <0,05* | 3 [3; 5] |

| Punkt końcowy | OB. [mies.] | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | % różnica [95% CI]^ / RB [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE n/N (%) | 10 (302 dzień) | 22/49 (45%) | 0/28 (0%) | 44,90% [22,21%; 64,26%]^ Peto OR=8,77 [3,16; 24,35]* | <0,0001 ^a ^ <0,05* | 3 [2; 4] |
| | 13 (394 dzień) | 20/37 (54%) | 0/21 (0%) | 54,05% [28,84%; 74,32%]^ Peto OR=10,50 [3,44; 32,08]* | <0,0001 ^a ^ <0,05* | 2 [2; 3] |

OB. – okres obserwacji; ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, definiowano jako: ≥2-punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub ≥1-punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. *W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥2-punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥1-punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą** szansą uzyskania pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2., w skali HINE w okresie obserwacji wynoszącym 6, 10 oraz 13 miesięcy [1].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że 1 pacjent na:

- 3 chorych osiągnie pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2., w skali HINE w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (183 dni);
- 3 chorych osiągnie pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2., w skali HINE w okresie obserwacji wynoszącym 10 miesięcy (302 dni);
- 3 chorych osiągnie pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2., w skali HINE w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy (394 dni) [1].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|------------|---------------|
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę trzymania głowy n (%) | 16 (22%) | 0 (0%) | 5,74 [1,88; 17,53] | <0,05 | 5 [4; 9] |

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|------------|---------------|
| Odsetek pacjentów przekraczających się samodzielnie n (%) | 7 (10%) | 0 (0%) | Peto OR = 4,93 [0,98; 24,72] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów, siedzących samodzielnie n (%) | 6 (8%) | 0 (0%) | 4,93 [0,98; 27,47] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów mogących stać ze wspomaganie n (%) | 1 (1%) | 0 (0%) | 4,51 [0,07; 285,78] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą szansą** uzyskania pełnej kontroli trzymania głowy, natomiast **brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania możliwości samodzielnego przekraczania się, siedzenia bądź stania ze wspomaganie, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że 1 pacjent na 5 uzyska pełną kontrolę trzymania głowy w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę (maksymalna punktację) dla poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | RB/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę trzymania głowy n (%) | 11 (42%) | 0 (0%) | Peto OR=7,17 [1,57; 32,84] | <0,05 | 3 [2; 8] |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie siedzenia n (%) | 2 (8%) | 0 (0%) | Peto OR=4,32 [0,20; 93,59] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie rozmyślnego chwytania n (%) | 13 (50%) | 1 (9%) | 5,5 [1,22; 31,62] | <0,05 | 3 [2; 15] |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie kopania n (%) | 4 (15%) | 0 (0%) | Peto OR=4,72 [0,50; 44,34] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie przekraczania się n (%) | 4 (15%) | 0 (0%) | Peto OR=4,72 [0,50; 44,34] | >0,05 | - |

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | RB/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|------------|---------------|
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie raczkowania n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie stania n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie chodzenia n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |

*Wartości obliczona przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą uzyskania** pełnej kontroli trzymania głowy oraz pełnej kontroli w zakresie rozmyślnego chwytania wg. sekcji 2 skali HINE, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że 1 pacjent na:

- 3 chorych osiągnie pełną kontrolę trzymania głowy;
- 3 chorych osiągnie pełną kontrolę w zakresie rozmyślnego chwytania;

wg. sekcji 2., w skali HINE w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnego statystycznie (p>0,05) zwiększenia szansy uzyskania** pełnej kontroli siedzenia, raczkowania, kopania, przekręcania się, stania czy chodzenia wg. sekcji 2 skali HINE, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | MD [95% CI]* | Wartość p* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Zmiana średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego względem wartości początkowych (SD) | 5,92 (5,298) | -0,36 (1,804) | 6,28 [3,05; 9,51] | <0,05 |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zwiększeniem** liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy zmarli lub u których konieczne było wprowadzenie stałej wentylacji. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 | HR [95% CI]^ RR [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji n (%) | 31 (39%) | 28 (68%) | HR=0,53 [0,3156; 0,8902]^ RR=0,57 [0,40; 0,81]* | 0,0046 ^a <0,05* | 4 [3; 10] |
| Odsetek pacjentów, którzy zmarli n (%) | 13 (16%) | 16 (39%) | HR=0,372 [0,179; 0,775]^ RR=0,42 [0,22; 0,78]* | 0,0041 ^a <0,05* | 5 [3; 16] |
| Odsetek pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji n (%) | 18 (23%) | 13 (32%) | HR=0,66 [0,322; 1,368]^ RR=0,71 [0,39; 1,31]* | 0,1329 ^a >0,05* | - |
| Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub u których konieczne było wprowadzenie stałej wentylacji w zależności od czasu trwania choroby w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu | | | | | |
| Krótszy od mediany (≤13,1 tygodnia) dla wszystkich pacjentów n (%) | 9 (11%) | 14 (34%) | HR=0,240 [0,1002; 0,5753]^ RR=0,33 [0,16; 0,69]* | 0,0003 ^b <0,05 | 5 [3; 13] |
| Dłuższy od mediany (>13,1 tygodnia) dla wszystkich pacjentów n (%) | 22 (28%) | 14 (34%) | HR=0,844 [0,4270; 1,6698]^ RR=0,80 [0,47; 1,42]* | 0,3953 ^b >0,05 | - |

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. a) Wartość obliczona logarytmicznym testem rang, ze stratyfikacją ze względu na czas trwania choroby; b) Wartość obliczona logarytmicznym testem rang.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem:**

- zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji;
- zgonu;

natomiast **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$)** w zakresie ryzyka konieczności stosowania stałej wentylacji, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że 1 pacjent na:

- 4 chorych nie umrze lub nie będzie wymagał stosowania stałej wentylacji;
- 5 chorych nie umrze;

w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w subpopulacji pacjentów z SMA typu I, u których czas trwania choroby był krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym** ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy. Parametr NNT wyniósł 5, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że 1 pacjent na 5 chorych z analizowanej subpopulacji nie umrze lub nie będzie wymagał stosowania stałej wentylacji, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji chorych, u których czas trwania choroby był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg względem leczenia pozorowanego, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Mediana czasu do zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji wynosiła 22,6 tygodni w grupie kontrolnej, natomiast w grupie otrzymującej nusinersen mediana nie była możliwa do oszacowania, ze względu na niewielką liczbę zdarzeń [1], [2].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – szacowane ryzyko^a konieczności stosowania stałej wentylacji, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [5].

| Szacowany odsetek pacjentów wymagających stałej wentylacji ^a / okres obserwacji [dzień] | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| Dzień 91 | 14,7% | 8,1% |
| Dzień 182 | 16,2% | 38,6% |
| Dzień 273 | 25,5% | 48,5% |
| Dzień 364 | 30,9% | 48,5% |
| Dzień 394 | 30,9% | 48,5% |

a) W szacunkach zostali uwzględnieni wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Zgon nie był liczony jako zdarzenie, a dane poddawano ocenzurowaniu w momencie śmierci pacjenta. W każdym punkcie czasowym uwzględniano jedynie żyjących chorych. Szacowany odsetek pacjentów wymagających stałej wentylacji określano w oparciu o metodę estymowania Kaplana-Meiera.

Ryzyko konieczności stosowania stałej wentylacji u chorych z SMA typu I było o 34% niższe w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen, w porównaniu z grupą kontrolną ($p=1329$) [5].

Ocenę sprawności nerwowo-mięśniowej pacjentów przeprowadzono w oparciu o skalę CHOP-INTEND (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*). Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w skali CHOP-INTEND to 64 punkty; im wyższy wynik tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa niemowlęcia. Szczegółowy opis skali CHOP-INTEND zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 1.1.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów z polepszeniem lub pogorszeniem funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | % różnica [95% CI]^ RR/RB [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Odsetek pacjentów, z polepszeniem funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych ^b (%) | 52 (71%) | 1 (3%) | 68,53% [51,27%; 81,99%]^ RB=26,36 [5,12; 149,38]* | <0,0001 ^a <0,05* | 2 [2; 2] |
| Odsetek pacjentów, z pogorszeniem funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych ^b (%) | 2 (3%) | 17 (46%) | RR=0,06 [0,02; 0,22]* | <0,05* | 3 [2; 4] |
| Odsetek pacjentów ze wzrostem oceny o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych ^c (%) | 53 (73%) | 1 (3%) | RB=26,86 [5,22; 152,21]* | <0,05* | 2 [2; 2] |
| Odsetek pacjentów z obniżeniem oceny o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych ^c (%) | 5 (7%) | 18 (49%) | RR=0,14 [0,06; 0,33]* | <0,05* | 3 [2; 5] |
| Odsetek pacjentów z brakiem zmiany oceny w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych ^c (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |

^a Wyniki podane w publikacji referencyjnej; ^b Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CHOP-INTEND – skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Pozytywna odpowiedź na leczenie czyli polepszenie funkcji motorycznych definiowano jako wzrost o ≥ 4 punkty oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, natomiast pogorszenie (brak odpowiedzi na leczenie) jako ≥ 4 punktowe obniżenie oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych; c) Pacjenci dla których dostępne były dane z 6 miesięcy (183 dnia), 10 miesięcy (302 dnia) lub 13 miesięcy (394 dnia) obserwacji; w wynikach uwzględniono dane z ostatniej zanotowanej wizyty pacjenta.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania poprawy funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND (co definiowano jako odpowiedź na leczenie), w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na 2 chorych nastąpi poprawa funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** prawdopodobieństwem polepszenia funkcji motorycznych o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND oraz **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym** prawdopodobieństwem pogorszenia funkcji motorycznych o ≥ 1 punkt oraz ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND, natomiast **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$)** w zakresie prawdopodobieństwa braku zmiany oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 chorych nastąpi poprawa funkcji motorycznych o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND;
 - 3 chorych nie nastąpi pogorszenie funkcji motorycznych o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND;
 - 3 chorych nie nastąpi pogorszenie funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND;
- względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | MD [95% CI]* | Wartość p* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych (SD) | 13,73 (8,004) | -11,32 (9,371) | 25,05 [20,57; 29,53] | <0,05 |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnym statystycznie**

($p < 0,05$) zwiększeniem średniej poprawy funkcji motorycznych mierzonych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

CMAP jest elektrofizjologicznym pomiarem złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia, po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu. Pozwala na szacunkowe określenie liczby neuronów ruchowych (motoneuronów) w mięśniu lub w grupie mięśni. CMAP jest walidowaną metodą służącą do oceny postępu chorób nerwowo-mięśniowych, takich jak SMA czy stwardnienie zanikowe boczne [1].

Tabela 15. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, u których nastąpiła pozytywna odpowiedź w zakresie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | % różnica [95% CI]^ RB [95% CI]^* | Wartość p | NNT [95% CI]^* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
| Odsetek pacjentów, z pozytywną odpowiedzią w zakresie amplitudy CMAP^a n (%) | 26 (36%) | 2 (5%) | 30,21% [10,35%; 48,09%] RR=6,59 [1,93; 24,48]^* | 0,0004^b <0,05* | 4 [3; 7] |

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia; pozytywną odpowiedź w zakresie amplitudy CMAP definiowano jako wzrost amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego względem wartości początkowych lub utrzymanie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego ≥ 1 mV, względem wartości początkowych; a) Pacjenci, którzy zmarli lub wycofali się z udziału w badaniu byli klasyfikowani jako chorzy z brakiem odpowiedzi; b) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zwiększeniem prawdopodobieństwa wzrostu lub utrzymania wartości ≥ 1 mV** średniej amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) dla nerwu strzałkowego, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. Autorzy badania podali, że wykazany efekt był istotny klinicznie [1], [2].

Parametr NNT wyniósł 4, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na 4 chorych wystąpi wzrost lub utrzymanie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego ≥ 1 mV względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | MD [95% CI]* | Wartość p* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego względem wartości początkowych (SD) [mV] | 0,706 (0,700) | -0,242 (0,4288) | 0,95 [0,69; 1,21] | <0,05 |
| Średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego względem wartości początkowych (SD) [mV] | 0,354 (0,4645) | -0,187 (0,1852) | 0,54 [0,39; 0,69] | <0,05 |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia. Tabela oparta o zaobserwowane dane.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) zwiększeniem** średniej amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego oraz łokciowego, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I– roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz hospitalizacji. Dane dla Efficacy Set [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | RR [95% CI]^ | Wartość p^ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych w przeliczeniu na pacjenta ^a [95% CI] | 2,570 [1,884; 3,507] | 4,031 [2,642; 6,151] | 0,638 [0,375; 1,084] ^b | 0,0966 ^b |
| Roczny wskaźnik hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta ^c [95% CI] | 4,378 [3,636; 5,273] | 5,817 [4,441; 7,620] | 0,753 [0,539; 1,052] ^b | 0,0959 ^b |

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RR (ang. *Rate ratio*) – współczynnik częstości; a) W końcowej analizie roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych obliczono jako liczbę zdarzeń oddechowych, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup; b) Oszacowany w oparciu o model negatywnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania; c) W końcowej analizie roczny wskaźnik hospitalizacji obliczono jako liczbę hospitalizacji, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy w zakresie** ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń oddechowych oraz rocznego wskaźnika hospitalizacji [1].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I – roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz hospitalizacji. Dane dla populacji mITT [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 | RR [95% CI]^ | Wartość p^ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------|------------|
| Roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych w przeliczeniu na pacjenta ^{b, a} [95% CI] | 2,485 [1,845; 3,347] | 4,008 [2,685; 5,982] | 0,620 [0,374; 1,029] | 0,0643 |
| Roczny wskaźnik hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta ^{b, a} [95% CI] | 4,328 [3,608; 5,192] | 5,704 [4,392; 7,408] | 0,759 [0,548; 1,051] | 0,0965 |

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RR (ang. *Rate ratio*) – współczynnik częstości; a) Adjustowany roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych obliczono jako liczbę zdarzeń oddechowych, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup; b) Oszacowany w oparciu o model negatywnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania; c) Roczny wskaźnik hospitalizacji obliczono jako liczbę hospitalizacji, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie** ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń oddechowych oraz rocznego wskaźnika hospitalizacji [1].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji). Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37 | MD ^b [95% CI]^ | Wartość p ^{b, a} |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania ^a | 29,595 | 37,586 | -7,991 [-19,69; 3,71] | 0,1787 |

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; a) Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; % czasu oszacowany dla długości czasu obserwacji w końcowej analizie danych; adjustowany z uwzględnieniem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania; b) Oszacowana za pomocą analizy kowariancji, adjustowana względem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie średniego czasu wyrażonego jako %, przez jaki chorzy wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji), w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I - średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji). Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 | MD ^b [95% CI] ^a | Wartość p ^b ^a |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania ^a (SD) | 29,935 | 36,731 | -6,796 [-17,7897; 4,1973] | 0,2233 |

^a Wyniki podane w publikacji referencyjnej; a) Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; b) Oszacowana za pomocą analizy kowariancji, adjustowana względem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie średniego czasu wyrażonego jako %, przez jaki chorzy wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji), w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I- wpływ na parametry związane ze wzrostem. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | MD [95% CI]* | Wartość p* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Zmiana obwodu ramienia względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm] | 0,979 (2,5326) | 2,645 (2,5545) | -1,666 [-3,46; -0,13] | >0,05 |
| Zmiana obwodu klatki piersiowej względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm] | 6,160 (3,6814) | 5,273 (3,1041) | 0,887 [-1,60; 3,37] | >0,05 |
| Zmiana stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej względem wartości początkowych Średnia (SD) | -0,029 (0,1012) | -0,013 (0,0717) | -0,016 [-0,08; 0,05] | >0,05 |
| Zmiana obwodu głowy względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm] | 5,154 (2,0747) | 4,950 (3,1230) | 0,204 [-1,50; 1,91] | >0,05 |
| Zmiana długości ciała względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm] | 14,965 (5,8990) | 19,960 (3,8674) N=10 | -4,995 [-8,96; -1,03] | <0,05 |
| Zmiana masy ciała względem wartości początkowych Średnia (SD) [kg] | 3,052 (1,3842) | 3,791 (1,5541) | -0,739 [-1,75; 0,27] | >0,05 |

^a Wyniki podane w publikacji referencyjnej; Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu; a) Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym przyrostem długości ciała** względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Większy przyrost długości ciała pacjentów z grupy kontrolnej może wynikać z obniżonego napięcia mięśniowego u nieleczonych pacjentów z SMA. W przypadku pacjentów leczonych nusinersenem, wyższe napięcie mięśniowe u chorych w kończynach mogło powodować ich niepełne rozprostowanie podczas badania i stąd niższy pomiar długości ciała [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie zmiany obwodu ramienia, klatki piersiowej oraz głowy, a także zmiany stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1].

Zarówno masa jak i długość ciała wzrastała w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen, jednakże przyrost tych parametrów był wolniejszy, niż w przypadku grupy kontrolnej. Zaobserwowano tendencję do większego wzrostu obwodu klatki piersiowej u chorych leczonych nusinersenem niż w grupie kontrolnej, co może wynikać z mniejszych deformacji klatki piersiowej u pacjentów poddanych terapii [1].

Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi (ang. *anti-drug antibodies*; ADA) wykryto łącznie u 5,1% (6/118) pacjentów:

- u 3 chorych obecność ADA nie była związana ze stosowanym leczeniem (u 2 pacjentów z grupy kontrolnej oraz u 1 pacjenta z grupy otrzymującej nusinersen – w 1. dniu terapii, przed podaniem pierwszej dawki leku);
- u 3 pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen stwierdzono obecność ADA, która miała przejściowy charakter [1].

WYNIKI ANALIZ WRAŻLIWOŚCI I ANALIZ *POST-HOC* ZWIĄZANYCH Z OCENĄ W SKALI HINE-2

Przeprowadzono 6 analiz wrażliwości dla punktu końcowego związanego z oceną w skali HINE-2 – 4 planowane oraz 2 analizy *post-hoc*:

- analizy prospektywne:

- z wykluczeniem pacjentów ocenianych w ramach wstępnej analizy i kontynuujących badanie, ale u których nie były dostępne wyniki dla wizyt z dnia 183, 302 i 394 – wyniki analizy wrażliwości pokrywały się wynikami analizy głównej,
- zmiana definicji odpowiedzi w zakresie kamieni milowych - pierwsza część definicji dotycząca stopnia poprawy/pogorszenia pozostała niezmienna, druga część wymagała osiągnięcia co najmniej jednego z kamieni milowych rozwoju ruchowego zamiast „w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie” – w tej analizie 42% chorych z grupy badanej i 0% z grupy kontrolnej osiągnęło odpowiedź na leczenie ($p < 0,001$),
- odpowiedź w zakresie kamieni milowych definiowana jako 2-punktowy wzrost w jednej z kategorii skali HINE-2, względem wartości wyjściowych - w tej analizie 37% chorych z grupy badanej i 0% z grupy kontrolnej osiągnęło odpowiedź na leczenie ($p < 0,001$),
- analiza względem aktualnego leczenia zamiast losowego przydziału grupy na początku badania – ponieważ wszyscy pacjenci otrzymali leczenie zgodne z przydziałem do grup, wyniki były zbieżne z wynikami analizy głównej,
- analizy *post-hoc* (obejmujące wszystkich chorych, którzy zmarli lub zostali wykluczeni z badania: $N=52$ w grupie badanej i $N=30$ w grupie kontrolnej):
 - definicja odpowiedzi w zakresie kamieni milowych identyczna jak w analizie głównej - w tej analizie 40% chorych z grupy badanej i 0% z grupy kontrolnej osiągnęło odpowiedź na leczenie ($p < 0,001$),
 - odpowiedź w zakresie kamieni milowych definiowana jako 2-punktowy wzrost w jednej z kategorii skali HINE-2, względem wartości wyjściowych - w tej analizie 37% chorych z grupy badanej i 0% z grupy kontrolnej osiągnęło odpowiedź na leczenie ($p < 0,001$) [2].

Podsumowując, wyniki wszystkich analiz wrażliwości pokrywały się w wynikami analizy głównej, wskazując na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, w grupie pacjentów z SMA typu I stosujących nusinersen w dawce 12 mg w porównaniu z pozorowanym leczeniem [2].

W populacji chorych, u których nie notowano zgonu w momencie zakończenia badania i którzy zostali do niego włączeni na co najmniej 6 miesięcy wcześniej, leczenie nusinersenem prowadziło do poprawy wyjściowych wyników w skali HINE-2 u większości chorych: u 16 z 58 (28%) pacjentów obserwowano wzrost o co najmniej 5 punktów, podczas gdy poprawę w zakresie analizowanego punktu końcowego raportowano tylko u jednego (5%) chorego z grupy kontrolnej. Spośród 41 pacjentów, u których wykazano poprawę wyniku w skali HINE-2 w zakresie osiągania kamieni milowych w rozwoju ruchowym, 28 chorych (68%) charakteryzowało się krótszym od przeciętnego (≤ 12 tygodni) czasem trwania choroby. Wykazano, że 6 z 18 (33%) pacjentów leczonych nusinersenem, u których wystąpiła konieczność stałej wentylacji w trakcie trwania badania wykazywało wzrost wyniku w skali HINE-2.

Wśród chorych leczonych nusinersenem, średnia wartość wyniku w skali HINE-2 wzrastała postępująco wraz z upływem czasu [2].

ANALIZA SKUTECZNOŚCI NUSINERSENU W SUBPOPULACJI PACJENTÓW WYMAGAJĄCYCH STAŁEJ WENTYLACJI (POST-HOC)

Analiza skuteczności nusinersenu została przeprowadzona również w subpopulacji pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji, definiowanej jako wentylacja przez ≥ 16 godz./dobę, kontynuowana nieprzerwanie przez > 21 dni, bez ostrego, odwracalnego zdarzenia, w ocenie niezależnego komitetu oceniającego [5].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – wynik uzyskany wg. sekcji 2 skali HINE dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych [5].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=18 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | RB/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|---------------|------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 1 punktową poprawę wyniku wg. sekcji 2 skali HINE ^a względem wartości początkowych n (%) | 11* (61%) | 3* (27%) | 2,24 [0,93; 6,57] | $> 0,05$ | - |
| Odsetek pacjentów bez zmiany wyniku wg. sekcji 2 skali HINE względem wartości początkowych n (%) | 7* (39%) | 5* (45%) | 0,86 [0,37; 2,12] | $> 0,05$ | - |
| Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 1 punktowe pogorszenie wyniku wg. sekcji 2 skali HINE ^a względem wartości początkowych n (%) | 0* (0%) | 3* (27%) | Peto OR=0,06 [0,01; 0,66] | $< 0,05$ | 4 [2; 17] |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Zmiana wyniku od wartości początkowych do ostatniej wizyty po wprowadzeniu stałej wentylacji; jeden z pacjentów z grupy kontrolnej zmarł w 122 dniu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I, wymagających stałej wentylacji, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie szansy na poprawę o ≥ 1 punkt wyniku jak również szansy na brak zmiany wyniku, w sekcji 2 skali HINE, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [5].**

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I, wymagających stałej wentylacji, **wiąże**

się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem pogorszenia o ≥ 1 punkt wyniku w sekcji 2 skali HINE, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [5].

Parametr NNT wyniósł 4, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na 4 chorych nie wystąpi pogorszenie o ≥ 1 punkt wyniku w sekcji 2 skali HINE, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [5].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – wynik uzyskany wg. sekcji 2 skali HINE dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych [5].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=18 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11 | RB/RR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| Odsetek pacjentów, z polepszeniem funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych^a n (%) | 14* (78%) | 1* (9%) | RB=8,56 | <0,05 | 2 [2; 4] |
| Odsetek pacjentów, z pogorszeniem funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych^a n (%) | 2* (11%) | 9* (82%) | RR=0,14 04 0,43 | <0,05 | 2 [2; 3] |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CHOP-INTEND – skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); Pozytywna odpowiedź na leczenie czyli polepszenie funkcji motorycznych definiowano jako wzrost o ≥ 4 punkty oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, natomiast pogorszenie (brak odpowiedzi na leczenie) jako ≥ 4 punktowe obniżenie oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych; a) Zmiana wyniku od wartości początkowych do ostatniej wizyty po wprowadzeniu stałej wentylacji; jeden z pacjentów z grupy kontrolnej zmarł w 122 dniu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg w populacji pacjentów z SMA typu I, wymagających stałej wentylacji, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania poprawy funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND (co definiowano jako odpowiedź na leczenie) jak również niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [5].

Biorąc pod uwagę parametr NNT, wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 chorych nastąpi poprawa funkcji motorycznych o ≥ 4 punkt w skali CHOP-INTEND;
 - 2 chorych nie nastąpi pogorszenie funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND;
- względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [5].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [5].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|------------|------------------|
| Nerw strzałkowy | | | | | |
| Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV^a n (%) | 5* (33%) N=15 | 0* (0%) N=9 | Peto OR=6,94 [0,95; 50,85] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów z pogorszeniem w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV^a n (%) | 1* (7%) N=15 | 1* (11%) N=9 | RR=0,6 [0,07; 5,43] | >0,05 | - |
| Nerw łokciowy | | | | | |
| Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV^a n (%) | 1* (6%) N=16 | 0* (0%) N=9 | Peto OR=4,77 [0,08; 283,09] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów z pogorszeniem w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV^a n (%) | 0* (0%) N=16 | 1* (11%) N=9 | Peto OR=0,06 [0,001; 3,69] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia. a) Zmiana wyniku od wartości początkowych do ostatniej wizyty po wprowadzeniu stałej wentylacji; pacjenci ze zmianami amplitudy CMAP $< 0,5$ mV nie uwzględnieni w analizie; jeden z pacjentów z grupy kontrolnej zmarł w 122 dniu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w populacji pacjentów z SMA typu I wymagających stałej wentylacji, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) szansy** na poprawę o $\geq 0,5$ mV amplitudy CMAP jak również **brakiem istotnego statystycznie ($p > 0,05$) ryzyka** pogorszenia amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego czy łokciowego, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [5]

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU NIEMOWLĘCYM ≤ 6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU I) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM

W analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/leczenia pozorowanego (ang. *Safety Set*=mITT). W grupie badanej, otrzymującej nusinersen uwzględniono 80 pacjentów (średni czas leczenia: 265

dni), w grupie kontrolnej 41 pacjentów (średni czas leczenia: 226,2 dni). Podawanie wielokrotnych dawek nusinersenu było dobrze tolerowane przez pacjentów, a większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych była związana z przebiegiem SMA lub była typowa dla wieku pacjentów [1].

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – podsumowanie zdarzeń/działania niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | 77 (96%) | 40 (98%) | 0,99 [0,91; 1,10] | >0,05 | - |
| Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | 70 (88%) | 39 (95%) | 0,92 [0,82; 1,06] | >0,05 | - |
| Poważne zdarzenia niepożądane | 45 (56%) | 33 (80%) | 0,70 [0,54; 0,90] | <0,05 | 5 [3; 16] |
| Działania niepożądane /potencjalne działania niepożądane ^a | 9 (11%) | 6 (15%) | 0,77 [0,31; 1,97] | >0,05 | - |
| Działania niepożądane | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 61 (76%) | 39 (95%) | 0,80 [0,69; 0,93] | <0,05 | 6 [4; 19] |
| Ciężkie działania niepożądane | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |
| Odsetek pacjentów którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | 13 (16%) | 16 (39%) | 0,42 [0,22; 0,78] | <0,05 | 5 [3; 16] |

a) Do działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych w grupie otrzymującej nusinersen należały: gorączka, obniżenie temperatury ciała, tachykardia, zniżej niedokrwienne, zapalenie tkanki łącznej, obrzęk po procedurze podania leku, oczopląs, zapalenie naczyń krwionośnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) niższym** ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz niższym ryzykiem wycofania pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 5 chorych nie wystąpi poważne zdarzenie niepożądane;
- 6 chorych nie wystąpi ciężkie zdarzenie niepożądane;

a także, że 1 pacjent na 5 chorych nie zostanie wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, poważnego lub umiarkowanego zdarzenia niepożądanego, działania niepożądanego/potencjalnego działania niepożądanego, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. W analizowanym okresie obserwacji, w żadnej z grup nie raportowano jakichkolwiek działań niepożądanych (w tym ciężkich) [1].

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I– zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej oraz zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy [wg. terminologii MedDRA] | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT/NNH [95% CI]* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|------------|-------------------|
| Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej | | | | | |
| Gorączka | 45 (56%) | 24 (59%) | 0,96 [0,71; 1,36] | >0,05 | - |
| Zaparcie | 28 (35%) | 9 (22%) | 1,59 [0,87; 3,10] | >0,05 | - |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 24 (30%) | 9 (22%) | 1,37 [0,73; 2,70] | >0,05 | - |
| Zapalenie płuc | 23 (29%) | 7 (17%) | 1,68 [0,83; 3,62] | >0,05 | - |
| Trudności w oddychaniu | 21 (26%) | 12 (29%) | 0,90 [0,50; 1,65] | >0,05 | - |
| Niewydolność oddechowa | 20 (25%) | 16 (39%) | 0,64 [0,38; 1,11] | >0,05 | - |
| Niedodma | 18 (23%) | 12 (29%) | 0,77 [0,42; 1,45] | >0,05 | - |
| Wymioty | 14 (18%) | 8 (20%) | 0,90 [0,42; 1,96] | >0,05 | - |
| Ostra niewydolność oddechowa | 11 (14%) | 10 (24%) | 0,56 [0,27; 1,21] | >0,05 | - |
| Choroba refluksowa przełyku | 10 (13%) | 8 (20%) | 0,64 [0,28; 1,48] | >0,05 | - |
| Obniżenie saturacji tlenu | 10 (13%) | 10 (24%) | 0,51 [0,24; 1,12] | >0,05 | - |
| Kaszel | 9 (11%) | 8 (20%) | 0,58 [0,25; 1,36] | >0,05 | - |
| Zaburzenia połykania | 9 (11%) | 9 (22%) | 0,51 [0,23; 1,18] | >0,05 | - |
| Zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej | | | | | |
| Zaparcie | 28 (35%) | 9 (22%) | 1,59 [0,87; 3,10] | >0,05 | - |

| Punkt końcowy [wg. terminologii MedDRA] | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT/NNH [95% CI]* |
|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|------------|-------------------|
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 24 (30%) | 9 (22%) | 1,37 [0,73; 2,70] | >0,05 | - |
| Zapalenie płuc | 23 (29%) | 7 (17%) | 1,68 [0,83; 3,62] | >0,05 | - |
| Zapalenie nosogardzieli | 15 (19%) | 4 (10%) | 1,92 [0,73; 5,31] | >0,05 | - |
| Ząbkowanie | 14 (18%) | 3 (7%) | 2,39 [0,80; 7,53] | >0,05 | - |
| Infekcja dróg oddechowych | 9 (11%) | 2 (5%) | 2,31 [0,60; 9,26] | >0,05 | - |
| Infekcja dróg moczowych | 7 (9%) | 0 (0%) | Peto OR=4,91 [0,98; 24,48] | >0,05 | - |
| Zapalenie oskrzeli | 6 (8%) | 1 (2%) | 3,10 [0,52; 19,22] | >0,05 | - |
| Obrzęk śluzówki górnych dróg oddechowych | 6 (8%) | 1 (2%) | 3,10 [0,52; 19,22] | >0,05 | - |
| Wirusowe zapalenie oskrzeli | 5 (6%) | 0 (0%) | Peto OR=4,78 [0,73; 31,44] | >0,05 | - |
| Grypa | 5 (6%) | 0 (0%) | Peto OR=4,78 [0,73; 31,44] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; MedDRA – klasyfikacja układów i narządów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: gorączki, zaparcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, wymiotów, ostrej niewydolności oddechowej, choroby refluksowej przełyku, obniżenia saturacji tlenem, kaszlu, zaburzeń połykania, zapalenia nosogardzieli, ząbkowania, infekcji dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych, zapalenia oskrzeli, obrzęku śluzówki górnych dróg oddechowych, wirusowego zapalenia oskrzeli czy grypy, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością >5% u pacjentów w grupie badanej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

| Punkt końcowy o ciężkim przebiegu | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 61 (76%) | 39 (95%) | 0,80 [0,69; 0,93] | <0,05 | 6 [4; 19] |
| Trudności w oddychaniu | 21 (26%) | 8 (20%) | 1,35 [0,68; 2,79] | >0,05 | - |
| Niewydolność oddechowa | 20 (25%) | 16 (39%) | 0,64 [0,38; 1,11] | >0,05 | - |
| Zapalenie płuc | 19 (24%) | 5 (12%) | 1,95 [0,83; 4,81] | >0,05 | - |
| Niedodma | 14 (18%) | 4 (10%) | 1,79 [0,68; 4,99] | >0,05 | - |
| Ostra niewydolność oddechowa | 11 (14%) | 9 (22%) | 0,63 [0,29; 1,38] | >0,05 | - |
| Zachłystowe zapalenie płuc | 8 (10%) | 5 (12%) | 0,82 [0,30; 2,28] | >0,05 | - |
| Infekcja rinowirusem | 7 (9%) | 2 (5%) | 1,79 [0,45; 7,43] | >0,05 | - |
| Wirusowe zapalenie płuc | 6 (8%) | 2 (5%) | 1,54 [0,38; 6,52] | >0,05 | - |
| Infekcja dróg oddechowych | 6 (8%) | 1 (2%) | 3,08 [0,52; 19,22] | >0,05 | - |
| Zatrzymanie krążenia i oddychania | 5 (6%) | 5 (12%) | 0,51 [0,17; 1,59] | >0,05 | - |
| Zatrzymanie oddychania | 5 (6%) | 4 (10%) | 0,64 [0,20; 2,13] | >0,05 | - |
| Infekcje wirusowe | 5 (6%) | 1 (2%) | 2,56 [0,42; 16,35] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się istotnym statystycznie (p<0,05) obniżeniem** ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Parametr NNT wyniósł 6, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego u 6 pacjentów spowoduje, że 1 chory uniknie ciężkiego zdarzenia niepożądanego w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w ryzyku wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń

niepożądanych: trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, zapalenia płuc, niedodmy, ostrej niewydolności oddechowej, zachłystowego zapalenia płuc, infekcji rinowirusem, wirusowego zapalenia płuc, infekcji dróg oddechowych, zatrzymania krążenia i oddychania, zatrzymania oddychania czy infekcji wirusowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1].

Nie odnotowano innych ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących u >5 pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen. Obserwowane ciężkie zdarzenia niepożądane były typowe dla przebiegu SMA i w ocenie lekarzy nadzorujących, nie były związane z przyjmowaniem badanego leku [1].

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥10% u pacjentów w grupie badanej bądź kontrolnej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [2].**

| Punkt końcowy o ciężkim przebiegu | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR [95% CI]* | Wartość p* | NNT/NNH [95% CI]* |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------|
| Trudności w oddychaniu | 21 (26%) | 8 (20%) | 1,34 [0,68; 2,79] | p>0,05 | - |
| Niewydolność oddechowa | 20 (25%) | 16 (39%) | 0,64 [0,38; 1,11] | p>0,05 | - |
| Zapalenie płuc | 19 (24%) | 5 (12%) | 0,95 [0,83; 4,81] | p>0,05 | - |
| Niedodma | 14 (18%) | 4 (10%) | 1,79 [0,68; 4,99] | p>0,05 | - |
| Ostra niewydolność oddechowa | 11 (4%) | 9 (22%) | 0,63 [0,29; 1,38] | p>0,05 | - |
| Zachłystowe zapalenie płuc | 8 (10%) | 5 (12%) | 0,82 [0,30; 2,81] | p>0,05 | - |
| Zatrzymanie krążenia i oddychania | 5 (6%) | 5 (12%) | 0,51 [0,17; 1,59] | p>0,05 | - |
| Zatrzymanie oddychania | 5 (6%) | 4 (10%) | 0,64 [0,20; 2,13] | p>0,05 | - |
| Infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych | 3 (4%) | 6 (15%) | 0,26 [0,07; 0,89] | p<0,05 | NNT = 10 [4; 107] |
| Retencja wydzieliny oskrzelowej | 1 (1%) | 5 (12%) | 0,10 [0,02; 0,64] | p<0,05 | NNT = 10 [5; 36] |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. **Ciężkie zdarzenie niepożądane definiowano jako zdarzenie natury medycznej, które skutkowało zgonem lub ryzykiem zgonu, hospitalizacją lub przedłużoną hospitalizacją, uporczywą lub znaczną niesprawnością, wrodzonymi anomaliami lub wadami wrodzonymi. Zdarzenie te mogą być prawdopodobnie związane z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, zapalenia płuc, niedodmy, ostrej niewydolności oddechowej, zachłystowego zapalenia płuc, zatrzymania oddychania, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 280,0 dni w grupie badanej i 187,0 dni w grupie kontrolnej [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym** ryzykiem wystąpienia ciężkiej infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych oraz ciężkiej retencji wydzieliny oskrzelowej, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 280,0 dni w grupie badanej i 187,0 dni w grupie kontrolnej [2].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 10 chorych nie wystąpi ciężka infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych;
- ciężka retencja wydzieliny oskrzelowej,

w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 280,0 dni w grupie badanej i 187,0 dni w grupie kontrolnej [2].

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – przyczyny zgonów pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

| Przyczyna zgonu | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy zmarli | 13 (16%) | 16 (39%) | 0,42 [0,22; 0,78] | <0,05 | 5 [3; 16] |
| Przyczyny zgonów | | | | | |
| Schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia^a | 7 (9%) | 12 (29%) | 0,30 [0,13; 0,69] | <0,05 | 5 [3; 16] |
| Schorzenia serca | 2 (2%) | 3 (7%) | 0,34 [0,07; 1,66] | >0,05 | - |
| Ogólne dolegliwości w miejscu podania | 2 (2%) | 1 (2%) | 1,03 [0,14; 7,73] | >0,05 | - |
| Schorzenia układu nerwowego | 2 (2%) | 0 (0%) | Peto OR=4,60 [0,24; 86,97] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; a) W tym z powodu: niewydolności oddechowej, ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymania oddychania, trudności w oddychaniu, aspiracji; b) Z powodu zatrzymania krążenia i oddychania; c) W tym: śmierć; ogólne pogorszenie stanu fizycznego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem** zgonu, w tym ryzykiem zgonu z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że 1 pacjent:

- na 5 chorych nie umrze;

- na 5 chorych nie umrze z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka** zgonu z powodu schorzeń serca, ogólnych dolegliwości w miejscu podania, czy schorzeń układu nerwowego, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2].

Wszystkie zgony wystąpiły w ciągu pierwszych 10 miesięcy badania. **Przyczyny zgonów w obu grupach były typowe dla przebiegu SMA [1].**

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zdarzenia/działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia [2].

| Punkt końcowy | | Grupa badana: nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna: leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR/ Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------------|
| Zdarzenia/działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia | | 13 (16%) | 16 (39%) | 0,42 [0,22; 0,78] | <0,05 | 5 [3; 16] |
| Poszczególne zdarzenia/działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia | | | | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | ogółem | 7 (9%) | 12 (29%) | 0,30 [0,13; 0,69] | <0,05 | 5 [3; 16] |
| | niewydolność oddechowa | 4 (5%) | 8 (20%) | 0,26 [0,09; 0,76] | <0,05 | 7 [4; 33] |
| | ostra niewydolność oddechowa | 1 (1%) | 1 (2%) | 0,51 [0,05; 4,86] | >0,05 | - |
| | zatrzymanie oddychania | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR = 4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |
| | zaburzenia oddechowe | 1 (1%) | 2 (5%) | 0,26 [0,03; 1,92] | >0,05 | - |
| | przydech | 0 (0%) | 1 (2%) | Peto OR =0,05 [0,001; 3,29] | >0,05 | - |
| Zaburzenia sercowe | ogółem | 2 (2%) | 3 (7%) | 0,34 [0,07; 1,66] | >0,05 | - |
| | zatrzymanie krążeniowo-oddechowe | 2 (2%) | 3 (7%) | 0,34 [0,07; 1,66] | >0,05 | - |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | ogółem | 2 (2%) | 1 (2%) | 1,03 [0,14; 7,73] | >0,05 | - |
| | zgon | 1 (1%) | 1 (2%) | 0,51 [0,05; 4,86] | >0,05 | - |
| | ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR =4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |

| Punkt końcowy | | Grupa badana: nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna: leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR/ Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego | ogółem | 2 (2%) | 0 (0%) | Peto OR =4,60 [0,24; 86,97] | >0,05 | - |
| | uszkodzenie mózgu | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR =4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |
| | encefalopatia niedotleniowo- niedokrwienna | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR =4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |

* Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka wystąpienia: zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia ogółem, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia oraz niewydolności oddechowej prowadzącej do przedwczesnego zakończenia leczenia, w wyniku zastosowania nusinersenu w porównaniu do leczenia pozorowanego. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych analizowanych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia [2].

Obliczone parametry NNT wskazują, że zastosowanie nusinersenu zamiast pozorowanego leczenia:

- u 5 pacjentów spowoduje, że u jednego na 5 chorych nie wystąpi zdarzenie/działanie niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia,
- u 5 pacjentów spowoduje, że u jednego na 5 chorych nie wystąpią zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia,
- u 7 pacjentów spowoduje, że u jednego na 7 chorych nie wystąpi niewydolność oddechowa prowadząca do przedwczesnego zakończenia leczenia,

w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 280,0 dni w grupie badanej i 187,0 dni w grupie kontrolnej [2].

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zdarzenia/działania niepożądane występujące w okresie 72 godzin od podania [2].

| Punkt końcowy | Grupa badana: Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna: leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR/ Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Ogółem | 51 (64%) | 24 (59%) | 1,09 [0,82; 1,52] | >0,05 | - |
| Infekcje i zakażenia pasożytnicze | 20 (25%) | 4 (10%) | 2,56 [1,01; 6,89] | <0,05 | 6 [3; 510] |

| Punkt końcowy | Grupa badana: Nusinersen 12 mg N=80 n (%) | Grupa kontrolna: leczenie pozorowane N=41 n (%) | RR/ Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|------------|------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 18 (22%) | 10 (24%) | 0,92 [0,48; 1,83] | >0,05 | - |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 14 (18%) | 5 (12%) | 1,44 [0,59; 3,66] | >0,05 | - |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 9 (11%) | 9 (22%) | 0,51 [0,23; 1,18] | >0,05 | - |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 7 (9%) | 2 (5%) | 1,79 [0,45; 7,43] | >0,05 | - |
| Badania laboratoryjne | 7 (9%) | 4 (10%) | 0,90 [0,30; 2,76] | >0,05 | - |
| Zaburzenia sercowe | 5 (6%) | 5 (12%) | 0,51 [0,17; 1,59] | >0,05 | - |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 5 (6%) | 2 (5%) | 1,28 [0,30; 5,60] | >0,05 | - |
| Zaburzenia psychiczne | 4 (5%) | 0 (0%) | 4,72 [0,58; 38,40] | >0,05 | - |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 3 (4%) | 2 (5%) | 0,77 [0,16; 3,77] | >0,05 | - |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 2 (2%) | 2 (5%) | 0,51 [0,09; 2,85] | >0,05 | - |
| Zaburzenia ze strony oczu | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR =4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |
| Zaburzenia układu nerwowego | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR =4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR =4,54 [0,07; 285,26] | >0,05 | - |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 0 (0%) | 1 (2%) | Peto OR =0,05 [0,001; 3,29] | >0,05 | - |

* Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do większości zdarzeń/działań niepożądanych występujących w okresie 72 godzin od podania; podawanie nusinersenu wiązało się jedynie z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zwiększeniem ryzyka wystąpienia infekcji/zakażeń pasożytniczych występujących w okresie 72 godzin od podania, w porównaniu do leczenia pozorowanego [2].

Parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że zastosowanie nusinersenu zamiast pozorowanego leczenia u 6 pacjentów spowoduje, że u jednego na 6 chorych wystąpią infekcje/zakażenia pasożytnicze w okresie 72 godzin od podania leku, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 280 dni w grupie badanej i 187 dni w grupie kontrolnej [2].

Zdarzenia niepożądane obserwowane w ciągu 24-72 godzin po podaniu dooponowym (dokanałowym) nie były związane ze stosowanym leczeniem lub formą podania leku, za wyjątkiem wymiotów (5% w grupie otrzymującej nusinersen vs 0% w grupie kontrolnej). Poza wymiotami, nie odnotowano innych

zdarzeń niepożądanych, związanych z procedurą punkcji lędźwiowej, prawdopodobnie ze względu na wiek pacjentów uczestniczących w badaniu i brak możliwości komunikacji werbalnej [1].

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w parametrach: biochemicznych i hematologicznych krwi, moczu, czynności życiowych, badaniach fizykalnych i neurologicznych czy elektrokardiografii, mogących mieć związek z terapią nusinersenem [1].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU PÓŹNIEJSZYM CZYLI >6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU II i III)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniające efektywność kliniczną nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku późniejszym (>6 miesiąca życia): randomizowane badanie kliniczne CHERISH (CS4) [12]-[19], nierandomizowane badanie kliniczne CS2 [35]-[39], [41] oraz jego fazę przedłużoną – CS12 [40], [41], a także badanie opisowe Weaver i wsp. 2017 [42]. Wyniki badania CHERISH (CS4) [12]-[19], którego celem była ocena efektywności klinicznej nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, przedstawiono w zasadniczej części analizy. Najważniejsze wyniki i wnioski z badania CS2 [35]-[39], [41], którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej w zależności od schematu dawkowania oraz badania CS12 [40], [41], będącego kontynuacją CS2, zaprezentowano w aneksie do niniejszej analizy (Rozdz. 14.5). W aneksie przedstawiono także wyniki opisowego badania Weaver i wsp. 2017 [42], którego celem była ocena bezpieczeństwa dooponowego podania nusinersenu przy wsparciu metod obrazowania, u pacjentów po operacjach deformacji kręgosłupa.

Celem randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego 3 fazy o akronimie CHERISH (CS4) [12]-[19] była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji nusinersenu w populacji chorych w wieku od 2 do 12 lat, z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni, u których objawy SMA ujawniły się w późniejszym wieku (>6 miesiąca życia). 126 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do dwóch grup: badanej i kontrolnej. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wiek pacjentów w momencie zakwalifikowania do udziału w badaniu: poniżej 6 roku życia oraz ≥ 6 roku życia. W grupie badanej pacjenci (N=84) otrzymali nusinersen w dawce 12 mg podawany dooponowo (dokanałowo), natomiast w grupie kontrolnej pacjenci (N=42) poddani zostali leczeniu pozorowanemu (symulacja podania leku, ang. *sham procedure*). Nusinersen w dawce 12 mg podawano dnia: 1, 29 i 85, a następnie dawkę podtrzymującą po 6 miesiącach (274 dnia). Mediana wieku pacjentów w czasie badań przesiewowych wynosiła 3 lata, a mediana wieku pierwszego wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych SMA wynosiła 11 miesięcy. Większość pacjentów (88%) miała 3

kopie genu *SMN2* (8% miało 2 kopie, 2% miało 4 kopie, liczba kopii była nieznana u 2% pacjentów). Oceniono, że u pacjentów najbardziej prawdopodobne było wystąpienie SMA typu II lub III. Pacjenci z grupy badanej oraz kontrolnej byli dobrze zbalansowani pod względem cech demograficznych oraz klinicznych objawów SMA. Przebieg choroby na początku leczenia był podobny, z wyjątkiem odsetka pacjentów, którzy kiedykolwiek osiągnęli zdolność stania bez wspomagania (13% chorych z grupy leczonej nusinersenem oraz 29% chorych z grupy kontrolnej) lub chodzenia ze wspomaganiem (24% pacjentów z grupy otrzymującej nusinersen i 33% pacjentów z grupy kontrolnej). Okres obserwacji w badaniu wynosił 15 miesięcy; (pacjenci byli leczeni nusinersenem przez 9 miesięcy, ale z uwagi na długi okres półtrwania leku przyjęto, że chorzy byli pod wpływem działania nusinersenu od momentu otrzymania pierwszej dawki do ostatniego dnia obserwacji, czyli 15 miesięcy) [12].

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania CHERISH [12]-[19] oraz charakterystykę populacji docelowej zamieszczono w aneksie w rozdziale 14.3, natomiast punkty końcowe oceniane w badaniu wraz z ich definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie CHERISH [12]-[19].

| Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie CHERISH |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skuteczność kliniczna |
| Główny punkt końcowy badania |
| Zmiana wyniku po 15 miesiącach udziału w badaniu, uzyskanego w rozszerzonej skali do oceny motorycznej Hammersmith (ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> ; HFMSE), względem wartości początkowych. |
| Odsetek pacjentów, którzy po 15 miesiącach udziału w badaniu uzyskali poprawę funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE, względem wartości początkowych. |
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli jakikolwiek nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO po 15 miesiącach udziału w badaniu. |
| Liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO po 15 miesiącach udziału w badaniu, w przeliczeniu na pacjenta. |
| Zmiana wyniku po 15 miesiącach udziału w badaniu, uzyskanego w zaktualizowanej skali do oceny funkcji kończyn górnych (ang. <i>Revised Upper Limb Module</i> ; RULM), względem wartości początkowych. |
| Odsetek pacjentów mogących stać samodzielnie po 15 miesiącach udziału w badaniu. |
| Odsetek pacjentów mogących chodzić ze wspomaganiem po 15 miesiącach udziału w badaniu. |
| Jakość życia*. |
| Stężenie białka SMN w płynie mózgowo-rdzeniowym. |
| Bezpieczeństwo |
| Zdarzenia/działania niepożądane. |
| Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane. |
| Przerwanie terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. |

* W częściowej analizie wyników nie przeprowadzono oceny jakości życia w skali ACEND oraz PedsQL.

Częściową analizę wyników badania CHERISH [12]-[19] przeprowadzono 31 sierpnia 2016 roku, w momencie, gdy wszyscy pacjenci przeszli ocenę w 6 miesiącu obserwacji i co najmniej 39 pacjentów przeszło ocenę w 15 miesiącu obserwacji. Spośród 126 zrandomizowanych pacjentów, w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania CHERISH [12]-[19], 35/84 (42%) pacjentów

z grupy otrzymującej nusinersen ukończyło udział w badaniu, a 49/84 (58%) chorych kontynuowało terapię, natomiast w grupie kontrolnej 19/42 (45%) pacjentów ukończyło udział w badaniu, a 23/42 (55%) chorych nadal kontynuowało terapię. Żaden z pacjentów nie został wycofany z badania [12].

Końcowa analiza wyników badania CHERISH [12]-[19] została przeprowadzona w lutym 2017 roku. Z uwagi na to, że wiarygodność danych z materiałów konferencyjnych [13], w których zaprezentowano wyniki końcowej analizy badania CHERISH jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu wykorzystano również wyniki częściowej analizy danych badania CHERISH, pochodzące z bardziej wiarygodnego Raportu dostarczonego przez Zamawiającego [12]. Po zakończeniu badania CHERISH pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii nusinersenem w badaniu SHINE [67]-[68].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU PÓŹNIEJSZYM >6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU II I III) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM

Dane z zakresu skuteczności klinicznej z częściowej analizy wyników przedstawiono przede wszystkim w oparciu o Raport z Badania Klinicznego CHERISH, dostarczony przez Zamawiającego [12] natomiast dane z zakresu skuteczności klinicznej z końcowej analizy wyników badania CHERISH zaprezentowano w oparciu o materiały konferencyjne [13], [16]. Analizę wyników skuteczności przeprowadzono:

- w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Modified Intent to Treat*; ITT), obejmujących wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (N=84)/pozorowanego leczenia (N=42) (populacja mITT);
- w populacji chorych, uwzględnionych w końcowej analizie wyników skuteczności (ang. *Efficacy Set*), zdefiniowanej jako subpopulacja pacjentów mITT, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 456 dnia (15 miesiąca) obserwacji (grupa otrzymująca nusinersen N=66; leczenie pozorowane N=34) [13], [16];
- w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (ang. *Interim Efficacy Set*), zdefiniowanej jako subpopulacja pacjentów mITT, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 456 dnia (15 miesiąca) obserwacji (grupa otrzymująca nusinersen N=35; leczenie pozorowane N=19). Populacja ang. *Interim Efficacy Set* obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli wizytę 456 dnia obserwacji i dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił co najmniej 463 dni (456 dni+7 dni). Dodatkowo analizowano wyniki w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (ang. *Interim Efficacy Set*), którzy mieli możliwość przejścia oceny w 6, 9 i 12 miesiącu obserwacji. Średni czas udziału w badaniu CHERISH wynosił 453,5 dni, i wszyscy pacjenci otrzymali 4 zaplanowane dawki nusinersenu lub procedury naśladującej podanie nusinersenu. W populacji Interim Efficacy Set w ramach

częściowej analizie przeprowadzono ocenę osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz dodatkową analizę wyników dla pozostałych punktów końcowych.

Brakujące wyniki dotyczące skuteczności uzupełniono metodą wielokrotnej imputacji [12], [13].

KOŃCOWA ANALIZA WYNIKÓW SKUTECZNOŚCI

Ocenę funkcji motorycznych przeprowadzono przy zastosowaniu skali HFMSE (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*), składającej się z łącznie 33 sekcji oceniających wykonywanie różnych ćwiczeń/aktywności fizycznych przez dziecko. Każdy parametr oceniany jest w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 2 punktów (wynik prawidłowy) stąd maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali HFMSE wynosi 66 punktów. Szczegółowy opis skali HFMSE przedstawiono w Aneksie w rozdziale 1.1.

Tabela 33. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 | MD [95% CI] | Wartość p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych [główny punkt końcowy] Średnia [#] [SE] ^c (SD) ^b | 3,9 [0,46] (4,22) | -1,0 [0,76] (4,93) | MD=4,9 [3,1; 6,7] ^{a ## ^} MD=4,9 [3,7; 6,1] [*] | 0000001 [^] <0,05 [*] |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; ^{*}Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; [#] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ^{##}Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, opartej na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanej do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali HFMSE. Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej:18; w grupie kontrolnej: 8; b) SD obliczone przez Autorów Analizy na podstawie przedziału SE, podanego w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** funkcji motorycznych w skali HFMSE, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

U pacjentów leczonych nusinersenem w dawce 12 mg, z krótszym czasem trwania choroby w momencie włączenia do badania, zaobserwowano większą poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

U młodszych pacjentów leczonych nusinersenem w dawce 12 mg, w momencie włączenia do badania, zaobserwowano większą poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Tabela 34. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥ 3 punkty, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 | OR [95% CI]/RR [95% CI] | Wartość p | NNT [95% CI] |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| Odsetek pacjentów z poprawą funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE względem wartości początkowych^a n (%) | 48* (56,8%) | 11* (26,3%) | OR=5,59 [2,1; 14,9][^] RR=2,18 [1,33; 3,84]* | 0,0006[^] <0,05* | 4 [3; 8] |

HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*). [^]Wartości obliczone w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; OR – iloraz szans (ang. *Odds Ratio*) obliczony w publikacji referencyjnej; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, w oparciu o rozkład dwumianowy. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej:18; w grupie kontrolnej: 8; Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed danym miesiącem obserwacji klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych z poprawą o ≥ 3 punkty wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotną statystycznie ($p<0,05$) szansą na poprawę** funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥ 3 punkty, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że stosowanie nusinersenu zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na 4 chorych nastąpi poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥ 3 punkty, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Ocenę osiągnięcia 6 głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego: samodzielnego siedzenia, stania ze wsparciem, raczkowania na dłoniach i kolanach, chodzenia ze wsparciem, samodzielnego stania i chodzenia, przeprowadzono zgodnie ze skalą WHO. Szczegółowy opis skali WHO zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 14.11.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=34 | MD [95% CI] | Wartość p |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Różnica odsetka pacjentów, którzy osiągnęli nowy | 19,7 [10,9; 31,3] | 5,9 [0,7; 19,7] | MD=13,8 [-6,6; 34,2] [^] | 0,0811 [^] |

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66 | Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=34 | MD [95% CI] | Wartość p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|-----------|
| kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości początkowych ^a % [95% CI] | | | RI=3,34* | |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. a) Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji; Proporcja pacjentów oparta na dokładnym CI (*exact CI*). Różnica w proporcjach oparta na dokładnym, bezwarunkowym CI (*exact unconditional CI*). Wartość p obliczona dokładnym testem Fishera. Pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed 15 miesiącem badania nie uwzględniano. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych, którzy po 15 miesiącach zachowali kamienie milowe rozwoju ruchowego osiągnięte w momencie włączenia do badania i osiągnęli co najmniej jeden nowy kamień milowy rozwoju ruchowego w czasie udziału w badaniu. Wartości obliczone w oparciu o analizę kowariancji z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanej do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego liczby uzyskanych kamieni milowych rozwoju ruchowego.

W przypadku obliczenia parametru względnego RI (ang. *Risk Increase*) analiza wykazała wzrost szansy na uzyskanie nowego kamienia milowego rozwoju ruchowego względem wartości początkowych, u pacjentów leczonych nusinersenem.

Nie zaobserwowano istotnego statystycznie ($p>0,05$) zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej 1 nowego kamienia milowego wg. skali WHO, względem wartości początkowych, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu do leczenia pozorowanego, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13], [16].

Tabela 36. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO w przeliczeniu na pacjenta. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66 | Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=34 | MD ^{##} [96% CI] | Wartość p |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta Średnia # [95% CI] | 0,2 [0,1; 0,3] | -0,2 [-0,4; 0,0] | 0,4 [0,2; 0,7][^] | 0,0001[^] |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; #Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ## Różnica w średniej liczbiej metodą najmniejszych kwadratów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą średnią** liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta, w porównaniu do wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13], [16].

Tabela 37. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66 | | | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=34 | | | % różnica w 15 miesiącu (grupa badana vs kontrolna)/ MD [95% CI]^ |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| | Wartość początkowa | Wartość w 15 miesiącu | % zmiana w 15 miesiącu | Wartość początkowa | Wartość w 15 miesiącu | % zmiana w 15 miesiącu | |
| Odsetek pacjentów siedzących ze wsparciem n (%) | 65 (98%) | 66 (100%) | +2% | 34 (100%) | 34 (100%) | 0% | +2% |
| Odsetek pacjentów raczkujących na rękach i kolanach n (%) | 13 (20%) | 20 (30%) | +10% | 7 (21%) | 1 (3%) | -18% | +28% |
| Odsetek pacjentów stojących ze wsparciem n (%) | 5 (8%) | 9 (14%) | +6% | 6 (18%) | 4 (12%) | -6% | +12% |
| Odsetek pacjentów chodzących ze wsparciem n (%) | 4 (6%) | 5 (8%) | +2% | 2 (6%) | 2 (6%) | 0% | +2% MD=15 [-19,1; 22,0] ^a p>0,9999 |
| Odsetek pacjentów stojących samodzielnie n (%) | 2 (3%) | 3 (5%) | +2% | 1 (3%) | 2 (6%) | +3% | -1% MD=-1,4 [-21,8; 19,3] ^a p>0,9999 |
| Odsetek pacjentów chodzących samodzielnie n (%) | 0 (0%) | 1 (2%) | +2% | 0% | 0% | 0% | +2% |

^a Wyniki podane w publikacji referencyjnej; a) Proporcja pacjentów oparta na dokładnym CI (*exact CI*). Różnica w proporcjach oparta na dokładnym, bezwarunkowym CI (*exact unconditional CI*). Wartość p obliczona dokładnym testem Fishera.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) szansy** na uzyskanie zdolności do samodzielnego stania czy chodzenia ze wsparciem, w porównaniu do wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że różnica w odsetku pacjentów z SMA typu II, III pomiędzy grupą otrzymującą nusinersen w dawce 12 mg a grupą kontrolną, w odniesieniu do chorych którzy:

- siedzieli ze wsparciem wynosiła 2% na korzyść nusinersenu;
- raczkowali na rękach i kolanach wynosiła 28% na korzyść nusinersenu;

- stali ze wsparciem wynosiła 12% na korzyść nusinersenu;
 - chodzili samodzielnie wynosiła 2% na korzyść nusinersenu;
- względem wartości początkowych, w 15 miesiącu obserwacji [13].

Ocenę sprawności kończyn górnych przeprowadzono w skali RULM (ang. *Revised Upper Limb Module*). Skala ta składa się z 20 pozycji (19 punktowanych), oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności. Łączny maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali RULM wynosi 37 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych. Szczegółowy opis skali RULM zamieszczono w Aneksie w rozdziale 14.11.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 | MD [95% CI]## | Wartość p |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------|---------------|
| Średnia zmiana wyniku testu RULM względem wartości początkowych Średnia #a [punkty] | 4,2 | 0,5 | 3,7 [2,5; 5,0]^ | 0,000001 ^ |

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RULM – uaktualniona skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); #Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ## Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej:18; w grupie kontrolnej: 8; Średnie oparte na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanym do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali RULM. Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** funkcji kończyn górnych w skali RULM, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

WYNIKI CZĘŚCIOWEJ ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Ocenę funkcji motorycznych przeprowadzono przy zastosowaniu skali HFMSE (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*), składającej się z łącznie 33 sekcji oceniających wykonywanie różnych ćwiczeń/aktywności fizycznych przez dziecko. Każdy parametr oceniany jest w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 2 punktów (wynik prawidłowy) stąd maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali HFMSE wynosi 66 punktów. Szczegółowy opis skali HFMSE przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.11.

Tabela 39. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | MD [95% CI] | Wartość p |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Brakujące dane imputowane | | | | |
| Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych [główny punkt końcowy] Średnia[#] [95% CI]^a (SD)^b | 4,0 [2,9; 5,1] (5,14) N=83 | -1,9 [-3,8; 0,0] (6,28) N=42 | 5,9 [3,7; 8,1]^{a ##^} MD=5,9 [3,85; 7,95][*] | 0,0000002[^] <0,05[*] |
| Dane zaobserwowane (bez imputacji) | | | | |
| Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych [główny punkt końcowy] Średnia (SD) | 4,3 (4,89) N=35 | -1,7 (5,01) N=19 | 6,0 [4,04; 7,96][*] | <0,05[*] |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; ^{*}Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; [#] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ^{##}Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, opartej na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem i współzmiennymi jako potencjalnymi czynnikami zakłócającymi (wiek każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowy wynik uzyskany w skali HFMSE). Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej: 49; w grupie kontrolnej: 23; b) SD obliczone przez Autorów Analizy na podstawie przedziału ufności [95% CI], podanego w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** funkcji motorycznych w skali HFMSE, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Tabela 40. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych, analizowana w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek i czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | MD ^{a ##} [95% CI] [^] / MD [95% CI] [*] | Wartość p [*] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu | | | | |
| poniżej 6 lat Średnia[#] [95% CI]^a (SD)^b | 4,9 [3,3; 6,5] (4,62) N=32 | -1,2 [-3,4; 1,1] (4,73) N=17 | 6,1 [3,3; 8,8][^] MD=6,1 [3,36; 8,84][*] | <0,05[*] |
| ≥6 lat Średnia[#] [95% CI]^a (SD)^b | 1,4 [0,6; 2,2] (0,71) N=3 | -12,1 [-13,3; -11,0] (0,83) N=2 | 13,6 [11,7; 15,5][^] MD=13,5 [12,51; 14,49][*] | <0,05[*] |
| Średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu | | | | |
| <25 miesięcy Średnia[#] [95% CI]^a (SD)^b | 8,1 [4,1; 12,1] (6,45) N=10 | -1,7 [-5,7; 2,3] (6,45) N=10 | 9,8 [3,8; 15,8][^] MD=9,8 [5,80; 13,80][*] | <0,05[*] |

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | MD ^{a ##} [95% CI] [^] / MD [95% CI] [*] | Wartość p [*] |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| ≥25 miesięcy i <44 miesiące Średnia [#] [95% CI] ^a (SD) ^b | 3,2 [0,9; 5,4] (4,45) N=15 | 0,6 [-3,0; 4,2] (4,50) N=6 | 2,6 [-1,8; 6,9] [^] MD=2,6 [-0,40; 5,60] [*] | >0,05 [*] |
| ≥44 miesiące Średnia [#] [95% CI] ^a (SD) ^b | 2,5 [0,8; 4,2] (2,74) N=10 | -7,7 [-11,4; -4,1] (2,25) N=3 | 10,2 [5,9; 14,6][^] MD=10,2 [8,04; 12,36][*] | <0,05[*] |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; ^{*}W celu weryfikacji wartości obliczonych w publikacji referencyjnej na podstawie indywidualnych danych pacjentów, Autorzy analizy przeprowadzili standardowe obliczenia dla zagregowanych danych; [#] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ^{##}Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Tabela oparta na zaobserwowanych danych. Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów i zmiana średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów dla porównania pomiędzy grupami, oparta na analizie kowariancji (ANCOVA), dopasowanej do każdego punktu czasowego z leczeniem jako stałym efektem i adjustowana do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali HFMSE; b) SD obliczone przez Autorów Analizy na podstawie przedziału ufności [95% CI], podanego w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie u pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE, w supopulacji chorych:

- zarówno w wieku <6 jak i ≥6 roku życia w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu;
- u których czas trwania choroby wynosił <25 miesięcy, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu;
- u których czas trwania choroby wynosił ≥44 miesiące, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu;

w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie (p>0,05) poprawy funkcji motorycznych w skali HFMSE w subpopulacji chorych z SMA typu II, III, u których czas trwania choroby wynosił ≥25 miesięcy i <44 miesiące, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg względem leczenia pozorowanego, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy. Brak poprawy wynika prawdopodobnie ze stabilizacji stanu pacjentów [12].

Tabela 41. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥ 3 punkty, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 9, 12 i 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | OB. [Miesiące] | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 | % różnica [^] | Wartość p | NNT/NNH [95% CI] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|-----------|------------------|
| Odsetek pacjentów z poprawą funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE względem wartości początkowych n* (%)^a | 6 | (47,6%) | (34,1%) | 13,5% | - | - |
| | 9 | (56,3%) | (28,7%) | 27,6% | - | - |
| | 12 | (51,3%) | (20,5%) | 30,8% | - | - |
| | 15 | (57,3%) | (20,5%) | 36,8% | - | - |

OB. – okres obserwacji; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); *Brak możliwości dokładnego oszacowania liczby pacjentów z poprawą wyniku w skali HFMSE z uwagi na dużą ilość danych uzupełnionych metodą wielokrotnej imputacji w publikacji referencyjnej; [^]Wartości obliczone w publikacji referencyjnej; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, w oparciu o rozkład dwumianowy. Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed danym miesiącem obserwacji klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych z poprawą o ≥ 3 punkty wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowych; pacjentów, którzy nie osiągnęli takiej poprawy klasyfikowano jako chorych z brakiem odpowiedzi.

Przeprowadzona analiza wykazała, że różnica w odsetku pacjentów z SMA typu II, III, którzy uzyskali poprawę funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE, względem wartości początkowych, wynosiła 13,5% w 6 miesiącu obserwacji, 27,6% w 9 miesiącu obserwacji, 30,8% w 12 miesiącu obserwacji oraz 36,8% w 15 miesiącu obserwacji, pomiędzy grupą otrzymującą nusinersen w dawce 12 mg a grupą kontrolną. Wszyscy pacjenci, którzy po 15 miesiącach osiągnęli poprawę funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE, względem wartości początkowych, byli w wieku 4 lat lub niższym, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu co wskazuje, że rozpoczęcie terapii nusinersenem w młodszym wieku może prowadzić do uzyskania większej poprawy w krótszym okresie czasu [12].

Ocenę osiągania 6 głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego: samodzielnego siedzenia, stania ze wsparciem, raczkowania na dłoniach i kolanach, chodzenia ze wsparciem, samodzielnego stania i chodzenia, przeprowadzono zgodnie ze skalą WHO. Szczegółowy opis skali WHO zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 14.11.

Tabela 42. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów którzy osiągnęli/utracili kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19 | % różnica [^] /RB/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT/NNH [95% CI]* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|-------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości początkowych ^a n (%) | 6* (17,1%) | 2* (10,5%) | 6,6% [^] RB=1,63 [0,43; 6,72]* | >0,05* | - |
| Odsetek pacjentów, którzy utracili ≥1 osiągnięty kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości początkowych n (%) | 0 (0%) | 4 (21%) | Peto OR=0,05 [0,01; 0,41]* | <0,05* | 5 [3; 12] |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. a) Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji. Pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed 15 miesiącem badania, klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych, którzy po 15 miesiącach zachowali kamienie milowe rozwoju ruchowego osiągnięte w momencie włączenia do badania i osiągnęli co najmniej jeden nowy kamień milowy rozwoju ruchowego w czasie udziału w badaniu.

Nie zaobserwowano istotnego statystycznie ($p > 0,05$) zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej 1 nowego kamienia milowego wg. skali WHO, względem wartości początkowych, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg w porównaniu do leczenia pozorowanego, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** szansą utraty co najmniej 1 kamienia milowego rozwoju ruchowego wg. skali WHO, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy.

Parametr NNT wyniósł 5, zatem zastosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że 1 pacjent na 5 chorych nie utraci co najmniej 1 kamienia milowego rozwoju ruchowego, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Tabela 43. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO w przeliczeniu na pacjenta. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19 | MD ^{^a##} / MD [96% CI]* | Wartość p* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| Zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta Średnia ^{#a} (SD) | 0,2 (0,47) | -0,1 (0,57) | 0,3 [^] MD=0,3 [0,09; 0,51]* | <0,05* |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; #Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ## Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Oszacowana przy zastosowaniu analizy kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanym do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowej liczby osiągniętych kamieni milowych. Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą średnią** liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta, w porównaniu do wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Ocenę sprawności kończyn górnych przeprowadzono w skali RULM (ang. *Revised Upper Limb Module*). Skala ta składa się z 20 pozycji (19 punktowanych), oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności. Łączny maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali RULM wynosi 37 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych. Szczegółowy opis skali RULM zamieszczono w Aneksie w rozdziale 14.11.

Tabela 44. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 | MD [95% CI] ^{## ^} | Wartość p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Średnia zmiana wyniku testu RULM względem wartości początkowych Średnia ^{#a} [punkty] | 3,7 | 0,3 | 3,4 | - |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RULM – uaktualniona skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); #Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ## Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji. Średnie oparte na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanym do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali RULM. Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych.

Po 15 miesiącach obserwacji, poprawa wyniku sprawności kończyn górnych w skali RULM, względem wartości początkowych wynosiła 3,7 punktów w grupie pacjentów z SMA typu II, III otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, natomiast w grupie kontrolnej 0,3 punkta [12].

Tabela 45. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych, analizowana w podgrupach pacjentów. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie porozowane | MD [95% CI] ^{^, ##, a} | Wartość p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali RULM względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu | | | | |
| poniżej 6 lat Średnia zmiana ^{#a} [punkty] | 4,3 N=32 | 1,2 N=17 | 3,1 [^] | - |
| ≥6 lat Średnia zmiana ^{#a} [punkty] | -0,8 N=3 | -3,3 N=2 | 2,5 [^] | - |
| Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali RULM względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu | | | | |
| <25 miesięcy Średnia zmiana ^{#a} [punkty] | 8,4 N=10 | 1,7 N=10 | 6,7 [^] | - |
| ≥25 miesięcy i <44 miesiące Średnia zmiana ^{#a} [punkty] | 2,0 N=15 | 1,4 N=6 | 0,6 [^] | - |
| ≥44 miesiące Średnia zmiana ^{#a} [punkty] | 1,5 N=10 | -1,5 N=3 | 3,0 [^] | - |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RULM – uaktualniona skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); [#] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ^{##} Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Tabela oparta na zaobserwowanych danych. Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów i zmiana średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów dla porównania pomiędzy grupami, oparta na analizie kowariancji (ANCOVA), dopasowanej do każdego punktu czasowego podczas leczenia jako stały efekt i adjustowana do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali RULM.

Po 15 miesiącach obserwacji poprawa sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM, względem wartości początkowych wynosiła 4,3 punktów w subpopulacji pacjentów z SMA typu II, III w wieku poniżej 6 roku życia, otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, a w grupie kontrolnej 1,2 punkta. W subpopulacji pacjentów ≥6 roku życia otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg zaobserwowano obniżenie sprawności kończyn górnych ocenianej w skali RULM, względem wartości początkowych o -0,8 punktu a w grupie kontrolnej o -3,3 punktu [12].

W subpopulacjach pacjentów z SMA typu II, III, u których czas trwania choroby wynosił <25 miesięcy, mieścił się w zakresie ≥25 miesięcy do <44 miesięcy oraz wynosił ≥44 miesiące, średnia poprawa wyniku uzyskanego w teście RULM, względem wartości początkowych, wynosiła w grupie chorych otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg odpowiednio 8,4; 2,0 i 1,5 punkta, a w grupie kontrolnej odpowiednio 1,7; 1,4 i -1,5 punkta, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Tabela 46. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – odsetek pacjentów stojących samodzielnie, odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 9, 12 i 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | OB. [mies.] | Grupa badana Nusinersen 12 mg | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane | % różnica [^] /RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT/NNH [95% CI] |
|----------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|------------------|
| Odsetek pacjentów stojących samodzielnie ^a n (%) | 9 | 1 (1,3%) N=76 | 1 (2,5%) N=40 | -1,2 [^] RR=0,53 [0,06; 4,98] | >0,05 | - |
| | 12 | 1 (1,9%) N=53 | 1 (3,4%) N=29 | -1,6 [^] RR=0,55 [0,06; 5,16] | >0,05 | - |
| | 15 | 0 (0,0%) N=35 | 1 (5,3%) N=19 | -5,3 [^] Peto OR=0,06 [0,001; 3,53] | >0,05 | - |
| Odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie ^a n (%) | 9 | 0 (0,0%) N=76 | 1 (2,5%) N=40 | -2,5 [^] Peto OR=0,06 [0,001; 3,40] | >0,05 | - |
| | 12 | 2 (3,8%) N=53 | 0 (0,0%) N=29 | 3,8 [^] Peto OR=4,79 [0,26; 88,53] | >0,05 | - |
| | 15 | 1 (2,9%) N=35 | 0 (0,0%) N=19 | 2,9 [^] Peto OR=4,68 [0,08; 283,46] | >0,05 | - |

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; OB. – okres obserwacji; a) Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji. Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed 9/12/15 miesiącem badania, klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. W pozostałych przypadkach, gdy chory nie był w stanie stać samodzielnie/chodzić ze wspomaganie w momencie włączenia do udziału w badaniu, a stał samodzielnie/chodził ze wspomaganie w 9/12/15 miesiącu, klasyfikowany był jako pacjent z pozytywną odpowiedzią.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w odsetku pacjentów, mogących stać samodzielnie bądź chodzić ze wspomaganie, w okresach obserwacji wynoszących 9, 12 i 15 miesięcy [12].

Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli kamień milowy rozwoju ruchowego w 15 miesiącu obserwacji byli w wieku <6 lat, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Należy podkreślić, że wielu chorych w momencie zakończenia zbierania danych nie ukończyło pełnych 15 miesięcy obserwacji i na ostatniej odnotowanej wizycie większość pacjentów leczonych nusinersenem osiągnęła nowy bądź utrzymała wcześniej osiągnięty kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości wyjściowych, co wskazuje na stabilizację choroby, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której pacjenci tracili uzyskane wcześniej kamienie milowe rozwoju ruchowego [12].

Ogólną ocenę stanu zdrowia pacjenta przeprowadzono z zastosowaniem skali CGI (ang. *Clinical Global Impression Change*), składającej się z 7 punktów. Skala ta pozwala na określenie czy i jakim stopniu pogorszył lub polepszył się stan zdrowia pacjenta, względem wartości początkowych; obejmuje 7 pozycji, gdzie: 1 – bardzo duża poprawa; 2 – duża poprawa; 3 – minimalna poprawa; 4 – brak zmian;

5 – minimalne pogorszenie; 6 – duże pogorszenie; 7 – bardzo duże pogorszenie. Ocena w skali CGI została wypełniona oddzielnie przez lekarza badającego oraz opiekuna pacjenta z SMA [12].

Tabela 47. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana wyniku uzyskanego przez chorych w Ogólnej Skali do oceny Stanu Pacjenta (ang. *Clinical Global Impression*, CGI), względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19 | RB/RR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------------|
| Zmiana wyniku w skali CGI, według lekarza badającego, względem wartości początkowych^a | | | | | | |
| Znaczna poprawa | Pacjenci z odpowiedzią [#] n (%) | 8 (23%) | 2 (11%) | RB=2,17 [0,60; 8,61] | >0,05 | - |
| | Pacjenci z brakiem odpowiedzi [#] n (%) | 27 (77%) | 17 (89%) | RR=0,86 [0,67; 1,16] | >0,05 | - |
| Jakakolwiek poprawa | Pacjenci z odpowiedzią [#] n (%) | 18 (51%) | 5 (26%) | RB=1,95 [0,94; 4,58] | >0,05 | - |
| | Pacjenci z brakiem odpowiedzi [#] n (%) | 17 (49%) | 14 (74%) | RR=0,66 [0,42; 1,05] | >0,05 | - |
| Brak pogorszenia | Pacjenci z odpowiedzią [#] n (%) | 30 (86%) | 16 (84%) | RB=1,02 [0,81; 1,40] | >0,05 | - |
| | Pacjenci z brakiem odpowiedzi [#] n (%) | 5 (14%) | 3 (16%) | RR=0,90 [0,27; 3,21] | >0,05 | - |
| Zmiana wyniku w skali CGI, według opiekuna pacjenta, względem wartości początkowych^a | | | | | | |
| Znaczna poprawa | Pacjenci z odpowiedzią [#] n (%) | 12 (34%) | 4 (21%) | RB=1,63 [0,67; 4,40] | >0,05 | - |
| | Pacjenci z brakiem odpowiedzi [#] n (%) | 23 (66%) | 15 (79%) | RR=0,83 [0,59; 1,22] | >0,05 | - |
| Jakakolwiek poprawa | Pacjenci z odpowiedzią [#] n (%) | 28 (80%) | 5 (26%) | RB=3,04 [1,58; 6,87] | <0,05 | 2 [2; 4] |
| | Pacjenci z brakiem odpowiedzi [#] n (%) | 7 (20%) | 14 (74%) | RR=0,27 [0,13; 0,54] | <0,05 | 2 [2; 4] |
| Brak pogorszenia | Pacjenci z odpowiedzią [#] n (%) | 33 (94%) | 14 (74%) | RB=1,28 [1,02; 1,85] | <0,05 | 5 [3; 61] |
| | Pacjenci z brakiem odpowiedzi [#] n (%) | 2 (6%) | 5 (26%) | RR=0,22 [0,05; 0,89] | <0,05 | 5 [3; 61] |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CGI - Ogólna Skala do oceny Stanu Pacjenta (ang. *Clinical Global Impression*); a) Tabela oparta na zaobserwowanych danych. % obliczono w oparciu o liczbę pacjentów na każdej wizycie, dla każdej z grup. #Definicja odpowiedzi oparta na 7-punktowej skali: **znaczna poprawa** – pacjenci z odpowiedzią - wynik w skali CGI ≤2 punkty; pacjenci z brakiem odpowiedzi - wynik ≥3 punktów; **jakakolwiek poprawa** – pacjenci z odpowiedzią - wynik ≤3 punkty; pacjenci z brakiem odpowiedzi; wynik ≥4 punkty; **brak pogorszenia** – pacjenci z odpowiedzią - wynik ≤4 punkty; pacjenci z brakiem odpowiedzi - wynik ≥5 punktów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania znacznej poprawy stanu zdrowia, jakiegokolwiek poprawy bądź braku pogorszenia stanu zdrowia w skali CGI względem wartości początkowych, w ocenie lekarza badającego w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w prawdopodobieństwie uzyskania znacznej poprawy stanu zdrowia w skali CGI względem wartości początkowych w ocenie opiekunów pacjentów z SMA typu II, III, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg w porównaniu do leczenia pozorowanego, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania jakiegokolwiek poprawy bądź braku pogorszenia stanu zdrowia w skali CGI względem wartości początkowych, w ocenie opiekunów, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 chorych wystąpi poprawa stanu zdrowia w skali CGI;
- 5 chorych nie wystąpi pogorszenie stanu zdrowia w skali CGI;

w ocenie opiekuna, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Tabela 48. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA, roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z przebiegiem SMA. Dane dla populacji mITT [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 | MD [95% CI]^ | Wartość p* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|------------|
| Nieadjustowany roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA ^a | 1,565 | 2,123 | - | - |
| Nieadjustowany roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z przebiegiem SMA ^a | 0,124 | 0,332 | - | - |

a) Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA, odnotowanych w czasie badania dla wszystkich pacjentów, podzielona przez całkowitą liczbę pacjento-lat w okresie obserwacji. W analizie uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie terapii.

Nieadjustowany roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z SMA typu II, III w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg wynosił 1,565, a w grupie kontrolnej 2,123.

Z kolei nieadjustowany roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu choroby wynosił 0,124 w grupie pacjentów z SMA typu II, III otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, natomiast 0,332 w grupie kontrolnej [12].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI, KTÓREGO OBJAWY UJAWNIŁY SIĘ W WIEKU PÓŹNIEJSZYM >6 MIESIĄCA ŻYCIA (SMA TYPU II I III) - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z LECZENIEM POZOROWANYM

W analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów (ang. *Safety Set*), którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/leczenia pozorowanego. Z uwagi na to, że wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę nusinersenu/leczenia pozorowanego, populacja *Safety Set* była tożsama z populacją mITT. W grupie badanej, otrzymującej nusinersen uwzględniono 84 pacjentów (łączy czas ekspozycji na badany lek wynosił 88,84 pacjentolata w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania 31 sierpnia 2016 roku), natomiast w grupie kontrolnej 42 pacjentów [12]. Wyniki końcowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o materiały konferencyjne [13], [16], natomiast wyniki częściowej analizy danych w oparciu o Raport z badania klinicznego CHERISH [12].

KOŃCOWA ANALIZA WYNIKÓW BEZPIECZEŃSTWA

W końcowej analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów (ang. *Safety Set*), którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/leczenia pozorowanego, do momentu zakończenia zbierania danych [13]. Z uwagi na to, że wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę nusinersenu/leczenia pozorowanego, populacja *Safety Set* była tożsama z populacją mITT.

Tabela 49. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji Safety Set (mITT) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | 78 (93%) | 42 (100%) | 0,93 [0,86; 1,04] | >0,05 | - |
| Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | 39 (46%) | 23 (55%) | 0,84 [0,60; 1,24] | >0,05 | - |
| Poważne zdarzenia niepożądane | 4 (5%) | 3 (7%) | 0,67 [0,18; 2,59] | >0,05 | - |

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|------------------|
| Potencjalne działania niepożądane/działania niepożądane ^a | 24 (29%) | 4 (10%) | 3,00 [1,20; 7,80] | <0,05 | 6 [4; 25] |
| Działania niepożądane ^a | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR=4,48 [0,07; 286,49] | >0,05 | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 14 (17%) | 12 (29%) | 0,58 [0,30; 1,15] | >0,05 | - |
| Ciężkie działania niepożądane | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |
| Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; a) U jednego z pacjentów odnotowano wymioty po narkozie, które w ocenie lekarza oceniającego były związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy. Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [13], [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$)** ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działania niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że stosowanie nusinersenu zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na 6 chorych wystąpi potencjalne działanie niepożądane/działanie niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – poszczególne zdarzenia niepożądane (nazewnictwo zgodne z preferowaną terminologią MedDRA), odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej w ciągu 72 godzin od procedury podania leku. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej | | | | | |
| Gorączka | 36 (43%) | 15 (36%) | 1,2 [0,77; 1,97] | >0,05 | - |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 25 (30%) | 19 (45%) | 0,65 [0,42; 1,06] | >0,05 | - |
| Ból głowy | 24 (29%) | 3 (7%) | 4,00 [1,41; 12,12] | <0,05 | 5 [3; 14] |
| Wymioty | 24 (29%) | 5 (12%) | 2,40 [1,05; 5,82] | <0,05 | 7 [4; 89] |
| Ból pleców | 21 (25%) | 0 (0%) | Peto OR=5,96 [2,22; 16,05] | <0,05 | 5 [3; 7] |
| Kaszel | 21 (25%) | 9 (21%) | 1,17 [0,61; 2,34] | >0,05 | - |
| Zapalenie nosogardzieli | 20 (24%) | 15 (36%) | 0,67 [0,39; 1,17] | >0,05 | - |
| Zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej w ciągu 72 godzin od procedury podania leku | | | | | |
| Ból pleców | 19 (23%) | 0 (0%) | Peto OR=5,77 [2,06; 16,17] | <0,05 | 5 [4; 8] |
| Ból głowy | 22 (26%) | 1 (2%) | 11,00 [2,05; 63,58] | <0,05 | 5 [3; 9] |
| Wymioty | 12 (14%) | 1 (2%) | 6,00 [1,08; 35,57] | <0,05 | 9 [5; 123] |
| Krwawienie z nosa | 4 (5%) | 0 (0%) | Peto OR=6,65 [0,57; 37,14] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w ryzyku wystąpienia gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia nosogardzieli czy krwawienia z nosa w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie**

statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia wymiotów, bólu pleców czy bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 7 chorych wystąpią wymioty;
- 5 chorych wystąpi ból pleców;
- 5 chorych wystąpi ból głowy;

w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w ryzyku wystąpienia krwawienia z nosa w ciągu 72 godzin od procedury podania leku [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia** wymiotów, bólu pleców czy bólu głowy, w ciągu 72 godzin od procedury podania leku [13].

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 9 chorych wystąpią wymioty;
- 5 chorych wystąpi ból pleców;
- 5 chorych wystąpi ból głowy;

w ciągu 72 godzin od procedury podania leku [13].

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych była związana z przebiegiem SMA, wiekiem pacjentów lub procedurą punkcji lędźwiowej [13].

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [16].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Zapalenie płuc | 2 (2%) | 6 (14%) | 0,17 [0,04; 0,69] | <0,05 | 9 [4; 36] |
| Grypa | 0 (0%) | 2 (5%) | 0,05 [0,00; 0,93] | <0,05 | 22 [7; 465] |
| Kamienia kałowe ^a | 0 (0%) | 2 (5%) | Peto OR=0,05 [0,00; 0,93] | <0,05 | 22 [7; 465] |
| Trudności w oddychaniu | 2 (2%) | 2 (5%) | 0,50 [0,09; 2,78] | >0,05 | - |
| Odwodnienie | 0 (0%) | 2 (5%) | Peto OR=0,05 [0,00; 0,93] | <0,05 | 22 [7; 465] |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; a) Fekaloma.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w ryzyku wystąpienia ciężkich trudności w oddychaniu natomiast z istotnym **statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem** ryzyka wystąpienia: ciężkiego zapalenia płuc, grypy, kamieni kałowych czy odwodnienia, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [16].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 9 chorych nie wystąpi ciężkie zapalenie płuc;
- 22 chorych nie wystąpi ciężka grypa;
- 22 chorych nie wystąpi ekstremalne kamienie kałowe (fekaloma);
- 22 chorych nie wystąpi ciężkie odwodnienie;

w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [16].

Nie zaobserwowano negatywnego wpływu terapii nusinersenem na liczbę płytek krwi, funkcje nerek czy aktywność enzymów wątrobowych [16].

CZĘŚCIOWA ANALIZA WYNIKÓW BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji Safety Set (mITT) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | 78 (93%) | 42 (100%) | 0,93 [0,86; 1,04] | >0,05 | - |
| Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | 35 (42%) | 20 (48%) | 0,88 [0,59; 1,34] | >0,05 | - |
| Poważne zdarzenia niepożądane | 4 (5%) | 3 (7%) | 0,67 [0,18; 2,59] | >0,05 | - |
| Potencjalne działania niepożądane/działania niepożądane | 25 (30%) | 3 (7%) | 4,17 [4,18; 12,60] | <0,05 | 5 [3; 13] |
| Działania niepożądane | 1 (1%) | 0 (0%) | Peto OR=4,48 [0,07; 286,49] | >0,05 | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 12 (14%) | 11 (26%) | 0,55 [0,27; 1,13] | >0,05 | - |
| Ciężkie działania niepożądane | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |
| Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy. Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$)** ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działań niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że stosowanie nusinersenu zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na 5 chorych wystąpi potencjalne działanie niepożądane/działanie niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – poszczególne zdarzenia niepożądane (nazewnictwo zgodne z preferowaną terminologią), odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej, zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej oraz zgony. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej | | | | | |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 23 (27%) | 16 (38%) | 0,72 [0,43; 1,22] | >0,05 | - |
| Zapalenie nosogardzieli | 17 (20%) | 15 (36%) | 0,57 [0,32; 1,02] | >0,05 | - |
| Kaszel | 20 (24%) | 9 (21%) | 1,11 [0,57; 2,24] | >0,05 | - |
| Gorączka | 33 (39%) | 15 (36%) | 1,10 [0,69; 1,82] | >0,05 | - |
| Wymioty | 21 (25%) | 4 (10%) | 2,63 [1,04; 7,05] | <0,05 | 7 [4; 135] |
| Ból pleców | 21 (25%) | 0 (0%) | Peto OR=5,96 [2,22; 16,05] | <0,05 | 5 [3; 7] |
| Ból głowy | 23 (27%) | 3 (7%) | 3,83 [1,35; 11,64] | <0,05 | 5 [4; 17] |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 12 (14%) | 11 (26%) | 0,55 [0,27; 1,13] | >0,05 | - |
| Zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej | | | | | |
| Wymioty | 21 (25%) | 4 (10%) | 2,63 [1,04; 7,05] | <0,05 | 7 [4; 135] |
| Ból pleców | 21 (25%) | 0 (0%) | Peto OR=5,96 [2,22; 16,05] | <0,05 | 5 [3; 7] |
| Ból głowy | 23 (27%) | 3 (7%) | 3,83 [1,35; 11,64] | <0,05 | 5 [4; 17] |
| Krwawienie z nosa | 6 (7%) | 0 (0%) | Peto OR=4,77 [0,84; 26,97] | >0,05 | - |
| Inne | | | | | |
| Zgony | 0 (0%) | 0 (0%) | - | - | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w ryzyku wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, kaszlu, gorączki, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy krwawienia z nosa, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy. Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zmarł w czasie trwania badania [12].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia** wymiotów, bólu pleców czy bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 7 chorych wystąpią wymioty;
- 5 chorych wystąpi ból pleców;
- 5 chorych wystąpi ból głowy;

w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Żadne z odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie było w ocenie lekarza badającego związane z zastosowanym leczeniem, natomiast niektóre dolegliwości np. ból głowy, pleców czy nudności miały związek z procedurą punkcji lędźwiowej. Nie odnotowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w parametrach biochemicznych krwi, parametrach hematologicznych, moczu, czynnościach życiowych, badaniach fizykalnych i neurologicznych, lub elektrokardiogramie, związanych ze stosowaniem nusinersenu [12].

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* |
|------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Zapalenie płuc | 2 (2%) | 5 (12%) | 0,20 [0,05; 0,86] | <0,05 | 11 [5; 101] |
| Grypa | 0 (0%) | 2 (5%) | 0,05 [0,00; 0,93] | <0,05 | 22 [7; 465] |
| Trudności w oddychaniu | 2 (2%) | 2 (5%) | 0,50 [0,09; 2,78] | >0,05 | - |
| Odwodnienie | 0 (0%) | 2 (5%) | Peto OR=0,05 [0,00; 0,93] | <0,05 | 22 [7; 465] |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w ryzyku wystąpienia ciężkich trudności w oddychaniu natomiast z istotnym **statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem** ryzyka wystąpienia: ciężkiego zapalenia płuc, grypy czy odwodnienia, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 11 chorych nie wystąpi ciężkie zapalenie płuc;
- 22 chorych nie wystąpi ciężka grypa;
- 22 chorych nie wystąpi ciężkie odwodnienie;

w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12].

Tabela 55. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zdarzenia niepożądane występujące z $\geq 5\%$ częstością w grupie otrzymującej nusinersen, w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej. Dane dla populacji Safety Set [12].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%) | RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|--------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Ból pleców | 19 (23%) | 0 (0%) | Peto OR=5,77 [2,06; 16,17] | <0,05 | 5 [4; 8] |
| Ból głowy | 22 (26%) | 1 (2%) | 11,00 [2,05; 63,58] | <0,05 | 5 [3; 9] |
| Wymioty | 11 (13%) | 1 (2%) | 5,50 [0,98; 32,77] | >0,05 | - |
| Krwawienie z nosa | 4 (5%) | 0 (0%) | Peto OR=4,65 [0,57; 37,14] | >0,05 | - |

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym wiąże się **z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia** bólu głowy lub bólu pleców, natomiast brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia wymiotów bądź krwawienia z nosa, w ciągu 72 godzin od wykonania procedury punkcji lędźwiowej [12].

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg zamiast leczenia pozorowanego spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 5 chorych wystąpi ból pleców;
- 5 chorych wystąpi ból głowy;

w ciągu 72 godzin od wykonania procedury punkcji lędźwiowej [12].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI ZDIAGNOZOWANYM PRZED WYSTĄPIENIEM PIERWSZYCH OBJAWÓW CHOROBY

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte badanie kliniczne fazy 2 o akronimie NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26], oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję nusinersenu, u pacjentów z genetycznie potwierdzonym SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Nusinersen podawano dooponowo (dokanałowo) w dawce 12 mg dnia 1, 15, 29, 64, a następnie dawkę podtrzymującą co 4 miesiące (183, 302, 421, 540, 659 i 778 dnia). Na podstawie liczby kopii genu *SMN2* uznano, że u pacjentów w tym badaniu najprawdopodobniej wystąpi SMA typu I lub II (65% chorych miało 2 kopie genu *SMN2*, natomiast 35% miało 3 kopie genu *SMN2*). Mediana wieku, w którym pacjenci otrzymali pierwszą dawkę wynosiła 19 dni [20].

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania NURTURE [20]-[26] oraz charakterystykę populacji docelowej zamieszczono w aneksie w rozdziale 14.3, natomiast punkty końcowe oceniane w badaniu wraz z ich definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie NURTURE [20]-[26].

| Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie NURTURE |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skuteczność kliniczna |
| Główny punkt końcowy badania |
| <p>Czas do zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji (wiek, w którym pacjent zmarł lub wymagał zastosowania wspomaganego oddychania, definiowanego jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja stosowana przez ≥ 6 godz./dobę, nieprzerwanie przez ≥ 7 kolejnych dni lub tracheotomia).</p> |
| <p>Odsetek pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy SMA, definiowane jako wystąpienie któregokolwiek z wymienionych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - masa ciała w wieku 13 lub 24 miesięcy poniżej 5. percentyla zgodnie z kryteriami WHO [2014] LUB jeśli w porównaniu z wartościami początkowymi wystąpiło obniżenie masy ciała ≥ 2 głównych percentyli (3., 5., 10., 25., 50.) LUB konieczność założenia przezskórnego zgłębnika do żołądka; - nieosiągnięcie następujących kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO: w wieku 13 i 24 miesięcy zdolność do siedzenia ze wsparciem, stania ze wsparciem, raczkowania na dłoniach i kolanach; dodatkowo w wieku 24 miesięcy chodzenia ze wsparciem, samodzielnego stania i samodzielnego chodzenia. - przerwanie terapii lub zgon przed wizytą zaplanowaną w 13. lub 24. miesiącu. <p>Ocena poszczególnych kryteriów w punkcie końcowym (masy ciała, założenia zgłębnika do żołądka i przerwania terapii) przeprowadzona została na podstawie dostępnych danych dla pacjentów, którzy mieli możliwość uczestniczenia w wizycie w 365. dniu obserwacji.</p> |
| Odsetek żyjących pacjentów. |
| <p>Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali HINE, względem wartości początkowych, definiowanej jako: w większej liczbie ocenianych kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego poprawa niż pogorszenie (za wyjątkiem rozmyślnego chwywania), względem wartości początkowych. Poprawę definiowano jako osiągnięcie 1-punktowego wzrostu w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu a 2-punktowy wzrost (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) względem wartości początkowych.</p> <p>*W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥ 2-punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥ 1-punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych.</p> <p>Pacjentów, którzy zmarli lub wycofali się z badania klasyfikowano jako chorych z brakiem odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego i uwzględniano w całkowitej liczbie chorych, w odniesieniu do której obliczono odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi.</p> |

| Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie NURTURE |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kolejny kamień milowy rozwoju ruchowego w skali WHO, względem wartości początkowych. |
| Zmiana oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych. |
| Zmiana CMAP względem wartości początkowych. |
| Ocena parametrów związanych ze wzrostem |
| Innunogenność. |
| Bezpieczeństwo |
| Zdarzenia/działania niepożądane. |
| Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane. |

Częściową analizę wyników badania NURTURE [20]-[26] przeprowadzono 31 października 2016 roku, w momencie w którym do badania zrekrutowano 20 na 25 planowanych pacjentów, a 18 chorych ukończyło 64 dni obserwacji (pierwsza wizyta oceniająca skuteczność) [20].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI ZDIAGNOZOWANYM PRZED WYSTĄPIENIEM PIERWSZYCH OBJAWÓW CHOROBY

Dane z zakresu skuteczności klinicznej w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników 31 października 2016 roku przedstawiono w przede wszystkim oparciu o dane z Raportu z Badania Klinicznego NURTURE, dostarczonego przez Zamawiającego [20] i uzupełniono o wyniki z materiałów konferencyjnych [13]-[17] oraz rejestrów badań klinicznych [18], [19]. Analizę wyników skuteczności przeprowadzono:

- w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Modified Intent to Treat*; mITT), obejmujących wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę nusinersenu (mITT; N=20);
- w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (ang. *Efficacy Set*), obejmującej 18/20 pacjentów, dla których dostępne były dane z wizyty 64 dnia obserwacji: 16 pacjentów ukończyło 183 dzień obserwacji, 11 pacjentów – 302 dzień obserwacji, 9 pacjentów – 365 dzień obserwacji a 5 chorych – 421 dzień obserwacji.

Dodatkowo, wyniki pacjentów leczonych nusinersenem zestawiono z wynikami ich starszego, nieleczzonego rodzeństwa z SMA [20].

Analizę mITT przeprowadzono jedynie dla głównego punktu końcowego, czyli odsetka pacjentów, którzy zmarli lub wymagali konieczności stosowania ciągłej wentylacji. Dla pozostałych punktów końcowych analizę wyników wykonano dla populacji Efficacy Set [20].

Tabela 57. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2 N=13 | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3 N=7 | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg N=20 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Odsetek pacjentów którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji ^a n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

a) Stałą wentylację definiowano jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja stosowana przez ≥6 godz./dobę, nieprzerwanie przez ≥7 kolejnych dni lub tracheotomia.

W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników 31 października 2016 roku, żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stosowania stałej wentylacji (definiowanej jako konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez ≥6 godz./dobę, nieprzerwanie przez 7 dni lub tracheotomia). Jedynie 1 pacjent wymagał stosowania nieinwazyjnej wentylacji przez ≥6 godz./dobę nieprzerwanie przez ≥1 dzień (4-6 godz. przez 9 kolejnych dni) z uwagi na ciężkie zdarzenia niepożądane związane z trudnościami w oddychaniu [20].

Ocenę uzyskiwania funkcji motorycznych (kamieni milowych rozwoju ruchowego) przez niemowlęta przeprowadzono przy zastosowaniu sekcji 2, skali HINE (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination*), obejmującej ocenę kontroli trzymanie głowy, siadania, rozmyślnego chwytania, przekręcania się, raczkowania, stania oraz chodzenia [20]. Szczegółowy opis skali HINE zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 1.1.

Tabela 58. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji Efficacy Set [20].

| Punkt końcowy | OB. [dni] | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2 N=13 | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3 N=7 | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg N=20 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Odsetek pacjentów którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE ^a n (%) | 64 | 9 (69%) N=13 | 4 (80%) N=5 | 13 (72%) N=18 |
| | 183 | 11 (100%) N=11 | 5 (100%) N=5 | 16 (100%) N=16 |
| | 302 | 7 (100%) N=7 | 4 (100%) N=4 | 11 (100%) N=11 |
| | 365 | 6 (100%) N=6 | 3 (100%) N=3 | 9 (100%) N=9 |
| | 421 | 5 (100%) N=5 | bd | 5 (100%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | | 12 (92%) N=13 | 5 (100%) N=5 |

OB. – okres obserwacji; a) Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali HINE, względem wartości początkowych, definiowanej jako: w większej liczbie ocenianych kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego poprawa niż pogorszenie (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania), względem wartości początkowych. Poprawę definiowano jako osiągnięcie 1 punktowego wzrostu w ocenie trzymanie głowy, przekręcanie się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu lub 2-punktowy

wzrost (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) względem wartości początkowych. W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥ 2 -punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥ 1 -punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie nusinersenem (chorzy, u których w większej liczbie kategorii ocenianych w sekcji 2 skali HINE nastąpiła poprawa niż pogorszenie) wynosił 72% 64 dnia obserwacji, a 100% w dniach 183, 302, 365 i 421, natomiast na ostatniej wizycie 94% [20].

Tabela 59. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana średniej liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych wg sekcji 2 skali HINE, względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20].

| Punkt końcowy | OB. [dni] | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2 | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3 | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Zmiana średniej liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE, względem wartości początkowych^a Średnia zmiana (SD)[^] | 64 | 1,6 (1,26) N=13 | 3,0 (2,55) N=5 | 2,0 (1,75) N=18 |
| | 183 | 10,0 (3,87) N=11 | 14,2 (3,27) N=5 | 11,3 (4,11) N=16 |
| | 302 | 14,6 (4,54) N=7 | 18,5 (1,29) N=4 | 16,0 (4,10) N=11 |
| | 365 | 17,7 (3,61) N=6 | 19,3 (2,52) N=3 | 18,2 (3,23) N=9 |
| | 421 | 18,2 (3,42) N=5 | bd | 18,2 (3,42) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 12,9 (7,27) N=13 | 19,0 (1,87) N=5 | 14,6 (6,78) N=18 |

OB. – okres obserwacji; [^] Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^a W przypadku, gdy na wizycie oceniany był co najmniej jeden kamień milowy rozwoju ruchowego, natomiast dla pozostałych nie przeprowadzono oceny, imputowano brakujące dane.

Średnia zmiana liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych wg sekcji 2 skali HINE, osiągniętych przez pacjentów, względem wartości początkowych, wzrastała na każdej kolejnej wizycie, za wyjątkiem 421 dnia obserwacji, w czasie którego zaobserwowano niewielkie obniżenie w stosunku do 365 dnia obserwacji. U żadnego z pacjentów nie wykazano pogorszenia wyniku uzyskanego w skali HINE względem wartości wstępnych.

Ponad 50% pacjentów osiągnęło przewidywany dla wieku kamień milowy rozwoju ruchowego w skali HINE, w następujących kategoriach:

- trzymaniu głowy: 88%, 91% i 100%, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji;
- przekręcaniu się: 81%, 82% i 78%, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji;
- siedzeniu: 63%, 73% i 67% odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji [20].

Wszystkich 9 pacjentów, którzy ukończyli 365 dzień obserwacji osiągnęło spodziewany w odniesieniu do wieku kamień milowy rozwoju ruchowego w kategorii zdolności do kopania i trzymania głowy

natomiast ponad 50% chorych osiągnęło kamień milowy w kategorii przekręcania się (78%), siedzenia (67%), raczkowania (56%) i chodzenia (56%). Uzyskane wyniki wskazują, że większość pacjentów leczonych nusinersenem osiąga odpowiedni do wieku rozwój ruchowy.

Od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu do ostatniej odnotowanej wizyty, większość pacjentów uzyskało maksymalny wynik dla kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE w zakresie:

- trzymania głowy (13/18 chorych; w tym 10/13 z liczbą kopii genu *SMN2*=2 oraz 5/5 z liczbą kopii genu *SMN2*=3);
- kopania (13/18 chorych; w tym 10/13 z liczbą kopii genu *SMN2*=2 oraz 5/5 z liczbą kopii genu *SMN2*=3);
- siedzenia (12/18 chorych; w tym 7/13 z liczbą kopii genu *SMN2*=2 oraz 5/5 z liczbą kopii genu *SMN2*=3);

natomiast w zakresie samodzielnego stania (3/18 chorych, w tym 1/13 z liczbą kopii genu *SMN2*=2 oraz 2/5 z liczbą kopii genu *SMN2*=3), a samodzielnego chodzenia (2/18 chorych, w tym 0/13 z liczbą kopii genu *SMN2*=2 oraz 2/5 z liczbą kopii genu *SMN2*=3) [20].

Ocenę sprawności nerwowo-mięśniowej pacjentów przeprowadzono w skali CHOP-INTEND (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*). Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w skali CHOP-INTEND to 64 punkty; im wyższy wynik tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa niemowlęcia. Szczegółowy opis skali CHOP-INTEND zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 1.1.

Tabela 60. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana średniego wyniku dla funkcji motorycznych, ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20].

| Punkt końcowy | OB. [dni] | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2 | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3 | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Zmiana średniego wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych Średnia zmiana (SD)^ | 64 | 3,9 (6,2) N=13 | 6,8 (6,83) N=5 | 4,7 (6,31) N=18 |
| | 183 | 9,1 (6,27) N=11 | 8,6 (6,99) N=5 | 8,9 (6,27) N=16 |
| | 302 | 8,3 (8,98) N=7 | 6,5 (5,0) N=4 | 7,6 (7,53) N=11 |
| | 365 | 6,3 (12,13) N=6 | 11,3 (9,45) N=3 | 8,0 (10,98) N=9 |
| | 421 | 4,2 (8,93) N=5 | bd | 4,2 (8,93) N=5 |

OB. – okres obserwacji; ^ Wartości podane w publikacji referencyjnej; CHOP-INTEND - skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*).

Średni wynik dla funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND wynosił (dla N=18) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 49,6 punktu, natomiast 54,3; 59,9; 58,1; 58,2 i 55,2 punkty odpowiednio w dniu 64, 183, 302, 365 i 421. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 2 pacjentów uzyskało całkowity wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 60 punktów (na 64 możliwe do zdobycia) [20].

Wzrost średniego wyniku dla funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych obserwowano na każdej wizycie w czasie trwania badania. Od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu do ostatniej wizyty, 16/18 (89%) pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND o ≥ 4 , a 7/18 (39%) pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik (64 punkty), co jest niemożliwe do osiągnięcia przez pacjentów z naturalnym przebiegiem SMA. Zmiana łącznego wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND przez pacjentów leczonych nusinersenem, względem wartości początkowych wynosiła od -7 do 22 punktów, przy czym większość chorych uzyskała poprawę o ≥ 4 punkty. Obniżenie łącznego wyniku dla funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND o >4 punkty na ostatniej wizycie, względem wartości początkowych zaobserwowano u 1/18 pacjentów [20], [23].

Ocenę osiągania 6 głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego: samodzielnego siedzenia, stania ze wsparciem, raczkowania na dłoniach i kolanach, chodzenia ze wsparciem, samodzielnego stania i chodzenia, przeprowadzono zgodnie ze skalą WHO. Szczegółowy opis skali WHO zaprezentowano w Aneksie w rozdziale 1.1.

Tabela 61. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO. Dane dla populacji Efficacy Set [20].

| Punkt końcowy | OB. [dni] | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2 | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3 | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO Średnia (SD) | 421 | 5 (2,2) N=5 | bd | 5 (2,2) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 1,4 (1,62) N=12 | 4,2 (1,79) N=5 | 2,2 (2,08) N=17 |

OB. – okres obserwacji.

W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, żaden z pacjentów nie osiągnął kamienia milowego rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Średnia liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO wzrastała od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu; wszyscy pacjenci którzy uzyskali „kamień milowy” wg. skali WHO zdołali go utrzymać do ostatniej wizyty w badaniu (do momentu zakończenia zbierania wyników) [20].

Tabela 62. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20].

| Punkt końcowy | OB. [dni] | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2 | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3 | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Odsetek pacjentów siedzących bez wsparcia n (%) | 0 | 0 (0%) N=10 | 0 (0%) N=4 | 0 (0%) N=14 |
| | 421 | 5 (100%) N=5 | bd | 5 (100%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 7 (58%) N=12 | 5 (100%) N=5 | 12 (71%) N=17 |
| Odsetek pacjentów raczkujących na rękach i kolanach n (%) | 0 | 0 (0%) N=10 | 0 (0%) N=4 | 0 (0%) N=14 |
| | 421 | 1 (20%) N=5 | bd | 1 (20%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 2 (17%) N=12 | 4 (80%) N=5 | 6 (35%) N=17 |
| Odsetek pacjentów stojących ze wsparciem n (%) | 0 | 0 (0%) N=10 | 0 (0%) N=4 | 0 (0%) N=14 |
| | 421 | 3 (60%) N=5 | bd | 3 (60%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 5 (42%) N=12 | 5 (100%) N=5 | 10 (59%) N=17 |
| Odsetek pacjentów chodzących ze wsparciem n (%) | 0 | 0 (0%) N=10 | 0 (0%) N=4 | 0 (0%) N=14 |
| | 421 | 1 (20%) N=5 | bd | 1 (20%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 2 (17%) N=12 | 3 (60%) N=5 | 5 (29%) N=17 |
| Odsetek pacjentów stojących samodzielnie n (%) | 0 | 0 (0%) N=10 | 0 (0%) N=4 | 0 (0%) N=14 |
| | 421 | 4 (80%) N=5 | bd | 4 (80%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 1 (8%) N=12 | 2 (40%) N=5 | 3 (18%) N=17 |
| Odsetek pacjentów chodzących samodzielnie n (%) | 0 | 0 (0%) N=10 | 0 (0%) N=4 | 0 (0%) N=14 |
| | 421 | 0 (0%) N=5 | bd | 0 (0%) N=5 |
| | Ostatnia odnotowana wizyta | 0 (0%) N=12 | 2 (40%) N=5 | 2 (12%) N=17 |

OB. – okres obserwacji.

421 dnia obserwacji wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem siedzieli samodzielnie, 20% raczkowało na rękach i kolanach, 60% stało ze wsparciem, 20% chodziło ze wsparciem, 80% stało samodzielnie, jednakże żaden nie chodził bez wspomaganie. Biorąc pod uwagę dane z ostatniej odnotowanej wizyty

71% chorych otrzymujących nusinersen siedziało samodzielnie, 35% raczkowało na rękach i kolanach, 59% stało ze wsparciem, 29% chodziło ze wsparciem, 18% stało samodzielnie, a 12% chodziło bez wsparcia [20].

U 4 pacjentów do 6 miesiąca życia zaobserwowano objawy SMA, w 183 dniu badania (3 chorych z liczbą kopii genu *SMN2*=2 oraz 1 chory z liczbą kopii genu *SMN2*=3); wszyscy 4 pacjenci spełnili kryteria zaburzenia wzrostu (definiowane jako masa ciała w odniesieniu do wieku wg. wykresu WHO poniżej 5 percentyla lub obniżenie prędkości wzrostu, skutkujące obniżeniem masy ciała w odniesieniu do wieku ≥ 2 głównych percentyli w ciągu 6 miesięcy); 1 spośród 4 pacjentów wymagał założenia przezskórnego zgłębnika gastrostomijnego, w celu wspomaganie odżywiania. W przeciwieństwie do naturalnego przebiegu SMA, wszyscy pacjenci nadal rozwijali się i zwiększali masę ciała, oraz osiągnęli kolejne „kamienie milowe” rozwoju ruchowego, odpowiednio do swojego wieku [20], [23].

U 4/9 pacjentów (44%) do 13 miesiąca życia (wszyscy z liczbą kopii genu *SMN2*=2, 3 spośród 4 pacjentów wymieniono w powyższym punkcie) zaobserwowano objawy SMA w 365 dniu obserwacji (definiowane jako masa ciała w odniesieniu do wieku wg. wykresu WHO poniżej 5 percentyla lub obniżenie prędkości wzrostu, skutkujące obniżeniem masy ciała w odniesieniu do wieku ≥ 2 głównych percentyli lub nieosiągnięcie wszystkich odpowiednich do wieku „kamieni milowych” wg. skali WHO, w 13 miesiącu życia); wszyscy 4 pacjenci byli w stanie siedzieć bez wspomaganie, a 1 chory stał ze wspomaganie 365 dnia obserwacji; $\frac{3}{4}$ pacjentów nie stało samodzielnie i nie raczkowało [20].

Wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem, poza jednym, przybierali na wadze w czasie udziału w badaniu, za wyjątkiem niewielkiego, przejściowego obniżenia wagi w 1. i 2. dniu obserwacji. Masa ciała każdego chorego była wyższa na ostatniej wizycie, w porównaniu do wartości początkowych. Średni przyrost masy ciała, długości ciała, obwodu głowy i klatki piersiowej pacjentów, w odniesieniu do wartości wstępnych, był obserwowany na każdej wizycie w trakcie uczestnictwa w badaniu [20].

CMAP jest elektrofizjologicznym pomiarem złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia, po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu. Pozwala na szacunkowe określenie liczby neuronów ruchowych (motoneuronów) w mięśniu lub w grupie mięśni. Amplituda CMAP może być mierzona u niemowląt ≥ 3 miesiąca życia; na jej podstawie można odróżnić zdrowe dziecko od chorego z pełnobjawowym SMA typu I, w tym samym wieku [20].

Tabela 63. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana amplitudy CMAP dla nerwów: strzałkowego i łokciowego, względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20].

| Punkt końcowy | OB. [dni] | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2=2</i> | Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2=3</i> | Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Zmiana amplitudy CMAP nerwu łokciowego względem wartości początkowych Średnia zmiana (SD) [mV] | 365 | 1,10 (2,189) N=6 | 3,33 (3,516) N=3 | 1,84 (2,683) N=9 |
| Zmiana amplitudy CMAP nerwu strzałkowego względem wartości początkowych Średnia zmiana (SD) [mV] | 365 | 0,83 (0,925) N=4 | -0,15 (2,051) N=2 | 0,50 (1,268) N=6 |

OB. – okres obserwacji.

W czasie terapii nusinersenem obserwowano wzrost amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego, względem wartości początkowych. Średnia amplituda CMAP dla nerwu strzałkowego ulegała czasowym zmianom, jednakże nie uległa obniżeniu względem wartości początkowych [20].

U jednego pacjenta leczonego nusinersenem stwierdzono przejściową obecność przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi, jednakże na kolejnej wizycie kontrolnej wynik był negatywny [20].

W badaniu NURTURE dodatkowo zestawiono informacje dotyczące osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego przez pacjentów otrzymujących nusinersen, z wynikami uzyskanymi przez starsze, nieleczone rodzeństwo z SMA. Na 16 przeanalizowanych par: pacjent leczony nusinersenem/nieleczone rodzeństwo, chorzy otrzymujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, które były nieosiągalne dla ich nieleczonych braci/siostr z SMA. Nie odnotowano przypadku, w którym starsze rodzeństwo niepoddane terapii osiągnęło kamień milowy rozwoju ruchowego, którego nie uzyskałby leczony nusinersenem pacjent. W momencie zakończenia zbierania danych, dla 13 pacjentów otrzymujących nusinersen, w wieku 6-7 miesięcy (wiek, w którym dzieci powinny siedzieć wg. skali HINE) były dostępne wyniki z wizyty kontrolnej w dniu 183. Na 10 ocenianych par pacjent/rodzeństwo, w przypadku których nieleczone rodzeństwo nie uzyskało zdolności siedzenia, 70% chorych leczonych nusinersenem było w stanie siedzieć samodzielnie, a 30% pacjentów siedzieć ze wspomaganiem. W momencie odjęcia zbierania danych, dostępne były wyniki dla rodzeństwa od 5 leczonych pacjentów, z 421 dnia obserwacji, odpowiadającemu 14 miesiącom życia, a więc momentu, w którym wg. skali HINE dziecko powinno chodzić samodzielnie. Żaden z pacjentów leczonych nusinersenem nie był w stanie chodzić samodzielnie w 421 dniu obserwacji;

jednakże 1 chory w wieku 14,1 miesiąca chodził trzymany za ręce, 2 chorych w wieku odpowiednio 14,2 miesiąca i 14,4 miesiąca odbijało się na nóżkach [20].

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU (PRODUKT LECZNICZY SPINRAZA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z RDZENIOWYM ZANIKIEM MIĘŚNI ZDIAGNOZOWANYM PRZED WYSTĄPIENIEM PIERWSZYCH OBJAWÓW CHOROBY

Analizę profilu bezpieczeństwa nusinersenu w populacji chorych z SMA, zdiagnozowanych przed wystąpieniem pierwszych objawów, przeprowadzono dla wszystkich zakwalifikowanych do udziału w badaniu pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (populacja mITT) [20].

Tabela 64. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20], [23].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg N=20 n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | 16 (80%) |
| Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane | 11 (55%) |
| Poważne zdarzenia niepożądane | 2 (10%) |
| Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek ze stosowanym leczeniem^a | 3 (15%) |
| Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z punkcją lędźwiową | 5 (25%) |
| Działania niepożądane | 0 (0%) |
| Działania niepożądane związane z punkcją lędźwiową | 5 (25%) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 6 (30%) |
| Ciężkie działania niepożądane | 0 (0%) |
| Zgon | 0 (0%) |
| Przerwanie/zakończenie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych | 0 (0%) |

a) W tym: osłabienie mięśni i trudności związane z podnoszeniem się (utrzymaniem masy ciała); hiperrefleksja i tachykardia; gorączka, wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), wzrost liczby leukocytów, limfocytów i eozynofiliów.

Spółród pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (listopad 2016) 16/20 (80%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia; 3 pacjentów doświadczyło zdarzeń/działań niepożądanych, które w ocenie lekarza badającego mogły mieć związek ze stosowaną terapią, natomiast u 5 (25%) pacjentów zaobserwowano zdarzenia/działania niepożądane związane w ocenie lekarza badającego z

procedurą punkcji lędźwiowej; 6 pacjentów doświadczyło co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego (1 chory - zapalenie oskrzeli, zakrzuszenie, zapalenie płuc; 1 - infekcja dróg moczowych; 1 - zaburzenie rozwoju, 1 - gorączka; 1 - wzdęcie brzucha, trudności w oddychaniu, odwodnienie i 1 - infekcja rinowirusem). Żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu i nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również żaden pacjent nie doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20].

Do działań niepożądanych związanych, w ocenie lekarza badającego, z procedurą punkcji lędźwiowej należały: dyskomfort i krwiak podtwardówkowy (u 1 pacjenta); zespół popunkcyjny, krwiak rdzenia kręgowego i nadciśnienie (u 1 pacjenta); krwiak zewnątrzoponowy, trudności z podnoszeniem się, tachykardia i osłabienie mięśni (u 1 pacjenta); krwawienie zewnątrzoponowe, krwotok podpajęczynówkowy, hiperrefleksja i tachykardia (u 1 pacjenta), obrzek pozabiegowy (u 1 pacjenta). Wszystkie działania niepożądane związane z procedurą punkcji lędźwiowej zostały wyleczone [20].

Tabela 65. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20].

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|
| | N=20 | n (%) |
| Zdarzenia niepożądane wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów | | |
| Infekcje i zakażenia pasożytnicze | 13 | (65%) |
| Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną | 9 | (45%) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 8 | (40%) |
| Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania | 6 | (30%) |
| Schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 6 | (30%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 4 | (20%) |
| Zdarzenie niepożądane zgodnie z preferowaną terminologią | | |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 8 | (40%) |
| Gorączka | 5 | (25%) |
| Zapalenie nosogardzieli | 4 | (20%) |
| Zapalenie ucha środkowego | 3 | (15%) |

| Punkt końcowy | Grupa badana Nusinersen 12 mg | |
|-------------------------------------------|-------------------------------|-------|
| | N=20 | n (%) |
| Kaszel | 3 | (15%) |
| Grypa | 3 | (15%) |
| Przekrwienie (obrzęk) błony śluzowej nosa | 3 | (15%) |
| Biegunka | 3 | (15%) |

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów, raportowanych w czasie leczenia nusinersenem należały: infekcje i zakażenia pasożytnicze (65%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (45%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (40%), ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania (60%), schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (30%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (20%). Do zdarzeń niepożądanych występujących u >3 pacjentów otrzymujących nusinersen, zgodnie z preferowaną terminologią należały: infekcje górnych dróg oddechowych (40%), gorączka (25%), zapalenie nosogardzieli (20%), zapalenie ucha środkowego (15%), kaszel (15%), grypa (15%), przekrwienie błony śluzowej nosa (15%), biegunka (15%) w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20].

Ponadto:

- u 14 pacjentów odnotowano wzrost liczby eozynofiliów, w większości łagodny (500-1500 eozynofiliów/ μ l);
- spośród 11 pacjentów z prawidłowymi wartościami i co najmniej 1 oceną wartości kinazy kreatynowej po rozpoczęciu leczenia, u 9 pacjentów zaobserwowano wzrost wartości kinazy kreatynowej w trakcie co najmniej 1 wizyty kontrolnej; większość odnotowanych przypadków była przemijająca;
- nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w parametrach hematologicznych, biochemicznych krwi, moczu, koagulacji, czynności życiowych czy elektrokardiogramów, związanych z przyjmowaniem nusinersenu;

w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20].

6. POZOSTAŁE BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 badań o niższej wiarygodności:

- 1 wieloośrodkowe, dwuramienne, prospektywne badanie o akronimie CS3A [27]-[34], dotyczące stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, u których objawy choroby ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I),
- 1 wieloośrodkowe, czteroramienne, prospektywne badanie o akronimie CS2 [35]-[39], [41] dotyczące stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, u których objawy choroby ujawniły się w wieku późniejszym > 6 miesiąca życia (SMA typu II lub III),
- 1 wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie o akronimie CS12 [40], [41] będące przedłużoną fazą badania CS10 i CS2, dotyczące stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, u których objawy choroby ujawniły się w wieku późniejszym > 6 miesiąca życia (SMA typu II lub III);
- 3 badania opisowe, jednoramienne, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej: Weaver i wsp. 2017 [42] (SMA typu II), Pechman i wsp. 2018 [43] oraz Messina i wsp. 2017 [44] (SMA typu I).

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 1.1). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [27]-[34], [35]-[39], [62], [40], [41] wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (SMA typu I) jak i w wieku późniejszym (SMA typu II i III). Procedura punkcji lędźwiowej, w czasie której jest podawany nusinersen jest dobrze tolerowana przez pacjentów [42], [43], [44].

W przytoczonym badaniu o akronimie CS3A [27]-[34], przeprowadzonym w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesiąca życia, SMA typu I) u większości chorych zaobserwowano klinicznie istotną odpowiedź na leczenie w następujących kategoriach: osiągnięciu kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego i funkcji motorycznych, przeżyciu i braku konieczności stosowania stałej wentylacji oraz w odniesieniu do nerwowo-mięśniowych parametrów elektrofizjologicznych. Wykazano, że stosowanie nusinersenu wiąże się z poprawą w zakresie

osiągnięcia kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego według sekcji 2. w skali HINE u 84% pacjentów oraz z poprawą funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND o średnio 11,5 punktu, w momencie przeprowadzenia częściowej analizy danych. Poprawa funkcji motorycznych o ≥ 2 punkty w co najmniej jednej kategorii dla kamieni milowych rozwoju ruchowego wystąpiła u 13 pacjentów (65%). Niektórzy z pacjentów uzyskali zdolność do samodzielnego siedzenia i przekręcania się, poprawę trzymania głowy, kopania, funkcji rąk, stania i chodzenia, a więc zmiany, które są nieosiągalne dla niemowląt z naturalnym przebiegiem SMA. Mimo znacznej poprawy funkcji motorycznych, stosowanie nusinersenu nie umożliwiło chorym uzyskania wszystkich funkcji motorycznych adekwatnych do wieku. W czasie terapii nusinersenem odnotowano wzrost średniej amplitudy CMAP o 1,56 mV dla nerwu strzałkowego i 0,62 mV dla nerwu łokciowego względem wartości początkowych, co może świadczyć o poprawie funkcji i ponownym unerwieniu motoneuronów. W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania mediana wieku zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji nie została osiągnięta z uwagi na to, że większość pacjentów żyła i nie wymagała stosowania stałej wentylacji. Procedura punkcji lędźwiowej, podczas której podawany był nusinersen nie budziła zastrzeżeń co do bezpieczeństwa. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu doświadczyli zdarzeń niepożądanych, w większości o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. U 80% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, które w ocenie lekarzy badających nie były związane z przyjmowaniem nusinersenu, a specyfiką jednostki chorobowej, jaką jest SMA [27].

W dwóch zidentyfikowanych badaniach CS2 [35]-[39], [62], [41] i CS12 [40], [62], [41] oceniano stosowanie nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w późniejszym wieku (SMA typu II i III). Analiza objęła 28 pacjentów, którzy otrzymali swoją pierwszą dawkę produktu leczniczego w badaniu CS2, a następnie zostali przeniesieni do badania CS12; łączny czas leczenia wynosił 3 lata. Wykazano, że stosowanie nusinersenu wpływa na poprawę kliniczną ogólnych funkcji motorycznych jak i sprawności kończyn dolnych oraz górnych. Średnia poprawa oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE w stosunku do wartości początkowej wyniosła 9,1 (SD 6,61), a średni wynik całkowity po 1050 dniach leczenia wyniósł 33,1 (SD 13,02) punkty u pacjentów z SMA typu II; nie zaobserwowano fazy plateau. Pacjenci z SMA typu III wykazywali średnią poprawę oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE w stosunku do wartości początkowej wynoszącą 1,2 (SD 4,64), przy średnim wyniku całkowitym wynoszącym 52,6 (SD 12,78) po upływie 1050 dni [53]. Test 6MWT (test 6-minutowego marszu) przeprowadzano wyłącznie w przypadku pacjentów chodzących. U tych pacjentów po upływie 1050 dni zaobserwowano średnią poprawę przebytego dystansu wynoszącą 86,5 metra (SD 40,58) względem wartości początkowych, przy średnim końcowym dystansie 6MWT wynoszącym 333,6 metra (SD 176,47). Dwóch chodzących pacjentów (SMA typu III) niezdolnych wcześniej do samodzielnego funkcjonowania i jeden pacjent niechodzący (SMA typu II) uzyskało zdolność do samodzielnego chodzenia [53], [41].

Wszyscy pacjenci z badania CS2 z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg (N=9) doświadczyli zdarzeń niepożądanych, o łagodnym (55,5% pacjentów) lub umiarkowanym stopniu nasilenia (44,5%), spośród których żadne nie było związane z przyjmowanym lekiem jak również nie prowadziło do przerwania terapii. U 1 (11%) pacjenta odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane (zespół popunkcyjny) [35]-[39], [62].

Wyniki badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej Weaver i wsp. 2017 [42] (SMA typu II), Pechman i wsp. 2018 [43] oraz Messina i wsp. 2017 [44] (SMA typu I) wskazują, że punkcje lędźwiowe z dooponowym podaniem nusinersenu mogą być wykonywane bez ciężkich komplikacji u dzieci z SMA typu I i II. Punkcje lędźwiowe są stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów, niezależnie od grupy wiekowej, a standardowe procedury medyczne oraz uważny monitoring pacjentów przed i po zabiegu gwarantują jego bezpieczny przebieg [42], [43], [44]. Dooponowe podanie nusinersenu jest możliwe do przeprowadzenia przy zastosowaniu odpowiednich technik obrazowania (nawigacji za pomocą tomografii komputerowej wiązki stożkowej) nawet w przypadku pacjentów po chirurgicznej operacji deformacji kręgosłupa. Jedynie w badaniu Messina i wsp. 2017 [44] u jednego pacjenta odnotowano poważną bradykardię prowadzącą do przerwania leczenia, która mogła mieć związek z leczeniem nusinersenem.

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym bądź późniejszym (SMA typu I, II i III). Zastosowanie nusinersenu wiąże się z poprawą sprawności ruchowej u chorych, a terapia charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nusinersenu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa nusinersenu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Health Canada,

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

7.1. DANE Z BADAŃ UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ ANALIZIE BEZPIECZEŃSTWA, CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkowe publikacje dotyczące bezpieczeństwa – badania CS1 i CS10

Zidentyfikowano i omówiono 2 badania o akronimach CS1 oraz CS10 (opisane w 7 referencjach [45]-[51] i jednej prezentacji [62]) w których przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nusinersenu. Badania CS1 i CS10 nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej, ponieważ stosowano w nich inne (niższe) dawki nusinersenu, niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza®.

W otwartym, prospektywnym, czteroramiennym badaniu fazy 1 o akronimie CS1 [45] analizowano bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę oraz wstępną skuteczność kliniczną nusinersenu w populacji pacjentów w wieku od 2 do 14 lat, z pełnoobjawowym i genetycznie potwierdzonym SMA, typu II lub III. Uczestnicy badania (n=28) zostali przydzieleni do jednej z 4 grup doświadczalnych, w których otrzymali pojedynczą dawkę nusinersenu, podawaną dooponowo (dokanałowo): 1 mg (N=6), 3 mg (N=6), 6 mg (N=6) lub 9 mg (N=10). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, wyniki badania fizykalnego/neurologicznego, czynności życiowych, parametry badań laboratoryjnych, elektrokardiografia) zbierano 7 lub 29 dnia u pacjentów, którzy otrzymali nusinersen w dawce 1 mg lub 3 mg oraz 7 lub 29 i 85 dnia u chorych, którzy otrzymali nusinersen w dawce 6 mg lub 9 mg. Po 9-14 miesiącach od momentu podania pierwszej dawki nusinersenu, pacjenci mieli możliwość uczestniczenia w otwartej, przedłużonej fazie badania o akronimie CS10, w której otrzymali kolejną pojedynczą dawkę leku (6 mg lub 9 mg). Chorzy uczestniczący w badaniu CS1, a następnie w badaniu CS10 (badanie CS10 ukończyło 18 pacjentów) mieli wykonane łącznie 3 punkcje lędźwiowe: podczas pierwszej i trzeciej podawany był nusinersen, natomiast podczas drugiej punkcji pobierano jedynie płyn mózgowo-rdzeniowy do badania.

W badaniu o akronimie CS1 nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii nusinersenem. Łącznie 89% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w większości o łagodnym stopniu nasilenia, a jedynie 5 chorych w umiarkowanym stopniu nasilenia. Zestawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów otrzymujących nusinersen zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych, raportowanych z częstością >10% (czyli >2 chorych) u pacjentów przyjmujących nusinersen [45].

| Zdarzenie niepożądane | Wszyscy pacjenci przyjmujący nusinersen N=28 % (liczba zdarzeń) | Nusinersen 1 mg N=6 % (liczba zdarzeń) | Nusinersen 3 mg N=6 % (liczba zdarzeń) | Nusinersen 6 mg N=6 % (liczba zdarzeń) | Nusinersen 9 mg N=10 % (liczba zdarzeń) |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 89% (72) | 100% (25) | 67% (15) | 100% (11) | 90% (21) |
| Ból głowy | 39% (12) | 67% (4) | 0 | 50% (3) | 40% (5) |
| Zespół popunkcyjny | 21% (7) | 17% (2) | 33% (2) | 33% (2) | 10% (1) |
| Ból pleców | 18% (7) | 33% (2) | 33% (4) | 0 | 10% (1) |
| Gorączka | 14% (4) | 17% (1) | 0 | 17% (1) | 20% (2) |
| Zaparcie | 11% (3) | 33% (2) | 17% (1) | 0 | 0 |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 11% (5) | 0 | 17% (1) | 17% (1) | 10% (3) |
| Nudności | 11% (3) | 17% (1) | 33% (2) | 0 | 0 |
| Wymioty | 11% (3) | 17% (1) | 33% (2) | 0 | 0 |

Dwa zdarzenia niepożądane były prawdopodobnie związane z terapią nusinersenem: łagodna parestezja u pacjenta z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 1 mg oraz palpacje u chorego z grupy przyjmującej badany lek w dawce 3 mg; w obu przypadkach dolegliwości ustąpiły samoistnie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w czynnościach życiowych, wynikach badań fizykalnych/neurologicznych, wynikach badań laboratoryjnych lub elektrokardiografii. Nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi, w okresie 9-14 miesięcy po zastosowaniu pojedynczej dawki.

W publikacji Hache i wsp. 2016 [46] oceniano działania niepożądane związane ze sposobem podawania nusinersenu – punkcją lędźwiową, u pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie CS1 i jego przedłużonej fazie - CS10.

Tabela 67. Podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, raportowanych z częstością >10% (czyli >2 chorych) u pacjentów przyjmujących nusinersen [46].

| Zdarzenia/działania niepożądane | Pierwsza punkcja ^a lędźwiowa (N=28) n (%) | Druga punkcja ^b lędźwiowa (N=27) n (%) | Trzecia punkcja ^a lędźwiowa (N=18) n (%) | Wszystkie punkcje lędźwiowe łącznie (73) n (%) ^c |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci raportujący >1 działanie/zdarzenie niepożądane | 9 (32%) | 8 (30%) | 6 (33%) | 23 (32%) |
| Ból głowy | 4 (14%) | 4 (15%) | 1 (6%) | 9 (12%) |
| Ból pleców | 2 (7%) ^c | 3 (11%) | 3 (17%) | 8 (11%) |
| Zespół popunkcyjny | 5 (18%) ^c | 1 (4%) | 1 (6%) | 7 (10%) |
| Nudności | 2 (7%) | 0 | 0 | 2 (3%) |

| | | | | |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Ból w miejscu punkcji | 1 (4%) | 1 (4%) | 0 | 2 (3%) |
| Parestezja | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (1%) |
| Ból kończyn | 0 | 1 (4%) | 0 | 1 (1%) |
| Nudności związane z procedurą | 0 | 0 | 1 (6%) | 1 (1%) |
| Ból związany z procedurą | 0 | 0 | 1 (6%) | 1 (1%) |
| Wymioty | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (1%) |
| Reakcja w miejscu punkcji | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (1%) |
| Odwodnienie | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (1%) |
| Niedociśnienie | 0 | 0 | 1 (6%) | 1 (1%) |

a) Podczas pierwszej i trzeciej punkcji lędźwiowej podawany był nusinersen; b) Podczas drugiej punkcji lędźwiowej pobierano jedynie płyn mózgowo-rdzeniowy do badania; c) łączna liczba zdarzeń/działań niepożądanych podczas wszystkich 73 wykonanych punkcji lędźwiowych; c) Uczestnicy raportujący >1 działanie niepożądane po każdej punkcji lędźwiowej byli liczeni jedynie raz dla danej punkcji lędźwiowej.

W 67% przypadków ból głowy występował od 12 do 72 godzin, natomiast ból pleców od 1 godziny do 48 godzin po punkcji lędźwiowej. Zespół popunkcyjny u 50% pacjentów wystąpił między 12 a 48 godziną od nakłucia lędźwiowego, a u pozostałych chorych po 72 godzinach. Analiza komplikacji związanych z punkcją lędźwiową, przeprowadzona w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rozmiar igły punkcyjnej, wiek, typ SMA wykazała, że ból głowy, pleców oraz zespół popunkcyjny występuje częściej w przypadku użycia igły G21 lub G22, u starszych dzieci (8-14 lat) i u dzieci z SMA typu III [46].

Analizując wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań o CS1 i CS10 należy mieć na uwadze, że:

- stosowano w nich dawki nusinersenu niższe od dawki zarejestrowanej w charakterystyce produktu leczniczego Spinraza®;
- schemat podawania nusinersenu (pojedyncza dawka lub dłuższe odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi dawkami), różni się od schematu rekomendowanego w charakterystyce produktu leczniczego Spinraza®;

stąd raportowane działania/zdarzenia niepożądane w wyżej wymienionych badaniach mogą być niemiernodajne.

Dodatkowe publikacje dotyczące bezpieczeństwa – Mercuri i wsp. 2017

Zidentyfikowano i omówiono 1 opracowanie wtórne Mercuri i wsp. 2017 [52] (opisane w postaci abstraktu i posteru konferencyjnego), w którym przedstawiono zintegrowaną analizę wyników dotyczących bezpieczeństwa z 8 badań dedykowanych nusinersenowi (zakończonych bądź będących w toku): NURTURE, CS3A, ENDEAR, CS1, CS2, CS10, CS12 oraz CHERISH.

Populacja uwzględniona w zintegrowanej analizie obejmowała łącznie pacjentów z SMA (wszystkie typy), leczonych nusinersenem przez łącznie 355 pacjento-lat (mediana otrzymanych dawek analizowanej interwencji: 4) [52].

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem oddechowym, ból głowy, wymioty i ból pleców, a więc dolegliwości typowe dla przebiegu SMA bądź procedury punkcji lędźwiowej. U pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby obserwowano mniej zdarzeń niepożądanych, niż u pacjentów z pełnoobjawową chorobą w momencie diagnozy [52].

W badaniu ENDEAR, w grupie otrzymującej nusinersen 13 (16%) pacjentów zmarło, w porównaniu do 16 (39%) w grupie kontrolnej – najczęstszą przyczyną śmierci były schorzenia układu oddechowego (odpowiednio u 9% vs 29%) [52].

U pacjentów leczonych nusinersenem nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości w parametrach badań klinicznych, w tym związanych z funkcją wątroby czy nerek. W badaniach ENDEAR i CHERISH:

- nie zaobserwowano przypadków trwałej lub poważnej trombocytopenii jak również przypadków jakiegokolwiek krwawienia związanego z obniżeniem liczby płytek krwi u pacjentów leczonych nusinersenem;
- odsetek pacjentów z proteinurią był podobny w grupach badanych i kontrolnych, w przypadku gdy obecność potencjalnie zakłócających wyniki badań bakterii, azotynów czy esterazy leukocytów była wykluczona [52].

Tabela 68. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych notowanych w ramach zintegrowanej analizy bezpieczeństwa (w tabeli przedstawiono dane łącznie dla wszystkich pacjentów otrzymujących nusinersen w 8 badaniach) [52].

| Zdarzenia/działania niepożądane | Wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem N=260 Z badań: NURTURE, ENDEAR, CS3A, CS1, CS2, CS10, CS12, CHERISH n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zgon ^a | 17 (7%) |
| Zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania udziału w badaniu | 16 (6%) |
| Działania niepożądane | 1 (<1%) |
| Najczęściej występujące zdarzenie niepożądane Liczba zdarzeń/liczba pacjentów | 2995/247 (95%) |
| Zdarzenie niepożądane według klasyfikacji organów | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 145 (56%) |
| Infekcje i zakażenia pasożytnicze | 203 (78%) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 137 (53%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 75 (29%) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 138 (53%) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 99 (38%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 99 (38%) |
| Zaburzenia układu nerwowego | 79 (30%) |
| Nieprawidłowości w wynikach badań (laboratoryjnych, fizykalnych, czynności życiowych itp.) | 44 (17%) |
| Zaburzenia serca | 33 (13%) |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 32 (12%) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 28 (11%) |
| Zdarzenia niepożądane występujące u >10% pacjentów, zgodnie z preferowaną terminologią | |
| Gorączka | 113 (43%) |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 94 (36%) |
| Zapalenie nosogardzieli | 58 (22%) |
| Wymioty | 55 (21%) |
| Ból głowy | 52 (20%) |
| Zaparcia | 50 (19%) |
| Ból pleców | 45 (17%) |
| Kaszel | 44 (17%) |
| Zapalenie płuc | 41 (16%) |
| Zadurzenia oddychania | 31 (12%) |
| Skolioza | 29 (11%) |
| Biegunka | 27 (10%) |
| Niewydolność oddechowa | 27 (10%) |
| Zespół popunkcyjny | 26 (10%) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane^b | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 102 (39%) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 69 (27%) |
| Infekcje i zakażenia pasożytnicze | 77 (30%) |
| Zaburzenia serca | 12 (5%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 12 (5%) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 9 (3%) |
| Zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania | 9 (3%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 6 (2%) |
| Nieprawidłowości w wynikach badań (laboratoryjnych, fizykalnych, czynności życiowych itp.) | 3 (1%) |
| Zaburzenia układu nerwowego | 3 (1%) |
| Zaburzenia naczyniowe | 2 (<1%) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 1 (<1%) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 1 (<1%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 1 (<1%) |

a) Zgony raportowano w badaniach z udziałem pacjentów z SMA typu I (początek objawów w wieku niemowlęcym); były one typowe dla przebiegu tej postaci SMA i w ocenie lekarza badającego nie były związane z terapią nusinersenem; b) Prowadzące do zgonu/zwiększenia ryzyka zgonu, hospitalizacji/przedłużenia hospitalizacji, powodujące znaczną niepełnosprawność.

Health Canada, URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych *Health Canada, URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza® (nusinersen) [53]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego Spinraza® oparto na dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem niemowląt i dzieci, cierpiących na SMA oraz na badaniach prowadzonych metodą próby otwartej z udziałem niemowląt, u których rozpoznano SMA na podstawie badań genetycznych, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy oraz niemowląt i dzieci chorujących na SMA. Spośród 260 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Spinraza® przez maksymalnie 4 lata, 154 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres co najmniej 1 roku.

Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym

Ocenę częstotliwości działań niepożądanych oparto na następujących założeniach: bardzo częste ($\geq 1/10$); częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 69. Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie odcinka CS4 z częstością występowania przynajmniej 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza® w porównaniu z efektami leczenia pozorowanego (fikcyjne podanie leku).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Preferowany termin MedDRA | Kategoria częstości dla produktu medycznego Spinraza®, N=84 |
|---------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy* | Bardzo często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Wymioty* | Bardzo często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców* | Bardzo często |

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

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane ujawnione podczas stosowania produktu leczniczego Spinraza w okresie po wprowadzeniu do obrotu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza obserwowano powikłania związane z nakłuciem lędźwiowym, w tym poważne zakażenie, takie jak zapalenie opon mózgowych. Częstość występowania tych działań jest nieznaną, ponieważ zostały one zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaobserwowano działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Spinraza® przez nakłucie lędźwiowe. Większość z nich odnotowano w przeciągu 72 godzin po zabiegu. Częstość występowania oraz stopień ciężkości tych zdarzeń były podobne do oczekiwanych po nakłuciu lędźwiowym. Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Spinraza® nie zaobserwowano poważnych powikłań nakłucia lędźwiowego, takich jak poważne zakażenia.

Częstości występowania niektórych częstych działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym (np. ból głowy lub pleców) nie można ocenić w populacji niemowląt, u których stosowany jest produkt leczniczy Spinraza[®], ze względu na ograniczone możliwości komunikacyjne w tej grupie wiekowej.

Immunogenność

Przeprowadzono ocenę immunogenności nusinersenu u 229 pacjentów, u których określono obecność przeciwciał swoistych względem leku (ADA, ang. anti-drug antibodies) w osoczu przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia. Ogólnie częstość pojawiania się ADA była mała. U 13 (6%) pacjentów w czasie leczenia pojawiły się ADA, z czego u 2 osób pojawienie się przeciwciał miało charakter przejściowy, natomiast u 5 pacjentów obecność przeciwciał miała charakter trwały, a u 6 pacjentów nie została potwierdzona. Nie pojawił się widoczny wpływ ADA na odpowiedź kliniczną, zdarzenia niepożądane lub profil farmakokinetyczny nusinersenu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza[®] u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należących do tej grupy należy uważnie obserwować.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza[®] u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Spinraza[®] nie jest metabolizowany przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, dlatego jest mało prawdopodobne, aby konieczne było dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zabieg nakłucia lędźwiowego

Z zabiegiem nakłucia lędźwiowego może wiązać się wystąpienie działań niepożądanych (np. bólu głowy, bólu pleców, wymiotów). Podanie leku tą drogą może być obciążone trudnościami u bardzo młodych pacjentów i u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Lekarz może rozważyć wykorzystanie badania ultrasonograficznego lub innych technik obrazowania przy dooponowym podaniu produktu leczniczego Spinraza®.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensowych drogą podskórną lub dożylną obserwowano zaburzenia krzepnięcia krwi i małopłytkowość, w tym – przypadki ciężkiej postaci ostrej małopłytkowości. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się przeprowadzenie badań laboratoryjnych płytek krwi oraz wskaźników krzepnięcia przed podaniem produktu leczniczego Spinraza®.

Nefrotoksyczność

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensowych zarówno drogą podskórną lub dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie białka w moczu (najlepiej w pierwszej porannej próbce moczu). Przy uporczywie utrzymującym się dużym stężeniu białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Badania *in vitro* wykazały, że nusinersen nie indukuje metabolizmu przebiegającego z udziałem CYP450 ani nie jest jego inhibitorem. Badania *in vitro* wskazują, że prawdopodobieństwo występowania interakcji z nusinersenem związanych z kompetycyjnym wiązaniem z białkami osocza albo kompetycją z transporterami lub ich hamowaniem jest małe.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania nusinersenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Spinraza® w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nusinersen/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Spinraza®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach toksyczności u zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic. Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność ludzi.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spinraza® nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania związanych z wystąpieniem działań niepożądanych. W razie przedawkowania należy zapewnić leczenie podtrzymujące, konsultację ze specjalistą -pracownikiem służby zdrowia oraz uważną obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Interakcje

Badania *in vitro* wskazały, że nusinersen nie indukuje ani nie hamuje metabolizmu na drodze oksydacji za pośrednictwem enzymów CYP450, a tym samym nie powinien wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi wykorzystującymi te szlaki metaboliczne. Nusinersen nie jest substratem ani inhibitorem ludzkich transporterów BCRP, glikoproteiny P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 lub BSEP.

Charakterystyka określonych populacji pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano farmakokinetyki nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie można dokładnie ocenić wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek jako zmiennych towarzyszących w modelu farmakokinetyki populacyjnej, ze względu na rzadkie występowanie pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie ujawniły wyraźnej korelacji pomiędzy klinicznymi markerami biochemicznymi wątroby i nerek, a zmiennością międzyosobniczą.

Rasa

Większość pacjentów uczestniczących w badaniach było rasy kaukaskiej. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że wpływ rasy na farmakokinetykę nusinersenu jest mało prawdopodobny.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego nusinersenu.

Mutagenność

Nusinersen nie wykazał działania genotoksycznego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono podając nusinersen podskórnym myszom i królikom. Nie zaobserwowano wpływu na płodność samców lub samic, na rozwój zarodka i płodu ani na rozwój w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu.

Toksykologia

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych (14 tygodni i 53 tygodnie) dooportunym młodym makakom nusinersen był dobrze tolerowany. Wyjątkiem był ostry, przejściowy brak odruchów z dolnej części rdzenia kręgowego, który występował przy największej dawce w każdym badaniu (3 lub 4 mg na dawkę, co odpowiada 30 lub 40 mg na dawkę dooportuną u pacjentów). Te działania obserwowano w ciągu kilku godzin po podaniu dawki i na ogół ustępowały one w ciągu 48 godzin.

W trwającym 53 tygodnie badaniu polegającym na dooportunym podawaniu nusinersenu makakom do 14-krotności zalecanej rocznej klinicznej dawki podtrzymującej nie obserwowano żadnych działań toksycznych.

EPAR Spinraza® [54], [55]

Na stronach internetowych EMA odnaleziono również Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) oraz Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Spinraza®. W zakresie bezpieczeństwa nusinersenu, do najczęstszych działań niepożądanych (obserwowanych u >1 osoby na 10) należą ból głowy i ból pleców; jednakże u niemowląt nie można ocenić tych działań niepożądanych ze względu na brak możliwości komunikacji werbalnej. Uważa się, że powyższe działania niepożądane są związane z podaniem dooportunym (dokanałowym) nusinersenu [54], [55]. Analiza dostępnych danych wykazała korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była typowa dla przebiegu SMA lub wieku pacjentów. U niemowląt z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem objawów klinicznych (presymptomatycznym SMA) raportowano mniej zdarzeń niepożądanych, niż u niemowląt z pełnoobjawowym SMA, co wynikało z ich lepszego stanu zdrowia w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, który utrzymywał się podczas stosowania nusinersenu. W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SMA z początkiem choroby w wieku niemowlęcym ryzyko zgonu było znacznie niższe u chorych otrzymujących nusinersen, w porównaniu z grupą kontrolną. Dobry profil bezpieczeństwa nusinersenu

wykazano również w badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym (SMA typu II, III) [55].

FDA [56], [57], [58]

Na stronach FDA odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni: Ulotkę dla pacjentów zawierającą najważniejsze informacje o leku [56], a także Przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania leku [57] oraz Raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu [58].

Ulotka informacyjna dla pacjentów [56]

W ulotce informacyjnej do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 20% pacjentów przyjmujących nusinersen (Spinrazę®), z częstością o minimum 5% wyższą w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej zaliczono infekcje dolnych, górnych dróg oddechowych oraz zaparcia. W ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia krwawień, związanych z trombocytopenią (obniżeniem liczby płytek krwi) oraz zaburzeniami krzepnięcia krwi, a także toksycznego uszkodzenia nerek. Przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem jak i przed przyjęciem każdej kolejnej dawki terapii, zalecana jest kontrola poziomu płytek krwi, przeprowadzenie testu krzepliwości krwi (czas protrombinowy) oraz ilościowe oznaczenie białka w moczu.

Zdarzenia niepożądane związane z terapią nusinersenem opierają się na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych na łącznie 173 pacjentach w różnym wieku i z różnymi typami SMA, spośród których 120 chorych było eksponowanych na działanie leku przez co najmniej 6 miesięcy, a 83 przez minimum 1 rok.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, obejmujące niedodmę, występowały częściej u pacjentów otrzymujących nusinersen (14%), w porównaniu z chorymi w grupie kontrolnej (5%). Z uwagi na to, że do badania zostały włączone niemowlęta, należy mieć na uwadze, że w analizie bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione działania niepożądane raportowane werbalnie.

Tabela 70. Zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 5% pacjentów przyjmujących nusinersen (Spinrazę®) i występujące z częstością wyższą o minimum 5% w odniesieniu do grupy kontrolnej (leczenie pozorowane). Dane pochodzące z kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego w populacji niemowląt z objawami SMA.

| Zdarzenia/działania niepożądane | Spinraza® 12 mg ^a N=80 (%) | Leczenie pozorowane N=41 (%) |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| Infekcja dolnych dróg oddechowych ^b | 43 | 29 |
| Infekcja górnych dróg oddechowych ^c | 39 | 34 |
| Zaparcia | 30 | 22 |

| Zdarzenia/działania niepożądane | Spinraza® 12 mg ^a N=80 (%) | Leczenie pozorowane N=41 (%) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| Ząbkowanie | 14 | 7 |
| Obrzmienie śluzówki górnych dróg oddechowych | 6 | 2 |
| Aspiracja | 5 | 2 |
| Infekcja ucha | 5 | 2 |
| Skolioza | 5 | 2 |

a) 4 początkowe dawki po 12 mg (5 ml), a następnie dawki podtrzymujące co 4 miesiące; b) W tym: zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, wirusowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików spowodowane wirusem syncytialnym, zapalenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc spowodowane bakterią *Moraxella*, zapalenie płuc wywołane wirusem paragrypy, wirusowe infekcje dolnych dróg oddechowych, infekcje płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane pałeczką ropy błękitnej, zapalenie płuc spowodowane wirusem syncytialnym; c) W tym: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie tchawicy.

W otwartych badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących nusinersen raportowano ponadto: pojedynczy poważny przypadek hiponatremii, dwa przypadki wystąpienia wysypki (czerwonych plam-owrzodzeń) na skórze kończyn. Spinraza® może przyczynić się do redukcji wzrostu u niemowląt (długości ciała); nie wiadomo czy wpływ na wzrost jest odwracalny po zaprzestaniu terapii.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach otwartych z udziałem dzieci przyjmujących nusinersen należały: ból głowy (50%), ból pleców (41%), zespół popunkcyjny (41%). Większość wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych występowała w ciągu 5 dni po punkcji lędźwiowej.

Raport dotyczące przeglądu i oceny ryzyka stosowania Spinrazy® [57]

Bezpieczeństwo stosowania nusinersenu oceniano w populacji łącznie 173 chorych z kontrolowanych i niekontrolowanych badań, otrzymujących wnioskowaną interwencję; 83 pacjentów było eksponowanych na działanie nusinersenu przez co najmniej 1 rok, a 54 przez minimum 2 lata.

Około 15% (12/80) pacjentów zmarło w grupie leczonej nusinersenem, natomiast w grupie kontrolnej 32% (13/41) chorych; 17/25 zgonów spowodowanych było zaburzeniami ze strony układu oddechowego. W ocenie klinicznego recenzenta ds. bezpieczeństwa, odnotowane zgony były związane z komplikacjami wynikającymi z przebiegu SMA (za wyjątkiem pacjenta, w przypadku którego przyczyna śmierci była niejasna).

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które w większości przypadków były związane z przebiegiem SMA raportowano u 70% pacjentów leczonych nusinersenem i u 80% chorych z grupy kontrolnej. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących odpowiednio w grupie otrzymującej nusinersen i grupie kontrolnej, należały: trudności w oddychaniu (24% vs 24%), niewydolność oddechowa (21% vs 24%), zapalenie płuc (18% vs 10%), ostra niewydolność oddechowa (14% vs 17%), niedodma (14% vs 5%), zachłystowe zapalenie płuc (8% vs 10%),

infekcje rinowirusem (8% vs 5%), wirusowe zapalenie płuc (6% vs 2%), zatrzymanie krążenia i oddychania (6% vs 7%) [57].

Zdarzenia niepożądane związane z procedurą punkcji lędźwiowej obejmowały przede wszystkim ból pleców (17%), zespół popunkcyjny (12%, w tym 2/21 przypadków skategoryzowano jako ciężkie), ból głowy (12%), wymioty (9%), nudności (5%). Większość zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem dooponowym (dokanałowym) raportowano u dzieci z SMA, którego objawy ujawniły się w późniejszym wieku; niemowlęta z uwagi na niezdolność od komunikacji werbalnej, nie mogły sygnalizować niepokojących objawów. U niemowląt z SMA przed ujawnieniem pierwszych objawów, do działań niepożądanych związanych z nieudanymi próbami punkcji lędźwiowej należały krwiak rdzenia kręgowego, krwotok zewnątrzoponowy, krwotok podpajęczynówkowy rdzenia kręgowego, krwiak nadtwardówkowy, krwiak podtwardówkowy [57].

Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA SOC, 10% pacjentów otrzymujących nusinersen i 5% chorych z grupy kontrolnej doświadczyło zaburzeń neurologicznych. U 2 pacjentów leczonych nusinersenem, neurologiczne zdarzenia niepożądane zakwalifikowano jako ciężkie, jednakże w opinii klinicznego recenzenta ds. bezpieczeństwa nie były one związane ze stosowaną interwencją [57].

Nieprawidłowości w parametrach badań laboratoryjnych, przejawiające się:

- obniżoną liczbą płytek krwi wykazano u 11% pacjentów z grupy leczonej nusinersenem, w porównaniu z 0% chorych w grupie kontrolnej;
- proteinurią wykazano u 33% pacjentów z grupy leczonej nusinersenem, w porównaniu z 5% chorych w grupie kontrolnej;
- obniżonym poziomem wodorowęglanów w surowicy u 67% pacjentów w grupie leczonej nusinersenem (32/48 pacjentów, u których przeprowadzono badanie poziomu wodorowęglanów);
- obniżony poziom sodu we krwi (hiponatremię), wymagającą leczenia wykazano u 2% (1 chory) pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen, w porównaniu z 0% chorych w grupie kontrolnej;
- wzrostem poziomu aminotransferazy alaninowej trzykrotnie powyżej górnej granicy normy wykazano u 4% (2/55) pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen, w porównaniu z 0% (0/25) chorych w grupie kontrolnej;

obserwowano w badaniu o akronimie CS3B [57].

Przegląd korzyści i ryzyka stosowania nusinersenu (Spinrazy®) [58]

W ramach raportu dotyczącego przeglądu i oceny ryzyka stosowania nusinersenu (Spinrazy®) [58] zidentyfikowano kilka problemów dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji. Problemy te nie przewyższają korzyści wynikających z terapii nusinersenem, ale należy je uwzględnić wraz z odpowiednimi zaleceniami, w informacji dla lekarzy przepisujących lek.

Kwestie te obejmują:

- ryzyko krwawień – trombocytopenię raportowano u 11% pacjentów otrzymujących nusinersen w porównaniu z 0% chorych w grupie kontrolnej; na podstawie wyników z bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stwierdzono że 2% pacjentów otrzymujących nusinersen miało liczbę płytek krwi <100 000 μ l. Trombocytopenia może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień po punkcji lędźwiowej, stąd też zalecane jest wykonanie testów na krzepliwość krwi przed rozpoczęciem terapii nusinersenem jak i przed podaniem kolejnych dawek leku;
- toksyczne uszkodzenie nerek – nusinersen akumuluje się w nerkach, podobnie jak inne leki z grupy antysensownych oligonukleotydów. W badaniu o akronimie CS3B 33% pacjentów otrzymujących nusinersen miało podwyższony poziom białka w moczu, w porównaniu z 20% chorych z grupy kontrolnej (fikcyjne podanie leku). U dzieci z później występującymi objawami SMA, przyjmujących nusinersen przez średnio 34 miesiące, u 69% zaobserwowano podwyższenie poziomu białka w moczu. Raportowano potencjalny związek terapii innymi oligonukleotydami z śmiertelnym kłębuszkowym zapaleniem nerek, jednakże takich przypadków nie odnotowano w czasie leczenia nusinersenem. Zaleca się oznaczenie poziomu białka w moczu przed rozpoczęciem terapii nusinersenem jak i przed podaniem każdej kolejnej dawki leku;
- hiponatremię – raportowano pojedynczy przypadek wystąpienia przedłużającej się, poważnej hiponatremii u pacjenta przyjmującego nusinersen. Zalecany jest potkmarketingowy monitoring pod kątem ciężkich przypadków hiponatremii;
- wpływ na wzrost – w badaniu o akronimie CS3B u pacjentów leczonych nusinersenem zaobserwowano obniżony wzrost, w porównaniu z grupą kontrolną;
- wysypkę i zapalenie naczyń krwionośnych – raportowano 3 przypadki zapalenia naczyń krwionośnych (w tym 1 przypadek udaru niedokrwiennego mózgu prawdopodobnie związanego z zapaleniem naczyń krwionośnych), mogących mieć związek z terapią nusinersenem. W 2 przypadkach terapia nusinersenem była kontynuowana, a wysypka wyleczona.
- neurotoksyczność – w badaniach na małpach zaobserwowano ryzyko wystąpienia neurotoksyczności, jednakże w badaniach klinicznych u pacjentów z SMA nie wykazano takiej korelacji;
- wpływ na wątrobę – nusinersen jest deponowany w wątrobie, stąd ma potencjał hepatotoksyczny. W badaniu o akronimie CS3B, niewielki wzrost ALT zaobserwowano u 4% pacjentów otrzymujących nusinersen, w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej. Wzrost poziomu ALT i AST może również pochodzić od mięśni szkieletowych. Zalecany jest potkmarketingowy monitoring pod kątem ciężkich przypadków hepatotoksyczności.

Przeciwciała skierowane przeciwko nusinersenowi wykazano u 5 pacjentów, jednakże nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z ich obecnością. Zalecane jest przeprowadzenie badań, mających na celu ustalenie, czy w czasie terapii nusinersenem pojawiają się przeciwciała skierowane przeciwko natywnemu dwuniciowemu DNA [58].

W badaniu o akronimie CS3B u 5% pacjentów przyjmujących nusinersen odnotowano wydłużenie skorygowanego odstępu QT powyżej 500 milisekund i wzrost o poniżej 60 ms względem wartości początkowych, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie kontrolnej. Wpływ terapii nusinersenem na repolaryzację serca, mierzoną wydłużeniem skorygowanego odcinka QT jest trudny do ustalenia [58].

7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NUSINERSENU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: wyniki badań o akronimie CS1 i CS10 [45]-[51], opracowanie Mercuri i wsp. 2017 [52], Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza® [53], Ulotka dla pacjentów [56], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [55], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa [54], Przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania leku [57] a także Raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu [58] wskazują na dobry profil bezpieczeństwa nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®). Obserwowane zdarzenia niepożądane, takie jak ból głowy, wymioty oraz ból pleców były związane z metodą podania nusinersenu poprzez punkcję lędźwiową i większość z nich odnotowano w ciągu 72 godzin po zabiegu [57], [45], [46], [54], [55]. W czasie stosowania produktu leczniczego Spinraza® zalecany jest monitoring pacjentów pod kątem zaburzeń krzepnięcia krwi i nefrotoksyczności [56], [58]. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 20% pacjentów przyjmujących nusinersen, z częstością o minimum 5% wyższą w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej zaliczono infekcje dolnych, górnych dróg oddechowych oraz zaparcia [56]. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących u pacjentów otrzymujących nusinersen należały: trudności w oddychaniu, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa, niedodma, zachłystowe zapalenie płuc, infekcje rinowirusem, wirusowe zapalenie płuc, zatrzymanie krążenia i oddychania. Zgony jak i ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie terapii nusinersenem były związane z komplikacjami wynikającymi z przebiegu SMA [57], [54], [55], [52].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne Zanetta i wsp. 2014 [59], Paton 2017 [60] oraz Corey 2016 [61], uwzględniające wnioskowaną interwencję (nusinersen) w terapii rdzeniowego zaniku mięśni.

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. przeglądów systematycznych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6), natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych Zanetta i wsp. 2010 [59], Paton 2017 [60] oraz Corey 2016 [61], które dotyczyły zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne Zanetta i wsp. 2014 [59] poświęcone było przeglądowi obecnie prowadzonych bądź planowanych badań klinicznych z zastosowaniem terapii molekularnej, w leczeniu pacjentów z SMA, celem opracowania Paton 2017 [60] był przegląd dostępnych danych dotyczących zastosowania nusinersenu w leczeniu SMA, natomiast publikacja Corey 2016 [61] dotyczyła wykorzystania antysensownych oligonukleotydów (ASO) w leczeniu różnych schorzeń, ze szczególnym uwzględnieniem chorób neurologicznych. Jakość metodologiczną odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono jako niską, przyznając 4 punkty w skali AMSTAR opracowaniu Zanetta i wsp. 2014 [59] oraz Paton 2017 [60], a 2 punkty w skali AMSTAR pracy Corey 2016 [61]. W żadnym z przeglądów nie oceniono i nie przedyskutowano jakości włączonych badań, nie oszacowano błędu publikacji, a najważniejsze wyniki przedstawiono w formie opisowej.

Wyniki uwzględnionego w ramach przeglądu systematycznego Zanetta i wsp. 2014 [59] badania klinicznego I fazy, z zastosowaniem nusinersenu w dawkach 1, 3, 6 lub 9 mg, u dzieci w wieku 2-12 lat z SMA wskazują na średnią poprawę funkcji motorycznych o 3,1 pkt. w skali HFMSE względem wartości początkowych (zmiana o 17,6%) oraz ustabilizowanie wyników CMAP, świadczące o braku pogorszenia funkcji motoneuronów i wzrost liczby jednostek motorycznych w mięśniu (MUNE), ocenianych po 85 dniach od podania leku. Największą poprawę funkcji motorycznych obserwowano po aplikacji dawki 9 mg (najwyższej spośród uwzględnionych w badaniu). Podkreślono również dobry profil bezpieczeństwa nusinersenu, przejawiający się brakiem istotnych działań/zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pojedynczej dawki 9 mg oraz dobrą tolerancję sposobu podania leku (podanie dooponowe). Również wstępne wyniki badania klinicznego fazy I z zastosowaniem nusinersenu (dawki

6 i 9 mg) w populacji dzieci z SMA wskazują na średnią poprawę funkcji motorycznych o 5,75 pkt. w skali HFMSE względem wartości początkowych, w okresie do 14 miesięcy po zastosowaniu pojedynczej dawki 9 mg. Obiecujące mogą być wyniki prowadzonego badania II fazy w grupie niemowląt, z zastosowaniem wielokrotnych dawek nusinersenu 6 lub 12 mg, jednakże podkreślono potrzebę przeprowadzenia badań porównujących skuteczność omawianej interwencji względem placebo. Należy mieć jednak na uwadze, że opracowanie wtórne Zanetta i wsp. 2014 [59] zostało przyjęte do druku w 2013 roku, a więc przed rejestracją i rozpoczęciem rekrutacji do randomizowanych badań klinicznych ENDEAR i CHERISH, poświęconych nusinersenowi, które są obecnie zakończone.

Wyniki badań I, II i III fazy uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Paton 2017 [60] wskazują na istotną skuteczność nusinersenu w zakresie poprawy funkcji motorycznych, która nie jest obserwowana u pacjentów z naturalnym przebiegiem SMA. Ponadto nusinersen w znaczny sposób wydłuża życie pacjentów z SMA typu I. Procedura punkcji lędźwiowej, podczas której podawany jest nusinersen jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a ewentualne dolegliwości bólowe z nią związane szybko ustępują. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia oraz miała związek z wiekiem dzieci oraz samym przebiegiem SMA [60].

W przeglądzie systematycznym Corey 2016 [61] zwrócono uwagę na obiecujące wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w badaniach klinicznych I i II fazy, z zastosowaniem nusinersenu u pacjentów z SMA. W populacji chorych z SMA, w wieku 2-14 lat (N=28), otrzymujących nusinersen w dawce 9 mg, uzyskano poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE. Z kolei wstępne wyniki badania z udziałem niemowląt z SMA (N=20), leczonych nusinersenem wykazały znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentów, przejawiającą się uzyskaniem nowych etapów rozwoju ruchowego, które są nieosiągalne w przypadku naturalnego przebiegu choroby: samodzielnego siedzenia (N=8); stania (N=5) czy chodzenia (N=2). Nusinersen jest ponadto dobrze tolerowany przez chorych, a obserwowane zdarzenia niepożądane mają zazwyczaj łagodny lub umiarkowany charakter [61].

Podsumowując, wyniki zawarte w opracowaniach wtórnych Zanetta i wsp. 2014 [59], Paton 2017 [60] oraz Corey 2016 [61] są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej - wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu w leczeniu chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Dodatkowo dooponowe podawanie nusinersenu (punkcja lędźwiowa) jest dobrze tolerowane przez pacjentów z SMA.

9. DYSKUSJA

Rdzeniowy zanik mięśni jest nieuleczalną chorobą nerwowo-mięśniową o podłożu genetycznym, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną choroby jest mutacja w genie *SMN1* (delecja eksonu 7. w chromosomie 5), którego produkt, białko SMN, odpowiedzialne jest za

prawidłowe funkcjonowanie neuronów ruchowych i przesyłanie impulsów z rdzenia kręgowego do mięśni szkieletowych. W wyniku niedoboru białka SMN dochodzi do degeneracji motoneuronów (neuronów ruchowych) rogów przednich rdzenia kręgowego, osłabienia siły mięśni szkieletowych, postępującego niedowładu i zaniku mięśni [92]. W zależności od okresu życia, w którym wystąpią pierwsze objawy oraz od osiągniętych przez chorego etapów rozwoju ruchowego, wyróżnia się trzy podstawowe kliniczne typy rdzeniowego zaniku mięśni: typ I, typ II), typ III. Dodatkowo, w niektórych opracowaniach wydziela się typ 0 (prenatalny) i typ IV (wieku dorosłego) [93], [92].

Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni waha w granicach 5,1-16,6 przypadków na 100 000 żywych urodzeń w ciągu roku na świecie [95], a w Polsce według danych z 2010 roku wynosi 10,3 przypadków na 100 000 żywych urodzeń [94]. Szacunkowa chorobowość punktowa SMA wynosi 1,31-1,87 przypadków na 100 000 osób [95]. **Oszacowano, że liczba pacjentów z SMA w Polsce w 2017 roku pozwala zaklasyfikować rdzeniowy zanik mięśni również do grona chorób ultrarzadkich [85].**

Ogólnym celem leczenia rdzeniowego zaniku mięśni jest wydłużenia życia pacjenta, możliwie jak najdłuższe przeżycie wolne od wentylacji inwazyjnej, poprawa bądź jak najdłuższe utrzymanie sprawności motorycznej, poprawa komfortu życia pacjenta. Odnalezione nieliczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na rdzeniowy zanik mięśni nie wskazują na żaden lek modyfikujący przebieg choroby, a zalecane postępowanie terapeutyczne ma jedynie charakter objawowy. U pacjentów z SMA wskazane jest wdrożenie wielokierunkowej opieki koordynowanej przez neurologa dziecięcego lub neurologa, uzależnionej od stanu funkcjonalnego chorego (chorzy leżący, siedzący, chodzący). W cięższych postaciach SMA, ze względu na silne osłabienie mięśni płuc, niezbędna jest opieka pulmonologa i regularne monitorowanie funkcji oddechowych, między innymi poprzez badania pulsoksymetrii i wymiany gazowej oraz badania spirometryczne, jak też ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu (nieinwazyjnego lub inwazyjnego). U chorych z SMA zalecane jest dostosowanie diety do trybu życia, a w razie potrzeby wprowadzenie karmienia dojelitowego. Opieka ortopedy oraz ortotyka ma na celu przeciwdziałać rozwijaniu się wad kręgosłupa i kończyn, związanych z osłabieniem i przykurczami mięśni. Odpowiednio prowadzona fizjoterapia i rehabilitacja mają za zadanie zachowanie siły mięśni, szczególnie tych najbardziej narażonych na osłabienie w SMA, oraz pełnego zakresu ruchów we wszystkich stawach [96], [97].

Nusinersen jest lekiem sierocym, i jak do tej pory jedynym preparatem zarejestrowanym w Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych w leczeniu SMA [85].

Nusinersen (Spinraza®) jest antysensownym oligonukleotydem (ASO), dedykowanym leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni spowodowanego przez mutację na chromosomie 5q, która prowadzi do niedoboru białka SMN, niezbędnego do przeżycia/prawidłowego funkcjonowania neuronów

ruchowych. W badaniach *in vitro* oraz w badaniach z zastosowaniem transgenicznego, zwierzęcego modelu SMA, wykazano, że nusinersen powoduje wzrost ilości niewyciętego eksonu 7 w transkryptach *SMN2* matrycowego RNA, a tym samym podwyższa produkcję białka SMN o pełnej długości [53], [56], [70].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu (produktu leczniczego Spinraza®) stosowanego w leczeniu pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na długim ramieniu chromosomu 5 (5qSMA). Podmiot odpowiedzialny ubiega się o finansowanie nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza®) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [99].

Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [99] jest genetycznie potwierdzona diagnoza SMA, związana z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5, a więc populacja docelowa jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® [53].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano oraz omówiono wyniki i wnioski z 2 badań randomizowanych, porównujących bezpośrednio nusinersen względem leczenia pozorowanego: ENDEAR (CS3B) [1]-[11], przeprowadzone w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I) oraz CHERISH (CS4) [12]-[19], przeprowadzone w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym, czyli >6 miesiąca życia (SMA typu II i III).

W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badanie o niższej wiarygodności NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26], przeprowadzone w populacji pacjentów ze zdiagnozowanym SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby; badania CS3A [27]-[34], Pechmann i wsp. 2018 [43] i Messina i wsp. 2017 [44] z udziałem pacjentów z SMA typu I oraz badania CS2 [35]-[39], [41], CS12 [40], [41] i Weaver i wsp. 2017 [42] z udziałem chorych z SMA typu II i III. Omówiono również badania w toku [64], [65]-[66], [67]-[68], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [45]-[51], [52], [53], [56], [57], [58] oraz opracowania (badania) wtórne [59], [60], [61].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19] były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi. W raporcie do randomizowanego badania ENDEAR (CS3B) [1]-[11] podano informację z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badanie typu *superiority*) natomiast w badaniu CHERISH (CS4) [12]-[19] nie podano wprost informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy, jednakże ze

względu na porównanie względem leczenia pozorowanego oraz sposób kalkulacji próby do badania, należy przypuszczać, że było to badanie typu *superiority*. Przeprowadzona ocena wiarygodności badań z randomizacją (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) w przypadku obu badań wskazuje na niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Poziom metodologiczny badań ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19] jest szczególnie wysoki, w porównaniu z badaniami przeprowadzonymi dla innych leków sierocych.

Jakość uwzględnionego w zasadniczej części analizy jednoramiennego badanie NURTURE [20]-[26] również oceniono jako wysoką (7 punktów), zgodnie z kryteriami NICE. Spośród pozostałych badań o niższej wiarygodności jakość metodologiczną badania CS3A [27]-[34] oceniono jako wysoką, natomiast badania CS2 [35]-[39], [62], [41] jako średnią, w skali NOS, a badaniu CS12 [40], [62], [41] przyznano 4 punkty zgodnie z kryteriami NICE, badaniu Pechmann i wsp. 2018 [43] 6 punktów, badaniu Weaver i wsp. 2017 [42] 5 punktów, natomiast badaniu Messina i wsp. 2017 [44] zaledwie 3 punkty. Należy mieć na uwadze, że niższa jakość metodologiczna badań CS2 [35]-[39], [62], [41] i CS12 [40], [62], [41] jest związana z brakiem publikacji pełnotekstowych, przez co ocenę przeprowadzono jedynie na podstawie danych zawartych w ang. *data on file* czy też rejestrów badań klinicznych. Z uwagi na powyższe przyczyny, przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena wiarygodności badań CS2 [35]-[39], [62], [41] i CS12 [40], [62], [41] może zaniżać ich rzeczywistą jakość.

Pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniach ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19], jak i w badaniach o niższej wiarygodności dobrze odpowiadają kryteriom kwalifikacji do leczenia nusinersenem w ramach proponowanego programu lekowego [99] jak i populacji uwzględnionej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® [53]. Populacja pacjentów w badaniach uwzględnionych w ramach niniejszej analizy obejmowała chorych z trzema podstawowymi typami klinicznymi SMA: I, II oraz III, jak również pacjentów z SMA zdiagnozowanym presymptomatycznie (na podstawie liczby kopii genu *SMN2* oceniono, że u chorych rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu I lub II). Nie zidentyfikowano natomiast badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 (typ prenatalny) oraz SMA typu IV. Przyczynami braku badań przeprowadzonych w populacji chorych z SMA typu 0 mogą być trudności w rekrutacji chorych, którzy umierają zazwyczaj przed ukończeniem 6 miesiąca życia [92].

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19], jak i w uwzględnionych w ramach niniejszej analizy badaniach o niższej wiarygodności w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” [99], która może odnieść

największe korzyści ze stosowania nusinersenu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Spinraza® [53] zaleca się podawanie nusinersenu w dawce wysycającej 12 mg (5 ml) w dniach 0, 14, 28 oraz 63, a następnie dawki podtrzymujące co 4 miesiące. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowaną dawkę leku, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza®. We wszystkich włączonych badaniach nusinersen w dawce 12 mg (5 ml) lub ekwiwalent dawki 12 mg podawano dooponowo (dokanałowo), drogą punkcji lędźwiowej, jednakże występowały niewielkie różnice w schemacie podawania poszczególnych dawek (Tabela 71). W przypadku badań, w których uczestniczyli pacjenci poniżej 2 roku życia, objętość podawanego roztworu nusinersenu a tym samym dawka, były dopasowane do wieku pacjenta oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego. Dni podawania leku w badaniu ENDEAR i NURTURE były zgodne z zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza®, w przypadku badania CS3A pominięto jedną dawkę wysycającą 29 dnia, a dawki podtrzymujące podawano co ok. 6 miesięcy, natomiast w badaniach CHERISH i CS2 (wraz z jego przedłużoną fazą CS12) aplikowano 3 dawki wysycające w 1, 29 i 84 dniu a następnie dawki podtrzymujące co 6 miesięcy. Mimo to, badania CHERISH [12]-[19], CS3A [27]-[34], CS2 [35]-[39] i CS12 [40] włączono do Analizy klinicznej, ponieważ zostały one uwzględnione w ChPL Spinraza®, co oznacza, że na ich podstawie Europejska Agencja ds. Leków (EMA) dopuściła ocenianą interwencję do obrotu we wszystkich typach SMA, a dłuższe odstępy pomiędzy dawkami nusinersenu nie stanowiły istotnej przeszkody w pozytywnym wnioskowaniu o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie leku.

W programie badań klinicznych dla nusinersenu oceniano zakres pojedynczych i wielokrotnych dawek od 1 mg do 12 mg. Oceniono również kilka różnych schematów dawkowania wysycającego i dwa różne schematy dawkowania podtrzymującego. Ostateczny schemat dawkowania został ujednoczony w oparciu o pojawiające się wyniki z badań klinicznych. Proponowany schemat dawkowania ujednoczony dla wszystkich pacjentów składa się z 4 dawek wysycających podawanych w ciągu pierwszych 2 miesięcy, po których następuje dawka podtrzymująca co 4 miesiące. Rzadziej stosowany schemat dawkowania (w tym 3 dawki wysycające, a następnie dawki podtrzymujące podawane co 6 miesięcy) oceniano w badaniu fazy 3 w populacji o późniejszym początku SMA (CHERISH). Chociaż ten schemat był bezpieczny i skuteczny, pojawiające się dane wskazują, że częstszy schemat dawkowania (zgodne z tym, który badano w ENDEAR i zalecany przy wprowadzeniu do obrotu) mógłby dodatkowo zwiększyć skuteczność, bez przewidywanych dodatkowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, które można by przypisać nusinersenowi.

Na chwilę obecną badania CHERISH [12]-[19], CS2 [35]-[39] i CS12 [40] są jedynymi dostępnymi dowodami na skuteczność nusinersenu w populacji pełnoobjawowych pacjentów z SMA typu II i III.

Badanie NURTURE [20]-[26], w którym dawka i schemat podawania nusinersenu jest zgodny z ChPL i Programem lekowym obejmuje pewien odsetek pacjentów z SMA typu II, jednakże są to osoby, u których diagnoza SMA została postawiona przed wystąpieniem pierwszych objawów, więc jest to inna sytuacja niż w przypadku badań prowadzonych na pełnoobjawowych pacjentach.

Należy również zaznaczyć, że różnice w schemacie stosowania nie przeszkodziły w uwzględnieniu badania CHERISH w ocenie efektywności nusinersenu przez niemiecką agencję oceny technologii medycznych Gemeinsamer Bundesausschuss, która wydała pozytywną opinię dotyczącą jego stosowania [100].

Tabela 71. Schematy podawania nusinersenu w badaniach wykorzystanych w ramach analizy klinicznej.

| Badanie | Dawka/dni, w których podawano nusinersen | Uwagi |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badanie o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] | Wielokrotne dawki: 1, 15, 29, 64, 183 i 302 dzień | Ekwiwalent dawki 12 mg. Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w następujący sposób: - wiek 0-3 miesięcy: 9,6 mg nusinersenu w postaci 4 ml roztworu do iniekcji; - 3-6 miesięcy: 10,3 mg nusinersenu w postaci 4,3 ml roztworu do iniekcji; - 6-12 miesięcy: 10,8 mg nusinersenu w postaci 4,5 ml roztworu do iniekcji; - 12-24 miesięcy 11,3 mg nusinersenu w postaci 4,7 ml roztworu do iniekcji. |
| Badanie o akronimie CHERISH (CS4) [12]-[19] | Wielokrotne dawki: 1, 29, 84, 274 dzień | Dawka 12 mg w postaci 5 ml roztworu do iniekcji. |
| Badanie o akronimie NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26] | Wielokrotne dawki: 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778 dzień | Ekwiwalent dawki 12 mg. Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w następujący sposób: - wiek 0-3 miesięcy: 9,6 mg nusinersenu w postaci 4 ml roztworu do iniekcji; - 3-6 miesięcy: 10,3 mg nusinersenu w postaci 4,3 ml roztworu do iniekcji; - 6-12 miesięcy: 10,8 mg nusinersenu w postaci 4,5 ml roztworu do iniekcji; - 12-22 miesięcy 11,3 mg nusinersenu w postaci 4,7 ml roztworu do iniekcji; - >24 miesięcy: 12 mg nusinersenu w postaci 5 ml roztworu do iniekcji. |
| Badanie o akronimie CS3A [27]-[34] | Wielokrotne dawki Grupa I: 6 mg 1, 15 i 85 dnia, następnie 12 mg 253 dnia; kolejne dawki co 4 miesiące Grupa II: 12 mg 1, 15, 85, 253 dzień, kolejne dawki co 4 miesiące | Ekwiwalent dawki 12 mg i objętość (4-5 ml) adjustowane względem wieku pacjenta i przewidywanej objętości płynu mózgowo rdzeniowego. |
| Badanie o akronimie CS2 [35]-[39] | Wielokrotne dawki: 1, 29 i 85 dnia | Dawka 12 mg. |
| Badanie o akronimie CS12 [40] | Wielokrotne dawki: 1, 169, 351, 533 dnia | Dawka 12 mg. |

| Badanie | Dawka/dni, w których podawano nusinersen | Uwagi |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Pechmann i wsp. 2018 [43] | Wielokrotne dawki: 1, 15, 30, 60 i 180 dnia | 12 mg (ekwiwalent dawki 12 mg) |
| Messina i wsp. 2017 [44] | Prawdopodobnie zarejestrowana dwka nusinersenu | Brak danych |
| Weaver i wsp. 2017 [42] | Wielokrotne dawki: 1, 15, 30, 60 dnia, kolejne dawki co 4 miesiące | 12 mg |

Podsumowując, reprezentatywność ocenianej interwencji w badaniach ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26], Pechmann i wsp. 2018 [43] i Weaver i wsp. 2017 [42] oceniono jako wysoką, natomiast w badaniach CHERISH (CS4) [12]-[19], CS3A [27]-[34] oraz CS2 wraz z fazą przedłużoną CS12 [35]-[39], [40], [41] na umiarkowaną, ze względu na testowanie w analizowanych badaniach efektywności klinicznej leku w dawkach zgodnych z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza® z niewielkimi różnicami w schemacie ich podawania [53].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest stosunkowo duże, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji i wysoką reprezentatywność interwencji.

W wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe m. in.: czas do zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji; czas całkowitego przeżycia; zmianę funkcji motorycznych ocenianą w skali HFMSE; zmianę funkcji motorycznych kończyn górnych ocenianą w skali ULM lub RULM; czas do wystąpienia klinicznych objawów SMA (w przypadku pacjentów, u których choroba została zdiagnozowana presymptomatycznie); odsetek pacjentów nie wymagających stałej wentylacji; zmianę funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND; ocenę neurologiczną niemowląt w skali HINE (w tym ocenę osiągnięcia poszczególnych kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w tej skali; ocenę osiągnięcia kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (ang. *developmental milestones*) w skali WHO; roczny wskaźnik hospitalizacji, roczny wskaźnik poważnych zdarzeń oddechowych, czas przez jaki pacjenci wymagali wspomaganego oddychania, ocenę sprawności kończyn dolnych w teście 6MWT, jakość życia chorych, ocenę stanu zdrowia pacjentów w skali CGI oraz drugorzędowe punkty końcowe CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia; MUNE – liczbę czynnych jednostek motorycznych w mięśniu; parametry związane ze wzrostem.

W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, nieciężkich, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpienie reakcji związanych z podaniem dooponowym.

Zidentyfikowane randomizowane badanie ENDEAR [1]-[11] dotyczące zastosowania nusinersenu wykazało, że interwencja wnioskowana stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I). Populacje pacjentów w grupach badanej i kontrolnej były stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem demograficznym, jednakże występowały niewielkie różnice w przebiegu SMA, świadczące o tym, że chorzy z grupy otrzymującej badany lek mieli cięższe objawy SMA od pacjentów z grupy kontrolnej.

Pacjenci leczeni nusinersenem, w porównaniu do grupy kontrolnej, wykazywali większe szanse na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 skali HINE, jak również większe szanse na poprawę oceny w poszczególnych kategoriach kamieni milowych sekcji 2 skali HINE, tzn. kopania, trzymania głowy, przekręcania się, siedzenia czy raczkowania, co świadczy o znaczącej poprawie funkcji motorycznych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. Stosowanie nusinersenu wiązało się również z istotnym zmniejszeniem w porównaniu do grupy kontrolnej ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji czy samego ryzyka zgonu, co jest szczególnie korzystnym wynikiem, biorąc pod uwagę, że pacjenci z grupy badanej w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu wymagali większego wspomaganie oddychania oraz mieli cięższe objawy SMA w porównaniu od pacjentów z grupy kontrolnej. Istotne obniżenie ryzyka zgonu w ciągu 13 miesięcy świadczy o silnym korzystnym działaniu analizowanej opcji terapeutycznej. Poprawa o ≥ 4 punkty wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych u chorych leczonych nusinersenem wskazuje na poprawę funkcji motorycznych. U nieleczonych pacjentów z SMA odnotowano obniżenie amplitudy CMAP, świadczące o obniżeniu liczby czynnych motoneuronów w mięśniu lub grupie mięśni, natomiast klinicznie istotny wzrost amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego, wskazujący na wzrost liczby czynnych motoneuronów, zaobserwowano u pacjentów leczonych nusinersenem. Ocena parametrów związanych ze wzrostem wykazała niższy przyrost długości ciała u pacjentów leczonych nusinersenem, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyższa średnia długość ciała u pacjentów nieleczonych nusinersenem może wynikać ze zmniejszonego napięcia mięśniowego, ułatwiającego całkowite rozprostowanie kończyn dolnych przy pomiarze długości ciała.

Wykazano, że nusinersen jest dobrze tolerowany przez pacjentów z SMA typu I i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W trakcie terapii nusinersenem nie zaobserwowano zarówno działań niepożądanych jak i ciężkich działań niepożądanych. Na uwagę zasługuje również fakt, że stosowanie analizowanej opcji terapeutycznej powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania przez pacjentów udziału w badaniu. Zdarzenia niepożądane notowane w czasie terapii nusinersenem były zazwyczaj typowe dla przebiegu SMA lub dla wieku pacjentów. Należy mieć na

uwadze, że liczba zdarzeń niepożądanych związanych z procedurą punkcji lędźwiowej, podczas której podawany jest badany lek może być niedoszacowana, ze względu na brak możliwości komunikacji werbalnej z pacjentami z uwzględnionej w badaniu grupy wiekowej.

Zidentyfikowane randomizowane badanie CHERISH [12]-[19] dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym, tj. >6 miesiąca życia (SMA typu II i III), wykazało, że interwencja wnioskowana spowodowała wzrost średniej oceny w skali HFMSE, co przekłada się na poprawę funkcji motorycznych, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy. Należy zaznaczyć, że w grupie kontrolnej, zarówno w momencie przeprowadzenia częściowej jak i końcowej analizy wyników, wykazano obniżenie średniej oceny w skali HFMSE, a więc pogorszenie sprawności fizycznej chorych. Stosowanie nusinersenu, w porównaniu z pozorowanym podaniem leku wiązało się z niższym ryzykiem utraty kamienia milowego rozwoju ruchowego wg skali WHO, jak również z większą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych wg skali WHO, co świadczy nie tylko o stabilizacji stanu pacjenta, ale także o większym prawdopodobieństwie uzyskania nowych funkcji motorycznych. Wykazano również, że stosowanie nusinersenu przyczynia się do poprawy wyniku uzyskanego w skali RULM, a więc poprawy funkcji motorycznych kończyn górnych. Ponadto, w ocenie opiekunów, w skali CGI, chorzy z SMA leczeni nusinersenem mieli większe szanse na uzyskanie jakiegokolwiek poprawy stanu zdrowia czy braku pogorszenia stanu zdrowia.

Nusinersen jest dobrze tolerowany przez pacjentów z SMA typu I i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W trakcie terapii nusinersenem nie zaobserwowano zarówno działań niepożądanych jak i ciężkich działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane notowane w czasie terapii nusinersenem były zazwyczaj typowe dla przebiegu SMA, wieku pacjentów lub procedury punkcji lędźwiowej. Na uwagę zasługuje fakt, że żaden z pacjentów nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Okres obserwacji w badaniu ENDEAR wynosił 13 miesięcy, natomiast w badaniu CHERISH – 15 miesięcy. Mimo umiarkowanie długiego czasu obserwacji, uzyskane wyniki dotyczące skuteczności analizowanej opcji terapeutycznej (nusinersenu) są nie tylko znamienne statystycznie ale i klinicznie.

Badania ENDEAR [1]-[11] i CHERISH [12]-[19] zostały zakończone wcześniej niż planowano, ze względu na pozytywne wyniki dotyczące skuteczności nusinersenu w odniesieniu do głównego punktu końcowego, uzyskane w momencie przeprowadzenia częściowej analizy danych z tych badań. Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności, kontynuacja tych badań była nieetyczna dla pacjentów w grupie kontrolnej [62].

W jednoramiennym badaniu NURTURE [20]-[26] poświęconym zastosowaniu nusinersenu w leczeniu pacjentów z genetycznie potwierdzoną diagnozą SMA przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby (typ presymptomatyczny; na podstawie liczby kopii genu SMN2 najprawdopodobniej rozwinie się SMA typu I lub II) wykazano, że w momencie wykonania częściowej analizy wyników badania (okres obserwacji do 421 dni) żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stałej wentylacji. Większość pacjentów osiągnęła nowe kamienie milowe rozwoju ruchowego według sekcji 2 w skali HINE, kryteriów WHO jak również poprawę funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND. Pacjenci przyjmujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, nieosiągalne w przypadku nieleczonych chorych z SMA typu I, a niektórzy zaczęli chodzić, co jest nietypowe u chorych z SMA typu II. Średnia amplituda CMAP nie ulegała obniżeniu w stosunku do wartości początkowej w przypadku pacjentów stosujących nusinersen, co świadczy o stabilizacji liczby motoneuronów w badanym mięśniu lub grupie mięśni, w przeciwieństwie do nieleczonych chorych. U 4 na 20 pacjentów zaobserwowano zaburzenia wzrostu przemawiające za wystąpieniem objawów SMA, jednakże obserwowano u nich przyrost długości ciała, wagi oraz osiąganie odpowiednich do wieku kamieni milowych. Nusinersen był dobrze tolerowany przez pacjentów, a notowane zdarzenia niepożądane miały zazwyczaj umiarkowany charakter. U 25% chorych zdarzenia/działania niepożądane były związane z punkcją lędźwiową. Żaden pacjent nie zmarł, nie doświadczył działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych jak również nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Rdzeniowy zanik mięśni jest ultrarzadką chorobą prowadzącą do poważnego upośledzenia funkcji ruchowych, a w cięższych przypadkach do śmierci, na którą dotychczas nie wynaleziono skutecznego leczenia przyczynowego. **Stosowane obecnie postępowanie terapeutyczne w rdzeniowym zaniku mięśni (najlepsza terapia podtrzymująca) ma jedynie charakter objawowy i jego celem jest wydłużenie życia chorego, wydłużenie czasu do wdrożenia wentylacji inwazyjnej, możliwie długie utrzymanie sprawności fizycznej, jak również poprawienie komfortu życia chorego, natomiast nie leczy przyczyn leżących u podstaw SMA** [96]. Leczenie objawowe obejmuje wspomaganie oddychania, odpowiednią dietę i wsparcie żywieniowe, chirurgiczną korekcję deformacji kostnych (w tym skoliozy), wynikających z osłabienia mięśni. Znaczenie dla spowolnienia rozwoju choroby i utrzymania chorego w dobrym stanie fizycznym ma fizjoterapia i terapia zajęciowa [97], [96]. Obraz kliniczny, przebieg naturalny choroby, powikłania i rokowanie zależą od rozpoznanego typu rdzeniowego zaniku mięśni. U chorych na SMA typu I, upośledzenie funkcji motorycznych jest tak poważne, że nigdy nie są w stanie siedzieć samodzielnie; pacjenci z SMA typu II – stać samodzielnie, natomiast chorzy na SMA typu III mogą chodzić, jednakże z czasem wtórnie tracą tę możliwość [92], [93]. Z uwagi na postępujący charakter, SMA w znaczny sposób obniża jakość życia chorych i ich rodzin, powodując istotne obciążenie społeczne, ekonomiczne oraz psychiczne chorych i ich opiekunów. Wykazano, że nawet niewielka poprawa sprawności

ruchowej lub utrzymanie osiągniętych funkcji motorycznych może w znaczny sposób wpłynąć na poprawę komfortu życia pacjentów jak i ich opiekunów [98].

Duże korzyści dla pacjentów, związane ze stosowaniem nusinersenu w populacji pacjentów z SMA zostały podkreślone w opinii na temat leku, wydanej przez niemiecką agencję oceny technologii medycznych Gemeinsamer Bundesausschuss. Agencja zwróciła uwagę na istotny klinicznie, pozytywny wpływ nusinersenu na przeżycie oraz poprawę funkcji motorycznych przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z SMA oraz przyznała nusinersenowi najwyższą korzyść dodaną (ang. *added benefit*) w SMA typu I oraz wysoką korzyść dodaną w populacji pacjentów z SMA typu II [100].

W oparciu o wyniki uzyskane w badaniach dotyczących nusinersenu, uwzględnionych w niniejszej analizie można uznać, że cel związany z poprawą funkcji motorycznych został osiągnięty u znacznej liczby leczonych pacjentów, niezależnie od wieku ujawnienia się objawów choroby oraz jej typu. W kontekście braku innych leków modyfikujących przebieg SMA, wysokiej skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, nusinersen (produkt leczniczy Spinraza®) można uznać za przełom terapeutyczny w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

Wyniki i wnioski uzyskane z pozostałych włączonych do niniejszego opracowania **badania o niższej wiarygodności** również wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu, w populacjach pacjentów z SMA typu I, II i III, co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej. Procedura punkcji lędźwiowej, podczas której podaje się nusinersen jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów i przy użyciu odpowiednich technik obrazowania może być przeprowadzana również u chorych ze znaczną skoliozą czy po operacji kręgosłupa. Jednakże należy mieć na uwadze, że badania o niższej wiarygodności cechują się ograniczeniami metodologicznymi, w związku z czym wyniki uzyskane w tych badaniach nie mogą stanowić pełnego odniesienia dla wyników uzyskanych w oparciu o badania kliniczne wyższej wiarygodności.

Wyniki i wnioski zawarte w **opracowaniach (badaniach) wtórnych** są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej - wskazują na dobrą skuteczność kliniczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu w leczeniu chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Podsumowując wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że nusinersen jest przełomem terapeutycznym w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. W populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesięcy życia (SMA typu I), stosowanie nusinersenu umożliwiło uzyskanie kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego, nieosiągalnych dla nieleczonych chorych, a także zmniejsza ryzyko zgonu lub konieczności stosowania wspomaganego oddychania. W populacji

pacjentów, u których SMA ujawniło się w późniejszym wieku (>6 miesięcy życia; SMA typu II, III) terapia nusinersenem wiąże się z poprawą funkcji motorycznych w skali HFMSE, poprawą sprawności kończyn górnych w skali RULM jak również obniżeniem ryzyka utraty wcześniej osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego. Pacjenci z SMA zdiagnozowanym presymptomatycznie (na podstawie liczby kopii genu *SMN2* w badaniu NURTURE najwyższa szansa na rozwinięcie się SMA typu I lub II) otrzymujący nusinersen uzyskiwali kamienie milowe rozwoju ruchowego nieosiągalne dla nieleczonych rówieśników a żaden chory nie zmarł i nie wymagał stosowania stałej wentylacji. Nusinersen charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane notowane w czasie terapii mają zazwyczaj łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i są związane ze specyfiką jednostki chorobowej, jaką jest SMA, z wiekiem pacjentów bądź z samą procedurą punkcji lędźwiowej.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze poniższe ograniczenia, które zidentyfikowano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Najważniejsze ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio nusinersen w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów;
- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania – w zidentyfikowanych badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniano głównie bezpieczeństwo podawania nusinersenu drogą punkcji lędźwiowej. Należy jednak uwzględnić fakt, że rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultraradkich, a więc liczba pacjentów, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona; ponadto brak danych z zakresu skuteczności praktycznej może wynikać z faktu, że nusinersen został niedawno zarejestrowany zarówno w Stanach Zjednoczonych (grudzień 2016) jak i Unii Europejskiej (maj 2017);
- brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 i SMA typu IV.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- randomizowane badania ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19] zostały zakończone wcześniej niż planowano – nie wszyscy pacjenci otrzymali pełne leczenie - należy jednak uwzględnić fakt, że przyczyną wcześniejszej terminacji były pozytywne wyniki z zakresu skuteczności, w momencie częściowej analizy danych z obu badań; kontynuowanie tych badań było niewskazane ze względów etycznych;
- bazując na wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA, osiągniętych etapach rozwoju ruchowego oraz liczbie kopii genu *SMN2*, większość pacjentów uczestniczących w badaniach ENDEAR (CS3B) [1]-[11] i CHERISH (CS4) [12]-[19] stanowili odpowiednio chorzy z SMA typu I i II;
- brak publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników badania CHERISH; końcowe wyniki badania CHERISH [12]-[19] przedstawione jedynie w postaci materiałów konferencyjnych;
- pacjenci zrandomizowani w badaniu ENDEAR (CS3B) [1]-[11] do grupy badanej i kontrolnej byli generalnie dobrze zbalansowani pod względem cech demograficznych, natomiast większa liczba pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej nusinersen miała bardziej nasilone objawy SMA, aniżeli pacjenci w grupie kontrolnej; z uwagi na to że badanie było prowadzone w grupie niemowląt niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie;
- w badaniach oceniano złożone punkty końcowe, które uważane są za mniej wiarygodne niż pojedyncze punkty końcowe np. pozytywna odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 w skali HINE, czy odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali konieczności stosowania stałej wentylacji (należy mieć na uwadze, że przypadku pacjentów z SMA typu I z naturalnym przebiegiem choroby, zgon następuje zazwyczaj do 2. roku życia – w momencie wprowadzenia stałej wentylacji czas przeżycia sztucznie się wydłuża, stąd stosowanie tego złożonego punktu końcowego jest zasadne i pozwala w dobry sposób odzwierciedlić postęp choroby);
- w badaniu CHERISH (CS4) [12]-[19] brakujące dane dla pacjentów były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji (zastąpieniu brakujących danych, np. danymi z ostatniej odnotowanej wizyty);
- w badaniu CHERISH (CS4) [12]-[19] odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami nusinersenu różniły się od zalecanych w ChPL – były dłuższe, co mogło nieznacznie obniżyć skuteczność analizowanej interwencji.

Badania o niższej wiarygodności:

- NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26] – badanie o niższej wiarygodności; jednoramienne, bez grupy kontrolnej; dostępne wyniki częściowej analizy danych z badania przedstawione dla mniejszej liczby pacjentów (N=20), niż zakładano zrekrutować (N=25); brak publikacji pełnotekstowej; z uwagi na to że badanie było prowadzone z grupie niemowląt, niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie;

- CS3A [27]-[34] – badanie o niższej wiarygodności, wieloramienne, nierandomizowane, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej; z uwagi na to że badanie było prowadzone w grupie niemowląt niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie; dłuższe odstępy pomiędzy zalecanymi dawkami nusinersenu;
- CS2 [35]-[39] – badanie o niższej wiarygodności, wieloramienne, nierandomizowane, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej, opisane w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych, ang. *data on file* [62] oraz materiały konferencyjne [41]; dłuższe odstępy pomiędzy zalecanymi dawkami nusinersenu;
- CS12 [40] - badanie o niższej wiarygodności; jednoramienne, bez grupy kontrolnej; opisane w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych, ang. *data on file* [62] oraz materiały konferencyjne [41]; dłuższe odstępy pomiędzy zalecanymi dawkami nusinersenu;
- niewielka liczebność pacjentów w badaniach NURTURE (SM201, CS5) [20]-[26], CS3A [27]-[34], CS2 [35]-[39], [41] i CS12 [40], [41] - należy jednak uwzględnić fakt, że rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultraradkich, a więc liczba chorych, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona.
- badania Weaver i wsp. 2017 [42], Pechman i wsp. 2018 [43] i Messina 2017[44] – badania jednoramienne, opisowe;
- brak danych dotyczących charakterystyki wyjściowej populacji oraz dawkowania nusinersenu w badaniu Messina i wsp. 2017 [44].

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie przeprowadzonego zestawienia danych oceniono jako wysoką, ponieważ wnioskowanie oparto głównie na wynikach randomizowanych badań klinicznych, o wysokiej jakości metodologicznej. Warto podkreślić, że szczególnie trudno przeprowadzić badania o wysokiej jakości metodologicznej, dla leku sierocego, w przypadku ultraradkiej choroby, jaką jest SMA. Przedstawione w niniejszej analizie badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny skuteczności klinicznej nusinersenu w analizowanym wskazaniu.

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych działań/zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych działań/zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leczeniem.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa tego leku.
2. Zastosowanie nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA pojawiły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I), w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie, w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2 w skali HINE, obniża ryzyko zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji, ryzyko zgonu oraz poprawia funkcje motoryczne oceniane w skali CHOP-INTEND, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy.
3. Stosowanie nusinersenu w populacji pacjentów, u których SMA ujawniło się w wieku późniejszym (>6 miesiąca życia, SMA typu II i III) wiąże się z poprawą funkcji motorycznych w skali HFMSE, polepszeniem sprawności kończyn górnych w skali RULM jak i ze zmniejszeniem ryzyka cofnięcia się w rozwoju motorycznym, mierzonym kamieniami milowymi rozwoju ruchowego, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy.
4. Stosowanie nusinersenu w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym presymptomatycznie (na podstawie liczby kopii genu *SMN2* oceniono, że u chorych rozwinie się najprawdopodobniej SMA typu I lub II), sugeruje korzystny wpływ podawania tego leku na osiąganie nowych funkcji motorycznych. W badaniu bez grupy kontrolnej stwierdzono brak zgonów chorych jak również brak konieczności stosowania stałej wentylacji w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni. Większość pacjentów osiągnęła odpowiednie do wieku tzw. kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. skali HINE i WHO, jak również większość pacjentów uzyskała poprawę wg kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE.
5. Pacjenci z SMA zdiagnozowanym presymptomatycznie osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, które były niemożliwe do uzyskania przez ich chore, a nieleczone nusinersenem rodzeństwo.
6. Profil bezpieczeństwa nusinersenu jest korzystny – w badaniach randomizowanych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych jak i ciężkich działań niepożądanych w grupie leczonej nusinersenem, w porównaniu z grupą kontrolną. Raportowane zdarzenia niepożądane są najczęściej związane ze specyfiką jednostki chorobowej jaką jest SMA, wiekiem pacjentów bądź procedurą punkcji lędźwiowej.

7. Przytoczone wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że nusinersen stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu pacjentów z SMA typu I jak i SMA typu II lub III. W badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają, że dooponowe podanie nusinersenu jest dobrze tolerowane przez pacjentów.
8. Wyniki opracowań (badań) wtórnych wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.
- 9. Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że nusinersen jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. Stosowanie nusinersenu wpływa na kliniczną poprawę funkcji motorycznych jak i umożliwia osiągnięcie nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego u pacjentów z SMA, co byłoby niemożliwe bez zastosowania tego leku. Na uwagę zasługuje również dobry profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej; raportowane zdarzenia niepożądane w czasie terapii mają najczęściej związek z naturalnym przebiegiem SMA, wiekiem pacjentów lub procedurą punkcji lędźwiowej.**
- 10. Nusinersen odpowiada na niezaspokojone potrzeby chorych z SMA; stanowi istotny przełom terapeutyczny w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, dla których nie ma aktualnie żadnego innego leczenia przyczynowego.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne

Badanie o akronimie ENDEAR (CS3B)

- [1] Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS3B (ENDEAR). A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. Clinical study report. Study number: ISIS 396443-CS3B. Version 1. February 10, 2017.
- [2] Finkel RS, Mercuri E, Darras BR i wsp. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(18): 1723-1732.
- [3] Kuntz N, Farwell W, Zhong ZJ i wsp. Nusinersen in Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Study Design and Initial Interim Efficacy and Safety Findings from the Phase 3 International ENDEAR Study. *Neurology* 2017;88(16, Supplement 1): CCI.002 [abstrakt].
- [4] Darras B, Finkel R, Kuntz N i wsp. Primary efficacy and safety results from the phase 3 ENDEAR study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA). Paper presented at: Muscular Dystrophy Association 2017 Scientific Conference; March 19-22, 2017; Arlington, VA, USA [abstrakt+poster].
- [5] Finkel RS, Darras BT, Kirschner J i wsp. Nusinersen demonstrates efficacy in infants with and without permanent ventilation: Final results from the ENDEAR study. Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA [prezentacja].
- [6] Finkel R, Kuntz N, Mercuri E i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (SMA): final results of the phase 3 ENDEAR study. *European Journal of Pediatric Neurology* 2017, 21:E14-E15. OC29. Paper presented at: European Paediatric Neurology Society – 12th Congress. June 20-24, 2017. Lyon, France [abstrakt].
- [7] Kuntz N, Farwell W, Zhong ZJ i wsp. Nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA): design/interim results of the ENDEAR study. Paper presented at: Japanese Society of Child Neurology – 59th Annual Meeting. June 15-17, 2017. Osaka, Japan [abstrakt].
- [8] Yan L, Kuntz N, Farwell W i wsp. Nusinersen in infants with spinal muscular atrophy(SMA): design/interim results of the ENDEAR study. Conference: 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Child Neurology, JSCN 2017; 49: S280. [abstrakt]
- [9] Finkel R, Kuntz N, Mercuri E i wsp. Interim efficacy and safety results from the phase 3 ENDEAR study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA). Paper presented at: 43rd British Paediatric Neurology Association - Annual Conference; January 11-13, 2017; Cambridge, UK. [abstrakt].
- [10] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074> (lipiec 2017).
- [11] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/IT> (lipiec 2017).

Badanie o akronimie CHERISH (CS4)

- [12] Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS4 (CHERISH). A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [CHERISH]. Clinical study report. Study number: 396443-CS4. Version 1. February 3, 2017.
- [13] Mercuri E, Finkel RS, Kirschner J i wsp. Efficacy and Safety of Nusinersen in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): End of Study Results From the Phase 3 CHERISH Study. Presented on Annual Spinal Muscular Atrophy Conference June 29–July 2, 2017 Orlando, FL [prezentacja].
- [14] Mercuri E, Finkel R, Kirschner J i wsp. Interim analysis of the phase 3 CHERISH study evaluating nusinersen in patients with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): primary and descriptive secondary endpoints. *European Journal of pediatric Neurology* 2017, 21:E15. OC30. Paper presented at: European Paediatric Neurology Society – 12th Congress. June 20-24, 2017. Lyon, France [abstrakt].

- [15] Finkel R, Mercuri E, Kirschner J i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): interim results of the phase 3 CHERISH study. Paper presented at: American Academy of Neurology 2017; Apr 22-28, 2017; Boston, MA, USA [abstrakt].
- [16] Mercuri E, Finkel R, Kirschner J i wsp. Efficacy and Safety of Nusinersen in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results of the Phase 3 CHERISH Study. 69th Annual Meeting, American Academy of Neurology, Boston 2017, P009. [poster].
- [17] Schneider E, Mignon L, Su J i wsp. Nusinersen in Symptomatic Children with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Design of the Phase 3 CHERISH Study. Neurology 2017;88(16, supplement 1):P3.184 [abstrakt].
- [18] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537> (lipiec 2017).
- [19] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001947-18/DE> (lipiec 2017).

B. Badania o niższej wiarygodności

Badanie o akronimie NURTURE (SM201; CS5)

- [20] Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS5 (NURTURE). An open-label study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of ISIS 396443 delivered intrathecally to subjects with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy. Clinical study report. Study number: 232SM201. Interim 2. February 10, 2017.
- [21] Bertini E, Hwu P, Reyna S i wsp. Phase 2 study design of antisense oligonucleotide nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders 2016, 26:S210 [abstrakt].
- [22] Bertini E, Hwu W-L, Reyna SP i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE study. European Journal of pediatric Neurology 2017, 21:E14. OC28. Paper presented at: European Paediatric Neurology Society – 12th Congress. June 20-24, 2017. Lyon, France [abstrakt].
- [23] Crawford T, De Vivo D, Bertini E i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in genetically diagnosed infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): results from the second interim analysis of the ongoing, phase 2 NURTURE study. Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA [abstrakt].
- [24] De Vivo DC, Hwu W-L, Reyna SP i wsp. Interim Efficacy and Safety Results from the Phase 2 NURTURE Study Evaluating Nusinersen in Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy. Neurology 2017;88 (16, supplement 1): S46.003 [abstrakt].
- [25] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553> (lipiec 2017).
- [26] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002098-12/IT> (lipiec 2017).

Badanie o akronimie CS3A

- [27] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J i wsp. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. The Lancet 2016;388(10063):3017-26.
- [28] Bishop K, Montes J, Finkel RS. Milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith Infant Neurological Exam-part 2: experience from a nusinersen clinical study. Muscle Nerve 2018; 57(1): 142-146.
- [29] Finkel R, Day J, Chiriboga C i wsp. Results of a phase 2 open-label study of ISIS-SMNRx in patients with infantile (type 1) spinal muscular atrophy. Neurology 2014;82(10 SUPPL. 1) [abstrakt].
- [30] Finkel RS, Day J, Chiriboga C i wsp. Results of a phase 2 open-label study of ISIS-SMNRx in patients with infantile (Type 1) spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders 2014;24(9-10):920 [abstrakt].
- [31] Finkel R, Chiriboga C, Vajsar J i wsp. Interim results of a phase 2 clinical study of nusinersen (ISIS-SMNRX) in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. Annals of Neurology 2016;80(Supplement 20):S371-S372 [abstrakt].
- [32] Finkel R, Chiriboga C, Vajsar J i wsp. Interim results of a phase 2 clinical study of nusinersen (ISIS-SMNRX) in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. Neurology 2016;86(16):P5.004 [abstrakt].
- [33] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839656> (lipiec 2017).

[34] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000621-12/3rd> (lipiec 2017).

Badanie o akronimie CS2

[35] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703988?term=NCT01703988&rank=1> (lipiec c 2017).

[36] Swoboda KJ, Chiriboga C, Darras B i wsp. Phase 2 study of isis-smnrx in children with spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology* 2014;76(SUPPL. 18):S67 [abstrakt].

[37] Darras B, Chiriboga C, Swoboda K i wsp. Results of a phase 2 study of ISIS-SMNRx in children with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(9-10):920 [abstrakt].

[38] Chiriboga C, Swoboda K, Darras B i wsp. Results of a Phase 2 Study of ISIS-SMNRx in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2014;83(2):e35 [abstrakt].

[39] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000327-27/3rd> (lipiec 2017).

Badanie o akronimie CS12

[40] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052791> (styczeń 2018).

Publikacje wspólne dla badań CS2 i CS12

[41] Chiriboga CA, Darras B, Montes J i wsp. Nusinersen in treatment-naïve patients with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): efficacy results from a phase 1b/2a multicentre study (CS2) and its open-label extension (CS12). Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA [abstrakt+poster].

Pozostałe badania o niższej wiarygodności

[42] Weaver JJ, Natarajan N, Shaw DWW i wsp. Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen using cone-beam computed tomography for children with spinal muscular atrophy and extensive surgical instrumentation: early results of technical success and safety. *Pediatric Radiology* 2017; [article in press] doi: 10.1007/s00247-017-4031-6.

[43] Pechmann A, Langer T, Wider S i wsp. Single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22:122-127.

[44] Messina S, Pane M, Sansone V i wsp. Expanded Access program with nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscular Disorders* 2017; 27:1084-1086.

C. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Badanie o akronimie CS1 oraz jego faza przedłużona – badanie o akronimie CS10

[45] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT i wsp. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890-7.

[46] Haché M, Swoboda KJ, Sethna N i wsp. Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *Journal of Child Neurology* 2016;31(7):899-906.

[47] Chiriboga C, Swoboda K, Darras B i wsp. Results of an open-label, escalating dose study to assess the safety, tolerability, and dose range finding of a single intrathecal dose of ISIS-SMNRx in patients with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2013 80:1 [abstrakt].

[48] Darras BT, Chiriboga C, Swoboda K i wsp. Results of a first-in-human phase I study to assess the safety, tolerability, and dose range finding of a single intrathecal dose of ISIS-SMNRx in patients with spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology* 2013;74(SUPPL. 17):S128 [abstrakt].

[49] Swoboda K, Chiriboga C, Darras B i wsp. First-in-human phase I study to assess safety, tolerability and dose for intrathecal injection of ISIS-SMNRx in SMA patients. *Neuromuscular Disorders* 2013;23(9-10):797-8 [abstrakt].

[50] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01780246> (lipiec 2017).

[51] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494701> (lipiec 2017).

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa nusinersenu

- [52] Mercuri E, Finkel R, Farrar M i wsp. Infants and children with SMA treated with nusinersen in clinical trials: an integrated safety analysis. Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA [abstrakt+poster].

EMA:

- [53] ChPL Spinraza®.
- [54] Spinraza® (nusinersen) - Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa.
- [55] Spinraza® (nusinersen) - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa.

FDA

- [56] Ulotka dla pacjentów Spinraza®.
- [57] Spinraza® (nusinersen). Risk assessment and risk mitigation reviews 2016.
- [58] Spinraza® (nusinersen). Summary review.

D. Przeglądy systematyczne

- [59] Zanetta C, Nizzardo M, Simone C i wsp. Molecular therapeutic strategies for spinal muscular atrophies: Current and future clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2014;36(1):128-40.
- [60] Paton DM. Nusinersen: antisense oligonucleotide to increase SMN protein production in spinal muscular atrophy. *Drugs Today (Barc.)* 2017; 53(6):327-337.
- [61] Corey DR. Synthetic nucleic acids and treatment of neurological diseases. *JAMA Neurology* 2016;73(10):1238-42.

E. Inne opracowania wtórne

- [62] Center for Drug Evaluation and Research. Spinraza® Medical Review. FDA, APPLICATION NUMBER: 209531Orig1s000, 2016.
- [63] Nusinersen Global Slide Library. Biogen February 2017. CS1 and CS10 trials design.

F. Badania w toku

- [64] EAP <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865109> (styczeń 2018).
- [65] Badanie o akronimie EMBRACE (232SM202) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759?term=NCT02462759&rank=1> (styczeń 2018).
- [66] Badanie o akronimie EMBRACE (232SM202) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003657-33/DE> (styczeń 2018)
- [67] Badanie o akronimie SHINE (CS11) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124> (styczeń 2018).
- [68] Badanie o akronimie SHINE (CS11) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001870-16/DE> (styczeń 2018).

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [69] Aartsma-Rus A. FDA Approval of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Makes 2016 the Year of Splice Modulating Oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther.* 2017;27(2):67-9.
- [70] Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci.* 2017;20(4):497-9.
- [71] Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs* 2017;77(4):473-9.
- [72] Luu KT, Norris DA, Gunawan R i wsp. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. *J Clin Pharmacol.* 2017 Mar 29. doi: 10.1002/jcph.884. [Epub ahead of print].
- [73] Malik R, Roy I. Making sense of therapeutics using antisense technology. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2011;6(5):507-26.

- [74] Nevo Y, Wang C. Spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):884-885.
- [75] NIHR HSRIC. Nusinersen for paediatric-onset spinal muscular atrophy – first line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre. Horizon Scanning Review. 2016.
- [76] Stein CA, Castanotto D. FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017. *Mol Ther.* 2017; 25(5):1069-75.
- [77] Collins TR. In Phase 3 Results, Infants on Nusinersen Survive Longer, Achieve Motor Milestones. *Neurology Today* 2017; 41-45.
- [78] Ablamonte E, Pane M, Messina S i wsp. Nusinersen for SMA1: the Italian expanded access program 9EAP) experience. *Muscle and Nerve* 2017 56 Supplement 1 (S2-S3)
- [79] Jablonka S, Sendtner M. Developmental regulation of SMN expression: pathophysiological implications and perspectives for therapy development in spinal muscular atrophy. *Gene Ther* 2017;24(9):506-513.
- [80] Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):955-962.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [81] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji www.aotm.gov.pl (czerwiec 2017 rok).
- [82] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [83] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (czerwiec 2017).
- [84] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [85] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spinraza® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp.k.
- [86] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, wrzesień 2016.
- [87] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [88] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- [89] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013.
- [90] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7: 10.
- [91] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [92] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol. Clin.* 2015;33(4): 831-46.
- [93] D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD i wsp. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6(71).
- [94] Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagozdzon P i wsp. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):152-7.
- [95] Jones C, Oskoui M, Zielinski M i wsp. Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the European Paediatric Neurology Society Congress, Vienna, Austria; May 27–30, 2015. Poster PP09.1-2352.
- [96] Wang ChH, Finkel RS, Bertini ES i wsp. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* 2007;22(8):1027-49.
- [97] Cuisset JM, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012;168: 902–9.
- [98] McGraw S, Qian Y, Henne J i wsp. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurology* 2017;17:68.
- [99] Program lekowy "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni".
- [100] Opinia niemieckiej agencji oceny technologii medycznych Gemeinsamer Bundesausschuss https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf (styczeń 2018)

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w oparciu o wyniki badań o najwyższej wiarygodności. | 17 |
| Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (nusinersenu) w leczeniu chorych na rdzeniowy zanik mięśni. | 36 |
| Tabela 3. Zestawienie schematów podawania nusinersenu w badaniach wykorzystanych w ramach analizy klinicznej oraz badaniach uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa. | 37 |
| Tabela 4. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ENDEAR [1]-[11]..... | 40 |
| Tabela 5. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów z SMA, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji Interim Efficacy Set z 15 czerwca 2016 roku [1], [2]. | 43 |
| Tabela 6. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 44 |
| Tabela 7. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2. skali HINE, w zależności od czasu udziału w badaniu. Dane dla Evaluable Set (definiowanej podobnie do Efficacy Set) [1]. . | 45 |
| Tabela 8. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 46 |
| Tabela 9. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę (maksymalna punktację) dla poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1]. | 47 |
| Tabela 10. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1]. | 48 |
| Tabela 11. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy zmarli lub u których konieczne było wprowadzenie stałej wentylacji. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 49 |
| Tabela 12. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – szacowane ryzyko ⁹ konieczności stosowania stałej wentylacji, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [5]. | 50 |
| Tabela 13. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów z polepszeniem lub pogorszeniem funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 51 |
| Tabela 14. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1]. | 52 |
| Tabela 15. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, u których nastąpiła pozytywna odpowiedź w zakresie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 53 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 16. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1]. | 54 |
| Tabela 17. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I – roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz hospitalizacji. Dane dla Efficacy Set [1]. | 54 |
| Tabela 18. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I – roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz hospitalizacji. Dane dla populacji mITT [1]. | 55 |
| Tabela 19. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji). Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1]. | 55 |
| Tabela 20. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji). Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1]. | 56 |
| Tabela 21. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – wpływ na parametry związane ze wzrostem. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [1]. | 56 |
| Tabela 22. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – wynik uzyskany wg. sekcji 2 skali HINE dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych [5]. | 59 |
| Tabela 23. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – wynik uzyskany wg. sekcji 2 skali HINE dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych [5]. | 60 |
| Tabela 24. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [5]. | 61 |
| Tabela 25. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 62 |
| Tabela 26. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupy badanej bądź grupie kontrolnej oraz zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1]. | 63 |
| Tabela 27. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $> 5\%$ u pacjentów w grupie badanej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1]. | 65 |
| Tabela 28. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – ciężkie zdarzenia niepożądane** występujące z częstością $\geq 10\%$ u pacjentów w grupie badanej bądź kontrolnej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [2]. | 66 |
| Tabela 29. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – przyczyny zgonów pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [1], [2]. | 67 |
| Tabela 30. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zdarzenia/działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia [2]. | 68 |
| Tabela 31. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zdarzenia/działania niepożądane występujące w okresie 72 godzin od podania [2]. | 69 |
| Tabela 32. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie CHERISH [12]-[19]. | 72 |
| Tabela 33. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSSE względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16]. | 74 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 34. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥ 3 punkty, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13]. | 75 |
| Tabela 35. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16]. | 75 |
| Tabela 36. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO w przeliczeniu na pacjenta. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16]. | 76 |
| Tabela 37. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13]. | 77 |
| Tabela 38. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13]. | 78 |
| Tabela 39. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 79 |
| Tabela 40. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych, analizowana w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek i czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 79 |
| Tabela 41. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥ 3 punkty, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 9, 12 i 15 miesięcy [12]. | 81 |
| Tabela 42. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów którzy osiągnęli/utracili kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 82 |
| Tabela 43. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO w przeliczeniu na pacjenta. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 83 |
| Tabela 44. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 83 |
| Tabela 45. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych, analizowana w podgrupach pacjentów. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 84 |
| Tabela 46. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – odsetek pacjentów stojących samodzielnie, odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganiami. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 9, 12 i 15 miesięcy [12]. | 85 |
| Tabela 47. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana wyniku uzyskanego przez chorych w Ogólnej Skali do oceny Stanu Pacjenta (ang. <i>Clinical Global Impression, CGI</i>), względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 86 |
| Tabela 48. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA, roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z przebiegiem SMA. Dane dla populacji mITT [12]. | 87 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 49. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji Safety Set (mITT) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16]..... | 88 |
| Tabela 50. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – poszczególne zdarzenia niepożądane (nazewnictwo zgodne z preferowaną terminologią MedDRA), odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej w ciągu 72 godzin od procedury podania leku. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [13], [16]. | 90 |
| Tabela 51. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [16]..... | 92 |
| Tabela 52. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji Safety Set (mITT) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 93 |
| Tabela 53. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – poszczególne zdarzenia niepożądane (nazewnictwo zgodne z preferowaną terminologią), odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej, zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej oraz zgony. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 94 |
| Tabela 54. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [12]. | 95 |
| Tabela 55. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zdarzenia niepożądane występujące z $\geq 5\%$ częstością w grupie otrzymującej nusinersen, w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej. Dane dla populacji Safety Set [12]. | 96 |
| Tabela 56. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie NURTURE [20]-[26]..... | 97 |
| Tabela 57. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20]..... | 99 |
| Tabela 58. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji Efficacy Set [20]. | 99 |
| Tabela 59. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana średniej liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych wg sekcji 2 skali HINE, względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20]..... | 100 |
| Tabela 60. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana średniego wyniku dla funkcji motorycznych, ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20]..... | 101 |
| Tabela 61. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO. Dane dla populacji Efficacy Set [20]. | 102 |
| Tabela 62. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20]. | 103 |
| Tabela 63. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów –zmiana amplitudy CMAP dla nerwów: strzałkowego i łokciowego, względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [20]..... | 105 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 64. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20], [23]..... | 106 |
| Tabela 65. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [20]. | 107 |
| Tabela 66. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych, raportowanych z częstością >10% (czyli >2 chorych) u pacjentów przyjmujących nusinersen [45]..... | 113 |
| Tabela 67. Podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, raportowanych z częstością >10% (czyli >2 chorych) u pacjentów przyjmujących nusinersen [46]..... | 113 |
| Tabela 68. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych notowanych w ramach zintegrowanej analizy bezpieczeństwa (w tabeli przedstawiono dane łącznie dla wszystkich pacjentów otrzymujących nusinersen w 8 badaniach) [52]. | 115 |
| Tabela 69. Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie odcinka CS4 z częstością występowania przynajmniej 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza® w porównaniu z efektami leczenia pozorowanego (fikcyjne podanie leku). | 117 |
| Tabela 70. Zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 5% pacjentów przyjmujących nusinersen (Spinrazę®) i występujące z częstością wyższą o minimum 5% w odniesieniu do grupy kontrolnej (leczenie pozorowane). Dane pochodzące z kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego w populacji niemowląt z objawami SMA. | 122 |
| Tabela 71. Schematy podawania nusinersenu w badaniach wykorzystanych w ramach analizy klinicznej. | 133 |
| Tabela 72. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. | 156 |
| Tabela 73. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (aktualizacja:15.01.2018 roku)..... | 157 |
| Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (aktualizacja 15.01.2018 roku)..... | 158 |
| Tabela 75. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. | 163 |
| Tabela 76. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa..... | 165 |
| Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania ENDEAR [1]-[11], dane z referencji [1]..... | 180 |
| Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania CHERISH [12]-[19], dane z referencji [12] i [13]..... | 181 |
| Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania NURTURE (CS5) SM201 [20]-[26], dane z referencji [20]..... | 183 |
| Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania CS3A [27]-[34], dane z referencji [27]..... | 184 |
| Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS2 [35]-[39] (przedstawiono tylko charakterystykę dotyczącą populacji pacjentów z grupy otrzymującej nusinersen w zarejestrowanej dawce 12 mg), dane z referencji [39] i [62]. | 185 |
| Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS12 [40], [62], dane z referencji [62]..... | 186 |
| Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS2 i jego fazy przedłużonej CS12 – dane dla 28 pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę nusinersenu w badaniu CS2 a następnie kontynuowali terapię w badaniu CS12 ^a ; dane z referencji [41]. | 186 |
| Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pechmann i wsp. 2018; dane z referencji [43]. | 187 |
| Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania Weaver i wsp. 2017; dane z referencji [42]..... | 188 |
| Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS1 [45]- [49], [51], dane z referencji [45] i [46].. | 188 |
| Tabela 87. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS10 [45]- [49], [51], dane z referencji [45], [46], [62]..... | 189 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 88. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni [64]-[68]. | 190 |
| Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. | 197 |
| Tabela 90. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych. | 205 |
| Tabela 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ENDEAR [1]-[11]. | 209 |
| Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CHERISH [12]-[19]*. | 209 |
| Tabela 93. Ocena wiarygodności badań CS3A i CS2 na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. | 210 |
| Tabela 94. Ocena wiarygodności badań CS1 i CS10 na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. | 212 |
| Tabela 95. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie NURTURE [20]-[26] i CS12 [35], [62] z kryteriami NICE. | 213 |
| Tabela 96. Ocena wiarygodności badania jednoramiennego CS10 [45]- [49], [51], [62] zgodnie z kryteriami NICE. | 214 |
| Tabela 97. Ocena metodologii przeglądów systematycznych, przeprowadzona w oparciu o skalę AMSTAR*. | 214 |
| Tabela 98. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. | 215 |
| Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych*. | 219 |
| Tabela 100. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [82]. | 219 |
| Tabela 101. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS). | 220 |
| Tabela 102. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [88]. | 221 |
| Tabela 103. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [89], [90]. | 221 |
| Tabela 104. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*. | 222 |
| Tabela 105. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*. | 222 |
| Tabela 106. Formularz ekstrakcji danych z badań. | 223 |
| Tabela 107. Ankieta zgodności przeprowadzenia Analizy problemu decyzyjnego oraz Analizy klinicznej z „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”. | 225 |
| Tabela 108. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy klinicznej z „Wytycznymi technologii medycznych”, opublikowanymi na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. | 227 |

Spis schematów

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. | 160 |
| Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. | 162 |

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni związanego z mutacją 5q, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [53].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [81] i *Cochrane Collaboration* [82] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [83]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (K.Ś; A.M-M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 16.06. – 19.07.2017 roku (aktualizacja: 15.01.2018). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań oraz konsultowano się z Zamawiającym, w celu uzyskania dostępu do Raportów z badań klinicznych czy nieindeksowanych materiałów konferencyjnych.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRAWOŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania dotyczących wnioskowanej interwencji (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza®), nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni; a badania odpowiadające analizowanej populacji oraz interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 72. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

| Słowa kluczowe | |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Problem zdrowotny (populacja) | <i>Wyników wyszukiwania nie zawężano do populacji, z uwagi na relatywnie niską ilość rezultatów wyszukiwania dotyczących wnioskowanej interwencji.</i> |
| AND | |
| Interwencja wnioskowana (nusinersen; produkt leczniczy Spinraza®) | <i>Spinraza OR nusinersen OR BIB058 OR BIB 058 OR ISIS-396443 OR ISIS 396443 OR BIIB 058 OR BIIB058 ISIS SMNRx OR ISIS-SMNRx OR IONIS-SMNRx OR IONIS SMNRx OR SMNRx OR IONIS SMN Rx OR ISIS SMN</i> |
| AND | |
| Komparator (technologia opcjonalna) | <i>Nie zdefiniowano (placebo/najlepsza terapia podtrzymująca)</i> |
| AND | |
| Punkty końcowe | <i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i> |
| AND | |
| Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne] | <i>Baza PubMed: Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i> |
| Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne] | <i>Baza PubMed: nie stosowano limitów*. Baza Embase: Humans, tylko Embase; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i> |
| AND | |
| Język | <i>English, Polish</i> |

*W bazie PubMed zawężenie wyników wyszukiwania badań pierwotnych do „Humans” jak i zastosowanie filtrów: case reports, clinical trial, controlled clinical trial, comparative study, randomized clinical trial; powodowało pominięcie badania Finkel i wsp. 2016 [27], stąd zdecydowano o nie stosowaniu dodatkowych ograniczeń wyszukiwania w tej bazie.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 73. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (aktualizacja:15.01.2018 roku).

| Zapytanie | Słowa kluczowe/ deskryptory | Wynik wyszukiwania 19.07.2017 | | | Wynik wyszukiwania 15.01.2018 (aktualizacja) | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| | | PubMed ¹ | Embase ² | Cochrane ³ | PubMed ¹ | Embase ² | Cochrane ³ |
| Interwencja wnioskowana | | | | | | | |
| #1 | Spinraza OR nusinersen ^{1,3} 'Spinraza OR nusinersen' ² | 30 | 56 | 2 | 57 | 117 | 7 |
| #2 | BIB058 OR BIB 058 OR ISIS-396443 OR ISIS 396443 OR BIIB 058 OR BIIB058 ^{1,3} 'bib058 OR bib AND 058 OR 'isis 396443' OR isis AND 396443 OR biib AND 058 OR biib058' ² | 26 | 0 | 3 | 49 | 0 | 4 |
| #3 | ISIS SMNRx OR ISIS-SMNRx OR IONIS-SMNRx OR IONIS SMNRx OR SMNRx OR IONIS SMN Rx OR ISIS SMN ^{1,3} 'isis AND smnrx OR 'isis smnrx' OR 'ionis smnrx' OR ionis AND smnrx OR smnrx OR ionis AND smn AND rx OR isis AND smn' ² | 31 | 33 | 4 | 54 | 34 | 4 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 35 | 79 | 7 | 62 | 140 | 12 |
| Razem (opracowania wtórne) | | | | | | | |
| #5 | #4* | 10 | 0 | 6 | 17 | 0 | 7 |
| #6 | #5^ | 10 | 0 | - | 17 | 0 | - |
| Razem (pierwotne badania kliniczne) | | | | | | | |
| #7 | #4** | 35 | 52 | 1 | 62 | 97 | 5 |
| #8 | #7^ | 34 | 52 | - | 61 | 96 | - |

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Word variations have been searched; **Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = brak dodatkowych filtrów, baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ Publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące oceny efektów klinicznych nusinersenu w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (aktualizacja 15.01.2018 roku).

| Baza | Zapytanie | Słowa kluczowe | Wynik 19.07.2017 | Wynik 15.01.2018 (aktualizacja) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| Opracowania (badania) wtórne | | | | |
| Agency for Healthcare Research and Quality | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| Centre for Reviews and Dissemination | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| European Medicines Agency (EMA) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 269 | 277 |
| Food and Drug Administration (FDA) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 40 | 48 |
| Health Canada (HC) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 4 | 5 |
| International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 1 | 2 |
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 1 | 1 |
| National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| The Swedish Council on Health Technology Assessment | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| The Uppsala Monitoring Centre | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| Thompson Micromedex® | #1 | <i>Nusinersen</i> <i>OR Spinraza</i> | 2 | 2 |
| Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| Trip Database | #1 | <i>Nusinersen</i> | 18 | 21 |
| Badania pierwotne | | | | |
| U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov | #1 | <i>Nusinersen</i> OR <i>ISIS 396443</i> | 11 | 11 |
| EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu | #1 | <i>Nusinersen</i> OR <i>ISIS 396443</i> | 7 | 7 |
| European Federation of Neurological Societies (EFNS) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| American Academy of Neurology (AAN) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 17 | 17* |
| American Neurological Association (ANA) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |
| National Organisation for Rare Disease (NORD) USA | #1 | <i>Nusinersen</i> | 0 | 0 |

| Baza | Zapytanie | Słowa kluczowe | Wynik 19.07.2017 | Wynik 15.01.2018 (aktualizacja) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) | #1 | <i>Nusinersen</i> | 3 | 7 |
| SMA Europe | #1 | <i>Nusinersen</i> | 3 | 3 |
| CureSMA | #1 | <i>Nusinersen</i> | 109 | 92 |
| Spinal Muscular Atrophy Support UK | #1 | <i>Nusinersen</i> | 55 | 57 |
| 12 th European Paediatric Neurology Society Congress Lyon, France 20- 24 June 2017 http://www.epns2017.com/scientific-program/ | - | <i>Przeszukanie ręczne programu konferencji, znajdującego się na stronie internetowej</i> | 3 | 3 |

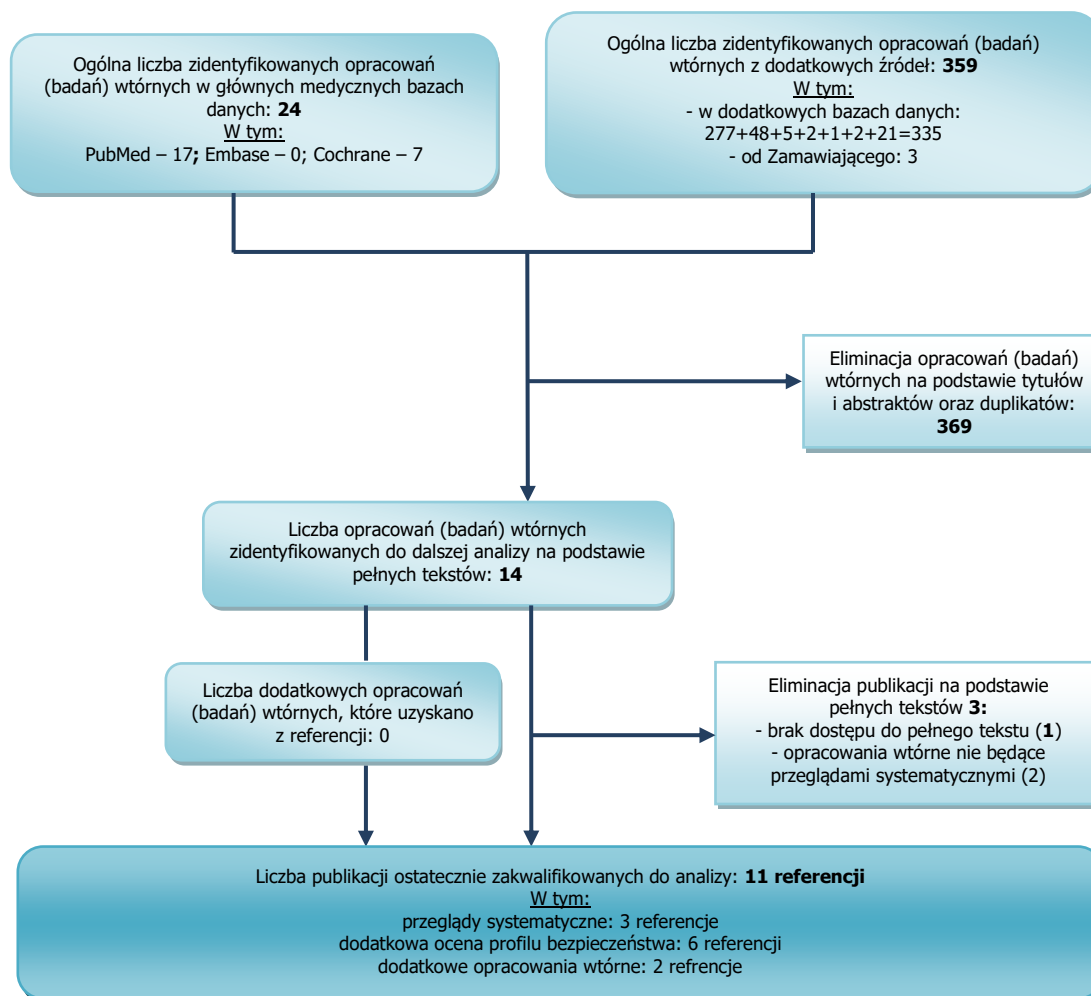
*Liczba uzyskanych wyników wyszukiwania z 19.07.2017 roku. Aktualnie (15.01.2018) brak możliwości wyszukiwania na stronie internetowej towarzystwa dla niezalogowanych użytkowników.

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej, w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanej opcji terapeutycznej. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych (aktualizacja 15.01.2018)



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

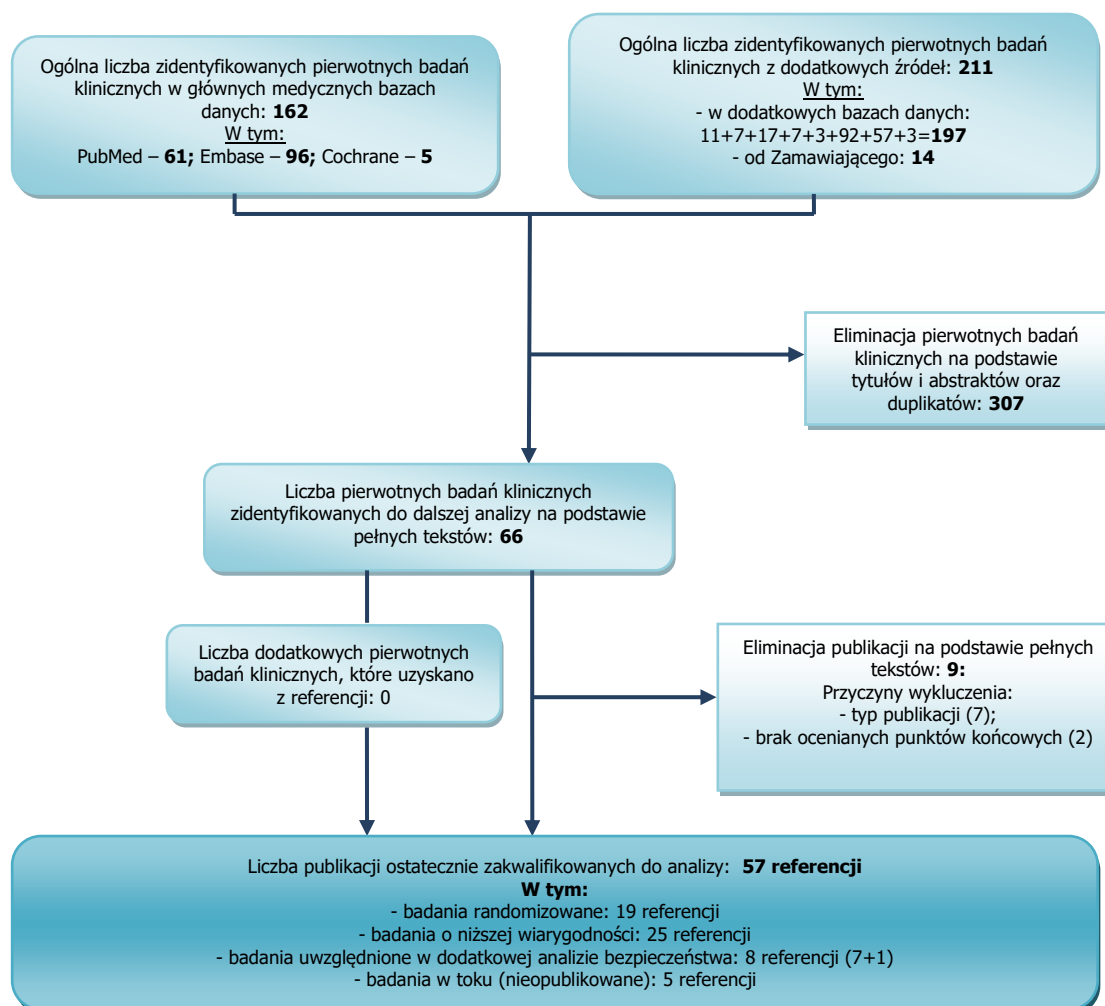
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 6 opracowań (badań) wtórnych:

- 3 przeglądy systematyczne Zanetta i wsp. 2014 [59], Paton 2017 [60] oraz Corey 2016 [61];
- 6 opracowań włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza® [53], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [55], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa [54], Ulotka dla pacjentów [56]; Przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania nusinersenu [57]; Raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu [58];

W ramach niniejszej analizy klinicznej zdecydowano również dodatkowo uwzględnić 1 niespełniający kryteriów włączenia Przegląd Medyczny poświęcony nusinersenowi [62], zamieszczony na stronie FDA

ze względu na to, że zostały w nim przedstawione najbardziej aktualne wyniki zakończonych badań CS2 i CS12 oraz 1 prezentację od Zamawiającego [62], zawierającą szczegółowe dane dotyczące metodyki badań CS1 i CS10, uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora (aktualizacja 15.01.2018)



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano łącznie 14 badań dotyczących stosowania nusinersenu w terapii rdzeniowego zaniku mięśni (SMA):

- 2 randomizowane badania kliniczne: ENDEAR (CS3B), opisane w 11 referencjach [1]-[11] oraz CHERISH (CS4), opisane w 8 referencjach [12]-[19];
- 4 badania kliniczne o niższej wiarygodności: NURTURE (SM201, CS5) opisane w 7 referencjach [20]-[26]; badanie CS3A opisane w 8 referencjach [27]-[34], badanie CS2 opisane w 5 referencjach [35]-

[39], oraz badanie CS12 opisane w 1 referencji [40], a także publikację wspólną dla badań CS2 i CS12 [41];

- 3 badania opisowe, w rzeczywistej praktyce klinicznej: Weaver i wsp. 2017 [42], Pechmann i wsp. 2018 [43] oraz Messina i wsp. 2017 [44];

- 2 badania uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa: CS1 i jego faza przedłużona CS10, opisane łącznie w 7 referencjach [45]-[51];

- 1 opracowanie Mercuri i wsp. 2017 uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [52];

- 3 badania nieopublikowane opisane łącznie w 5 referencjach: EAP [64], EMBRACE [65]-[66] oraz SHINE [67]-[68].

14.1.4. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których nusinersen podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w innej dawce niż zarejestrowana;
 - inną drogą podania niż zarejestrowana;
- które dotyczyły badań:
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 75. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej | Uwagi | Referencje |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Typ publikacji | Opracowania wtórne – prace przeglądowe, niebędące przeglądami systematycznymi | Artsma-Rus 2016 [69] Corey 2017 [70] Hoy 2017 [71] Mailk i Roy 2011 [73] Nevo i Wang 2016 [74] Stein i Castanotto 2017 [76] Jablonka 2017 [79] Chiriboga 2017 [80] |

| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej | Uwagi | Referencje |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|
| | Omówienie wyników badań innych autorów | Collins 2017 [77] |
| Punkty końcowe | Badanie oceniające farmakokinetykę nusinersenu | Luu i wsp. 2017 [72] |
| | Brak wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa | Ablamonte i wsp. 2017 [78] |
| Inne | Brak dostępu do pełnego tekstu | NIHR HSRIC 2016 [75] |

14.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza® (nusinersen) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [85].

14.3. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 76. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa nusinersenu – badania randomizowane | | | | | |
| <p>Badanie o akronimie ENDEAR (CS3B) [1]-[11] (opisane w oparciu o Raport dostarczony przez Zamawiającego, abstrakty oraz dane z rejestrów badań klinicznych)</p> | <p>Wieloośrodkowe (31 ośrodków), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy, typ IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p> <p><u>Czas badania:</u> lipiec 2014 – listopad 2016.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 - Biogen.</p> <p>Badanie zakończone, opublikowane.</p> <p><u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p> | <p>Pacjenci z SMA, którego objawy ujawniły się ≤6 miesięcy życia (SMA typu I).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: nusinersen 12 mg (N=81); grupa kontrolna: leczenie pozorowane (N=41).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: nusinersen w postaci ekwiwalentu dawki 12 mg, podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa), dnia 1, 15, 29, 64, a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące (183 i 302 dnia). Grupa kontrolna: niewielkie nakłucie igłą miejsca, gdzie zwykle wykonuje się punkcję lędźwiową.</p> <p>Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w następujący sposób: - wiek 0-3 miesięcy: 9,6 mg nusinersenu w postaci 4 ml roztworu do iniekcji;</p> | <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego, wyszczególnionych w sekcji 2, skali oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. <i>Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination</i>; HINE); - odsetek pacjentów którzy zmarli lub wymagali zastosowania stałej wentylacji; - odsetek pacjentów z poprawą wyniku w skali do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowanej przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>; CHOP-INTEND); - odsetek żyjących pacjentów; - odsetek pacjentów z poprawą wyniku testu mierzącego złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. <i>Compound muscle action potential</i>; CMAP); - ocena parametrów związanych ze wzrostem; - liczba ciężkich zdarzeń oddechowych; - czas stosowania dodatkowej wentylacji; - liczba i czas hospitalizacji; | <p>Badanie zostało zakończone przedwcześnie, ze względu na wykazaną skuteczność leku w grupie badanej, w czasie częściowej analizy danych (15 czerwca 2016 roku). Końcowa analiza danych została przeprowadzona 21 listopada 2016 roku (przed planowanym zakończeniem badania).</p> <p><u>Grupa badania:</u> 1 z 81 pacjentów został wycofany z badania przed rozpoczęciem terapii; 26/80 (32,5%) pacjentów ukończyło planowo badanie; 39/80 (48,75%) pacjentów ukończyło badanie ze względu na jego wcześniejsze zakończenie; (15/80 (18,75%) pacjentów przerwało udział w badaniu; żadnego z pacjentów nie utracono</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda rodzica/opiekuna pacjenta na udział w badaniu; - genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja genu, homozygotyczna mutacja lub heterozygotyczność złożona); - liczba kopii genu <i>SMN2</i> = 2; - ujawnienie objawów podmiotowych i przedmiotowych SMA ≤6 miesięcy życia (180 dnia); - płeć męska lub żeńska, wiek ≤7 miesięcy w momencie wizyt przesiewowych; - w opinii lekarza badającego odpowiednie odżywienie i nawodnienie (z lub bez gastrostomią) w momencie włączenia do udziału w badaniu; - masa ciała ≥3 percentyla dla wieku, zgodnie z normami przyjętymi w danym kraju; - pacjenci będący pod odpowiednią opieką medyczną, obejmującą np. szczepienia ochronne, zgonie ze Standardami Opieki w SMA; - wiek ciążowy 37-42 tygodnia; - w okresie uczestnictwa w badaniu zamieszkanie w odległości do ok. 9 godzin jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu; - zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu; odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta w ocenie lekarza badającego. |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>- 3-6 miesięcy: 10,3 mg nusinersenu w postaci 4,3 ml roztworu do iniekcji; - 6-12 miesięcy: 10,8 mg nusinersenu w postaci 4,5 ml roztworu do iniekcji; - 12-24 miesięcy 11,3 mg nusinersenu w postaci 4,7 ml roztworu do iniekcji.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 10 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 13 miesięcy.</p> | <p>-profil bezpieczeństwa; - immunogenność; - farmakokinetyka.</p> <p>W częściowej analizie wyników skuteczności, dla głównego punktu końcowego przyjęto współczynnik alfa (błąd I rodzaju) równy 0,032.</p> <p>Kończącą analizę statystyczną wyników (21 listopada 2016) przeprowadzono dla współczynnika alfa równego 0,05.</p> | <p>z okresu obserwacji.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 11/41 (26,8%) pacjentów ukończyło badanie; 39/80 (31,7%) pacjentów ukończyło badanie ze względu na jego wcześniejsze zakończenie; 17/41 (41,5%) pacjentów przerwało udział w badaniu; żadnego z pacjentów nie utraciono z okresu obserwacji.</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoksemia; saturacja tlenem po obudzeniu <96% lub saturacja we śnie <96%, bez wspomaganego oddychania, w czasie oceny przesiewowej; - objawy podmiotowe i przedmiotowe SMA ujawnione w momencie urodzenia lub w ciągu pierwszego tygodnia życia; - wykrycie nieleczonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych; - choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej, cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego lub wpływać na ocenę bezpieczeństwa; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego; - leczenie innym badanym lekiem wobec SMA (np. doustnym albuterolem/salbutamolem, riruzolem, karnityną, kreatyną, walpronianem, fenylomaślanem sodu), środkiem biologicznym lub urządzeniem w okresie 1 miesiąca przed wizytą przesiewową lub w czasie uczestnictwa w badaniu; - stosowanie terapii genowej, terapii antysensownymi oligonukleotydami lub transplantacji komórek w przeszłości; - niezdolność (lub brak zrozumienia) rodzica/opiekuna prawnego pacjenta do przestrzegania standardowych wytycznych dotyczących opieki nad chorym z SMA (w tym szczepień ochronnych itp.), lub brak możliwości zapewnienia odpowiedniego odżywiania i wspomaganego oddychania w czasie uczestnictwa w badaniu; - stan zdrowia, który w ocenie lekarza badającego mogłyby dyskwalifikować pacjenta z udziału w badaniu. |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Badanie o akronimie CHERISH (CS4) [12]-[19] (opisane w oparciu o Raport dostarczony przez Zamawiającego, abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów badań klinicznych)</p> | <p>Wieloośrodkowe (24 ośrodki) podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy, typ IIA[^], typu <i>superiority</i> (na podstawie kalkulacji próby w badaniu i porównania względem fikcyjnej procedury podania leku).</p> <p><u>Czas badania:</u> listopad 2014 – luty 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 - Biogen.</p> <p>Badanie zakończone, opublikowane.</p> <p><u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p> | <p>Pacjenci z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesiąca życia (SMA typu II, III).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: nusinersen 12 mg (N=84); grupa kontrolna: leczenie pozorowane (N=42).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: nusinersen w dawce 12 mg (5 ml), podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa), dnia 1, 29, 84, a następnie dawka podtrzymująca po 6 miesiącach (274 dnia). Grupa kontrolna: niewielkie nakłucie igłą miejsca, gdzie zwykle wykonuje się punkcję lędźwiową.</p> <p>Objętość podawanego roztworu nusinersenu wynosiła 5 ml (12 mg).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 9 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 15 miesięcy.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych; - odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 3 punktowy wzrost oceny w skali funkcji motorycznych względem wartości początkowych, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego; - średnia liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego/pacjenta; - zmiana oceny funkcji kończyn górnych w teście RULM względem wartości początkowych, - odsetek pacjentów mogących stać samodzielnie; - odsetek pacjentów mogących chodzić ze wspomaganie; - jakość życia; - zmiana stężenia białka SMN w płynie mózgowo-rdzeniowym, względem wartości początkowych; - jakość życia; - hospitalizacje związane z SMA; - profil bezpieczeństwa; - immunogenność; - farmakokinetyka. <p>W częściowej analizie wyników skuteczności, dla głównego punktu końcowego przyjęto współczynnik alfa równy 0,025, natomiast dla pozostałych 0,05.</p> | <p>Badanie zostało zakończone przedwcześnie, ze względu na pozytywne wyniki skuteczności zaobserwowane w grupie badanej, w czasie częściowej analizy danych. Częściowa analiza danych została przeprowadzona w 31 sierpnia 2016 roku.</p> <p><u>Grupa badania (częściowa analiza danych):</u> 35/84 (42%) pacjentów ukończyło planowo udział w badaniu; 49/84 (58%) pacjentów kontynuowało udział w badaniu; żadnego z pacjentów nie utracono z okresu obserwacji i żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu.</p> <p><u>Grupa kontrolna (częściowa analiza danych):</u> 19/42 (45%) pacjentów ukończyło badanie; 23/42 (55%) pacjentów kontynuowało udział w badaniu; żadnego z pacjentów nie utracono z okresu obserwacji i żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda rodzica/opiekuna pacjenta na udział w badaniu; - genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delekcja genu, mutacja lub heterozygotyczność złożona); - ujawnienie objawów podmiotowych i przedmiotowych SMA >6 miesiąca życia; - płeć żeńska lub męska, wiek 2-12 lat; - zdolność do samodzielnego siedzenia; niezdolność do chodzenia bez wspomaganie; - wynik oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE ≥ 10 i ≤ 54 w czasie wizyt przesiewowych; - zdolność do dopełnienia wszystkich procedur, pomiarów i wizyt w trakcie udziału w badaniu; w ocenie lekarza badającego odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna; - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w czasie wizyt przesiewowych; - spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku gdy są planowane podczas procedury podania leku; - w przypadku pacjentów dojrzałych płciowo w opinii lekarza badającego: u kobiet negatywny wynik testu ciążowego lub stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie udziału w badaniu; u mężczyzn: abstynencja. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność oddechowa, określana jako medyczna konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez >6 godz./dobę w czasie wizyt przesiewowych; - medyczna konieczność stosowania zgłębnika gastrostomijnego do odżywiania, którym podawana jest większość pokarmów; - poważne przykurcze lub poważna skolioza stwierdzona na podstawie wyników badania |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|-------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>Brak danych na temat utraty pacjentów z badania w momencie przeprowadzenia końcowej analizy danych z badania.</p> | <p>rentgenowskiego w czasie wizyt przesiewowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacja z operacją (np. skoliozy lub innych przyczyn), zdarzenie związane z płucami lub wspomaganie odżywiania, mające miejsce w czasie 2 miesięcy wizyt przesiewowych lub planowane w czasie uczestnictwa w badaniu; - wykrycie nieleczonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych; - w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego (w tym nowotwory lub nieprawidłowości w wynikach magnetycznego rezonansu jądrowego lub tomografii komputerowej) mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego; - przebyte bakteryjne zapalenie opon mózgowych; - wcześniejsze urazy (np. złamania kończyny górnej lub dolnej) lub zabiegi chirurgiczne, które wpływałyby na zdolność pacjenta do uczestniczenia w testach przewidzianych w protokole badania i które nie były w pełni wyleczone lub ustabilizowane w czasie wizyt przesiewowych; - przyjmowanie nusiensenu w jakichkolwiek wcześniejszych badaniach klinicznych; - istotne klinicznie nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych krwi bądź elektrokardiografii w czasie wizyt przesiewowych, które w ocenie lekarza badającego dyskwalifikują udział pacjenta w badaniu; - leczenie innym badanym lekiem (np. doustnym albuterolem/salbutamolem, |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>riruzolem, karnityną, kreatyną, fenylomaślanem sodu), środkiem biologicznym lub urządzeniem podczas 1 miesiąca wizyt przesiewowych lub 5-krotnego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres czasu był dłuższy);</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia walpronianem lub hydroksymocznikiem w ciągu 3 miesięcy w czasie wizyt przesiewowych; - stosowanie terapii genowej, terapii antysensownymi oligonukleotydami lub transplantacji komórek w przeszłości; - stan zdrowia, mogący wpłynąć na udział i ocenę w badaniu; np. wyniszczenie organizmu, poważna anemia, które mogłyby zakłócać ocenę bezpieczeństwa w badaniu lub pogarszać zdolność pacjenta do uczestniczenia w procedurach związanych z udziałem w badaniu. |
| Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa nusinersenu – badania o niższej wiarygodności | | | | | |
| <p>Badanie o akronimie NURTURE – (CS5) SM201 [20]-[26] (opisane w oparciu o Raport dostarczony przez Zamawiającego, abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów badań klinicznych)</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 2, jednoramienne, typu IID[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> maj 2015 – październik 2019.</p> <p>Częściowa analiza wyników badania: 31 października 2016.</p> <p><u>Sponsor:</u> Biogen.</p> <p>Badanie w toku, opublikowane częściowe wyniki.</p> <p>Ocena w skali NICE: wysoka (7 punktów)</p> | <p>Pacjenci z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów (na podstawie liczby kopii genu SMN2 największe prawdopodobieństwo rozwinięcia się SMA typu I lub II)</p> <p><u>Grupa badana I:</u> nusinersen 12 mg (planowana liczba N=25; w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników zrekrutowano 20 pacjentów).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: nusinersen w postaci ekwiwalentu dawki 12 mg, podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa), dnia 1,</p> | <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji - odsetek pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy SMA - odsetek żyjących pacjentów; - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kamień odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 w skali HINE względem wartości początkowych; - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kolejny kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO; - zmiana oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych; - ocena parametrów związanych ze wzrostem; - zmiana CMAP względem wartości początkowych; | <p>W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników (31 październik 2016) spośród 20 zrekrutowanych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 pacjentów ukończyło 64 dni obserwacji - 16 pacjentów ukończyło 183 dni obserwacji; - 11 pacjentów ukończyło 302 dni obserwacji; - 9 pacjentów ukończyło 365 dni obserwacji; - 5 pacjentów | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda rodzica/opiekuna pacjenta na udział w badaniu oraz świadomość ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu; - wiek ≤6 tygodni w momencie otrzymania pierwszej dawki nusinersenu; - genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja, mutacja lub heterozygotyczność złożona); - liczba kopii genu <i>SMN2</i> = 2 lub 3; - początkowa wartość CMAP dla nerwu strzałkowego ≥1 mV; - odpowiednie odżywienie (bez gastrostomii) oraz nawodnienie w opinii lekarza badającego; - wiek ciążowy 37- 42 tygodni w przypadku ciąży pojedynczej, 34-42 tygodni w przypadku ciąży bliźniaczej; - masa ciała ≥3 percentyla dla danego wieku, wg. kryteriów przyjętych w danym państwie; |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>15, 29, 64, a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące (183, 302, 421, 540, 659 i 778 dnia).</p> <p>Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 0-3 miesięcy: 9,6 mg nusinersenu w postaci 4 ml roztworu do iniekcji; - 3-6 miesięcy: 10,3 mg nusinersenu w postaci 4,3 ml roztworu do iniekcji; - 6-12 miesięcy: 10,8 mg nusinersenu w postaci 4,5 ml roztworu do iniekcji; - 12-22 miesięcy: 11,3 mg nusinersenu w postaci 4,7 ml roztworu do iniekcji; - >24 miesięcy: 12 mg nusinersenu w postaci 5 ml roztworu do iniekcji. <p><u>Okres leczenia:</u> >2 lata (778 dni).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ok. 2,5 roku (868 dni).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - immunogenność; - profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka; - stężenie białka SMN. | <p>ukończyło 421 dni obserwacji.</p> <p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu; odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta w ocenie lekarza badającego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoksemia; saturacja tlenem po obudzeniu lub we śnie <96% bez wspomaganie oddychania czy wentylacji (dla pacjentów żyjących na wysokości >1000 m saturacja tlenem po obudzeniu lub we śnie <92% bez wspomaganie oddychania czy wentylacji); - jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące w czasie wizyt przesiewowych lub krótko przed otrzymaniem pierwszej dawki leku (dnia 1.), które w opinii lekarza badającego mogłyby silnie wskazywać na SMA; - wykrycie nielezionej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych; - w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego; - przebyte zapalenie opon mózgowych; - leczenie innym testowanym lekiem na SMA (np. albuterolem/salbutamolem, riruzolem, karnityną, fenylomaślanem sodu, walpronianem, hydroksymocznikiem), środkiem biologicznym lub urządzeniem; stosowanie terapii genowej, terapii antysensownymi oligonukleotydami lub transplantacji komórek w przeszłości; - zdiagnozowany zespół zaburzeń oddychania noworodka, wymagający podania surfaktantu lub inwazyjnego |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>wspomagania oddychania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - niezdolność (lub brak zrozumienia) rodzica/opiekuna prawnego pacjenta celu i konsekwencji udziału w badaniu; - stan zdrowia lub inne przyczyny, które w ocenie lekarza badającego mogłyby dyskwalifikować pacjenta z udziału w badaniu. |
| <p>Badanie o akronimie CS3A [27]-[34]</p> | <p>Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, dwuramiennie badanie fazy 2, typu IIC[^].</p> <p>Czas trwania badania: maj 2013 – sierpień 2017^a.</p> <p>Sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc i Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> Wysoka.</p> | <p>Pacjenci z SMA, którego objawy ujawniły się pomiędzy 3-6 miesiącem życia (SMA typu I).</p> <p><u>Grupa badana I:</u> nusinersen w dawce 6-12 mg (N=4). <u>Grupa badana II:</u> nusinersen w dawce 12 mg (N=16).</p> <p><u>Wyniki dotyczące skuteczności dodatkowo zestawiono z serią pacjentów z naturalnym przebiegiem SMA.</u></p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: nusinersen w dawce 6 mg, podawany dnia 1, 15 i 85, a następnie nusinersen w dawce 12 mg dnia 253 i co 4 miesiące. Grupa badana II: nusinersen w dawce 12 mg, podawany dnia 1, 15, 85, 253, a następnie co 4 miesiące.</p> <p>Nusinersen w dawce 12 mg rozpuszczono w 5 ml sztucznego płynu mózgowo-rdzeniowego i podawano dooponowo (punkcja lędźwiowa). Ekwiwalent dawki 12 mg i objętość (4-5 ml) adjustowana względem</p> | <ul style="list-style-type: none"> -odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. sekcji 2, skali HINE; - ocena funkcji motorycznych przeprowadzona za pomocą testu CHOP-INTEND; - wynik testu CMAP dla nerwu łokciowego i strzałkowego, względem wartości początkowych; - czas do zgonu bądź konieczności zastosowania stałej wentylacji (tracheotomia lub wentylacja ≥ 16 godz./dobę, trwająca nieprzerwanie przez co najmniej 2 tygodnie, w przypadku braku ostrego, odwracalnego stanu chorobowego); -profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka. | <p>Brak danych – prawdopodobnie żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji w momencie przeprowadzenia częściowej analizy w styczniu 2016 roku.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci (niemowlęta) obu płci, w wieku od 3 tygodni do 7 miesięcy, u których objawy SMA ujawniły się pomiędzy 3 tygodniem a 6 miesiącem życia; - homozygotyczna delecja lub mutacja genu <i>SMN1</i>; - masa ciała >5 percentyla; - wiek ciążowy 35-42 tygodni, waga w momencie urodzenia ≥ 2 kg; - w okresie uczestnictwa w badaniu zamieszkanie w odległości do ok. 9 godzin jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu; - odpowiednie odżywienie i nawodnienie w ocenie lekarza badającego; - pacjenci, w przypadku których opieka medyczna jest zgodna ze standardami opieki w SMA; -uczestnicy będący w stanie dopełnić wszystkich procedur w trakcie udziału w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoksemia (pulsoksymetria <96% po obudzeniu lub w czasie snu, bez wspomagania oddychania, w powietrzu w pomieszczeniu); - aktywna infekcja w czasie wizyty kwalifikacyjnej; - w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego, inne niż SMA; - zaimplantowany cewnik do płynu mózgowo-rdzeniowego; - klinicznie istotne nieprawidłowości w |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>wieku pacjenta i przewidywanej objętości płynu mózgowo rdzeniowego. Iniekcja dokanałowa nusinersenu wykonywana była w ciągu 1-3 minut, przy zastosowaniu igły do znieczulenia rdzeniowego G22. Przed każdą iniekcją pobierano 5 ml płynu mózgowo-rdzeniowego do analizy.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> planowany 45 miesięcy; w momencie przeprowadzenia częściowej analizy w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 6-12 mg okres obserwacji wynosił 9-32 miesięcy (4-9 dawek nusinersenu), a w grupie przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg 2-27 miesięcy (2-8 dawek nusinersenu). w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników.</p> | | | wynikach badań laboratoryjnych lub stan zdrowia, który mógłby wpłynąć na parametry oceniane w badaniu; - stosowanie badanego leku w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rekrutację do badania. |
| <p>Badanie o akronimie CS2 [35]-[39], [62], [41] (opisane na podstawie danych zamieszczonych w rejestrze badań klinicznych, abstraktach konferencyjnych oraz ang. <i>data on file</i>)</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 1/2, czteroramiennie, typu IIC[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> październik 2012 – styczeń 2015.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 - Biogen.</p> | <p>Pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA (SMA typu II lub III).</p> <p><u>Grupa badana I:</u> nusinersen 3 mg (N=8)^b; <u>Grupa badana II:</u> nusinersen 6 mg (N=8)^b; <u>Grupa badana III:</u> nusinersen 9 mg (N=9)^b; <u>Grupa badana IV:</u> nusinersen 12 mg (N=9).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana IV: nusinersen</p> | <ul style="list-style-type: none"> - zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych; - zmiana wyniku CMAP i MUNE względem wartości początkowych; - ocena siły mięśniowej przy zastosowaniu ręcznego dynamometru względem wartości początkowych; - wynik testu 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>; 6MWT) względem wartości początkowych; - wynik testu ULM względem wartości początkowych; | <p>8/9 (89%) pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg ukończyło badanie (1 pacjent wykluczony decyzją lekarza badającego).</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci obu płci, w wieku od 2 do 15 lat, z klinicznymi objawami SMA - genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja lub mutacja); - zdolność do dopełnienia wszystkich procedur, pomiarów i wizyt w trakcie udziału w badaniu; w ocenie lekarza badającego odpowiednie wsparcie psychospołeczne rodzica/pacjenta; - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w momencie kwalifikacji do badania; - spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Badanie częściowo opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia.</p> | <p>w dawce 12 mg, podawany dnia 1, 29 i 85.</p> <p>Nusinersen podawano dooponowo (punkcja lędźwiowa).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> planowo 85 dni; średni czas leczenia 82,9 (SD 15,4) dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 253 dni [62].</p> | <ul style="list-style-type: none"> - jakość życia pacjentów i opiekunów; - profil bezpieczeństwa - farmakokinetyka. | | <p>anestezji/sedacji, w przypadku gdy są planowane podczas procedury podania leku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność oddechowa, określana jako medyczna konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez 24 godz.; - uzasadniona medycznie konieczność stosowania zgłębnika gastrostomijnego do odżywiania, którym podawana jest większość pokarmów w ocenie lekarza badającego; - wcześniejsza operacja skoliozy, która mogłaby zakłócać przeprowadzenie punkcji lędźwiowej; - hospitalizacja z operacją (np.skoliozy) lub z powodu zdarzenia związanego z płucami, mająca miejsce w czasie 2 miesięcy od wizyt skrininowych lub planowana w czasie uczestnictwa w badaniu; - wykrycie nieleczonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych; - w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego; - przebyte zapalenie opon mózgowych; - przyjmowanie nusinersenu w badaniu o akronimie CS1 w grupach badanych II, III lub IV; - przyjmowanie nusinersenu w badaniu o akronimie CS10; - istotne klinicznie nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych krwi bądź elektrokardiografii w czasie wizyt skrininowych, które w ocenie |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>lekarza badającego dyskwalifikują udział pacjenta w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie badanym lekiem, środkiem biologicznym lub urządzeniem podczas 1 miesiąca wizyt skринingowych lub 5-krotnego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres czasu jest dłuższy); - terapia walpronianem lub hydroksymocznikiem w ciągu 3 miesięcy w czasie skринingu do badania; - stosowanie terapii genowej lub transplantacji komórek w przeszłości; - stan zdrowia, mogący wpłynąć na udział i ocenę w badaniu; np. wyniszczenie organizmu, poważna anemia, które mogłyby zakłócać ocenę bezpieczeństwa w badaniu lub pogarszać zdolność pacjenta do uczestniczenia w procedurach związanych z udziałem w badaniu. |
| <p>Badanie o akronimie CS12 [40], [62], [41] (opisane na podstawie danych z rejestru badań klinicznych, abstrakcie konferencyjnym oraz ang. <i>data on file</i>)</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 1, jednoramiennie, typu IID^.</p> <p><u>Czas badania:</u> styczeń 2014 – styczeń 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ionis Pharmaceuticals, Inc, a od sierpnia 2016 roku - Biogen.</p> <p>Badanie częściowo opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: średnia: 4 punkty</p> | <p>Pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA (SMA typu II lub III).</p> <p><u>Grupa badana:</u> nusinersen 12 mg (N=47).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Nusinersen w dawce 12 mg, podawany co 6 miesięcy (łącznie 4 dawki).</p> <p>Nusinersen podawano dooponowo (punkcja lędźwiowa).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 2 lata.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata (715 dni).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych; - zmiana przebytego dystansu w teście 6MWT względem wartości początkowych; - zmiana oceny funkcji kończyn górnych w teście ULM względem wartości początkowych; - profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka. | Brak danych. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kliniczne objawy SMA; - przyjęcie wszystkich dawek nusinersenu oraz ukończenie wszystkich zaplanowanych wizyt w badaniu o akronimie CS2 lub CS10, z akceptowanym profilem bezpieczeństwa w ocenie lekarza badającego; - zdolność do dopełnienia wszystkich procedur, pomiarów i wizyt w trakcie udziału w badaniu; w ocenie lekarza badającego odpowiednie wsparcie psychospołeczne rodzica/pacjenta; - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w momencie kwalifikacji do badania ; - spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku gdy są planowane podczas procedury podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pojawienie się nowego bądź pogorszenie |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>istniejącego schorzenia/stanu zdrowia, które w opinii lekarza oceniającego mogłoby dyskwalifikować pacjenta z udziału w badaniu bądź wpływać niekorzystnie na udział lub ukończenie badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - dawkowanie w badaniu o akronimie CS2 lub CS10 w ciągu 180 dni (6 miesięcy) fazy przesiewowej lub dłużej niż 396 dni (13 miesięcy) od fazy przesiewowej badania; - hospitalizacja z operacją (np. skoliozy) lub z powodu zdarzenia płucnego, mająca miejsce w czasie 2 miesięcy wizyt skrininowych lub planowana w czasie uczestnictwa w badaniu; - wykrycie nieleczonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego; - klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub biochemicznych; - leczenie innym badanym lekiem, środkiem biologicznym lub urządzeniem podczas 1 miesiąca wizyt skrininowych lub 5-krotnego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres czasu jest dłuższy); - stosowanie terapii genowej lub transplantacji komórek w przeszłości. |
| Pechman i wsp. 2018 [43] | <p>Jednośrodkowe prospektywne, opisowe badanie jednoramienne, typu IVB/IVC[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> listopad 2016-czerwiec 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak.</p> <p>Badanie</p> | <p>Pacjenci z SMA typu I.</p> <p><u>Grupa badana:</u> nusinersen w dawce 12 mg (N=20).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Nusinersen podwany dnia 1, 15, 30, 60 i 180.</u></p> <p>Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie</p> | <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa procedury dooportunowego podania nusinersenu; - zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. | <p>Brak danych – prawdopodobnie żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>genetycznie potwierdzona diagnoza 5q SMA;</u> - ujawnienie objawów podmiotowych i przedmiotowych SMA <6 miesiąca życia; - pacjenci będący pod odpowiednią opieką medyczną zgonie ze Standardami Opieki w SMA z 2007 roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktualne uczestnictwo, wcześniejsze uczestnictwo w badaniach z zastosowaniem |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: średnia: 6 punktów.</p> | <p>podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0-90 dni: 9,6 mg nusinersenu; - 91-182 dni: 10,3 mg nusinersenu; - 183-365 dni: 10,8 mg nusinersenu; - 366-730 dni: 11,3 mg nusinersenu; - >731 dni: 12 mg nusinersenu. <p>Nusinersen podawano dooponowo (punkcja lędźwiowa). W czasie punkcji dzieci otrzymywały miejscowo działający krem przeciwbólowy jak również środek przeciwbólowy działający obwodowo. W przypadku ruchliwych dzieci dopuszczano możliwość podania dodatkowo środków uspokajających.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 180 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak precyzyjnych danych; prawdopodobnie około 180 dni.</p> | | | <p>nusinersenu; wcześniejsza ekspozycja na nusinersen;</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego; - leczenie innym badanym lekiem na SMA lub przejście terapii genowej z powodu SMA w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy. |
| <p>Weaver i wsp. 2017 [42]</p> | <p>Badanie retrospektywne, opisowe, jednoosódkowe; podtyp IVB[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> maj 2017- wrzesień 2017.</p> | <p>Pacjenci z SMA typu II w wieku 13-17 lat.</p> <p><u>Grupa badana:</u> nusinersen w dawce 12 mg (N=4).</p> <p>Nusinersen podawany dooponowo, drogą</p> | <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo podawania nusinersenu drogą transforaminalnej punkcji lędźwiowej przy zastosowaniu tomografii komputerowej wiązki stożkowej (ang. <i>Cone beam computed tomography</i>); - profil bezpieczeństwa. | <p>Nie utracono żadnego pacjenta z badania.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z diagnozą SMA typu II, z rozległym oprzyrządowaniem chirurgicznym w kręgosłupie, które potencjalnie wykluczają możliwość przeprowadzenia punkcji lędźwiowej standardowymi technikami; - terapia nusinersenem w ośrodku uczestniczącym w badaniu; |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p><u>Sponsor</u>: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: średnia: 4 punkty.</p> | <p>transforaminalnej punkcji lędźwiowej przy zastosowaniu tomografii komputerowej wiązką stożkową (ang. <i>Cone beam computed tomography</i>).</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: <u>Nusinersen podawany dnia 1, 15, 30, 60 a następnie co 4 miesiące. Procedurę podania nusinersenu prowadzono w obecności anesteziologa i sedacją na różnym poziomie.</u> <u>Dodatkowo stosowano miejscowe środki przeciwbólowe.</u></p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji</u>: brak precyzyjnych danych; pacjenci otrzymali leczenie pomiędzy majem 2017 a wrześniem 2017.</p> | | | <p>- dostęp boczno-tylny do co najmniej jednego trzonu kręgowego.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - brak.</p> |
| <p>Messina i wsp. 2017 [44]</p> | <p>Badanie wieloośrodkowe, prospektywne, obejmujące pacjentów zakwalifikowanych we Włoszech do programu rozszerzonego dostępu (EAP) do nusinersenu; podtyp: IVB/IVC^</p> <p><u>Sponsor</u>: brak danych.</p> <p>Badanie częściowo opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: średnia: 3 punkty.</p> | <p>Pacjenci z SMA typu I.</p> <p><u>Grupa badana</u>: nusinersen (N=120; przy czym 107 pacjentów finalnie otrzymało badany lek).</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: <u>Nusinersen podawany dnia 1, 15, 30; brak danych dot. dni podania dawek podtrzymujących.</u> <u>Nusinersen podawany dooponowo.</u></p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji</u>: <u>brak danych. Program w którym uczestniczyli pacjenci</u></p> | <p>- profil bezpieczeństwa; - profil bezpieczeństwa dooponowego podania nusinersenu.</p> | <p>13 z 120 pacjentów nie otrzymało finalnie nusinersenu. 1 pacjent wucofany z programu na prśbę rodziców z powodu działań niepożądanych.</p> | <p>Kryteria włączenia: - pacjenci z SMA typu I.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - inne typy SMA.</p> |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <u>rozpoczął się w listopadzie 2016 roku.</u> | | | |
| Badania uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa | | | | | |
| <p>Badanie o akronimie CS1 [45]-[49], [51] (badanie opisane na podstawie danych z publikacji pełnotekstowej i rejestru badań klinicznych)</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 1, czteroramienne, typu IIC^.</p> <p>Czas badania: listopad 2011-styczeń 2013.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 - Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p> | <p>Pacjenci w wieku 2-14 lat z SMA (SMA typu II lub III).</p> <p><u>Grupa badana I:</u> nusinersen w dawce 1 mg (N=6); <u>Grupa badana II:</u> nusinersen w dawce 3 mg (N=6); <u>Grupa badana III:</u> nusinersen w dawce 6 mg (N=6); <u>Grupa badana IV:</u> nusinersen w dawce 9 mg (N=10).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Nusinersen w pojedynczej dawce, podawany dnia 1.</p> <p>Nusinersen podawano dooponowo (punkcja lędźwiowa). Przed iniekcją pobrano 5 ml płynu mózgowo-rdzeniowego do analizy.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1 dzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 85 dni (ok. 2,5 miesiąca).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka; - stężenie białka SMN. | <p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji. Wszyscy pacjenci ukończyli udział w badaniu.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci w wieku 2-14 lat, obu płci, z objawowym SMA i udokumentowaną homozygotyczną delecją genu <i>SMN1</i>; - stabilny stan zdrowia; - zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu; - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w czasie wizyt przesiewowych; - spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku gdy są planowane podczas procedury podania leku (punkcji lędźwiowej); - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w ocenie lekarza badającego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność oddechowa; - hospitalizacja z powodu operacji lub zdarzenia związanego z płucami mająca miejsce w czasie 2 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu; - wykrycie aktywnej infekcji w czasie wizyt przesiewowych; - w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego lub przebyte bakteryjne zapalenie opon mózgowych; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego; - klinicznie istotne nieprawidłowości w parametrach badań laboratoryjnych; - inne schorzenie mogące wpłynąć na udział i ocenę pacjenta w badaniu; - leczenie innym testowanym lekiem |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania/ okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | przez ≤1 miesiąca w momencie badań przesiewowych. |
| <p>Badanie o akronimie CS10 (przedłużona faza badania CS1) [45]-[46], [50], [62] (badanie opisane na podstawie danych z publikacji pełnotekstowej i rejestru badań klinicznych)</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 1, jednoramienne, typu IID^.</p> <p>Czas badania: styczeń 2013 - luty 2014.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 - Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: wysoka (7 punktów).</p> | <p>Pacjenci w wieku 2-15 lat z SMA (SMA typu II lub III).</p> <p><u>Grupa badana:</u> nusinersen w dawce 9 mg (N=24).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Nusinersen w pojedynczej dawce 9 mg, podawany dnia 1.</p> <p>Nusinersen podawano dooponowo (punkcja lędźwiowa, w postaci bolusa 1-3 minut). Przed iniekcją pobrano 5 ml płynu mózgowo-rdzeniowego do analizy.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1 dzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ok. 6 miesięcy.</p> | <p>- ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka.</p> | <p>6/24 pacjentów (25%) nie ukończyło udziału w badaniu.</p> | <p><u>Kryteria włączenia –pacjenci uczestniczący w badaniu CS1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci w wieku 2-15 lat, obu płci, z objawowym SMA i udokumentowaną homozygotyczną delecją genu <i>SMN1</i>; - stabilny stan zdrowia; - zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu; - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w czasie wizyt przesiewowych; - spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku gdy są planowane podczas procedury podania leku (punkcji lędźwiowej); - przewidywana długość życia pacjenta >2 lat w ocenie lekarza badającego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność oddechowa; - hospitalizacja z powodu operacji lub zdarzenia związanego z płucami mająca miejsce w czasie 2 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu; - wykrycie aktywnej infekcji w czasie wizyt przesiewowych; - w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego lub przebyte bakteryjne zapalenie opon mózgowych; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego; - klinicznie istotne nieprawidłowości w parametrach badań laboratoryjnych; - inne schorzenie mogące wpłynąć na udział i ocenę pacjenta w badaniu; - leczenie innym testowanym lekiem przez ≤1 miesiąca w momencie badań |

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Utrata z badania / okresu obserwacji | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|-------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>przesiewowych;</p> <p>Dozwolony udział pacjentów ze skoliozą, która w ocenie lekarza badającego nie wpłynie na bezpieczeństwo punkcji lędźwiowej.</p> |

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews; SMA – rdzeniowy zanik mięśni; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammerish Infant Neurological Examination*); CHOP-INTEND - skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); *SMN1* - kopia telomerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN); *SMN2* - kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN); CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. *Compound muscle action potential*); MUNE - liczba jednostek motorycznych w mięśniu (ang. *motor unit number estimation*); 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*); RULM – zaktualizowana skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); ULM – skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Upper Limb Module*); a) Rekrutacja pacjentów do badania maj 2013-lipiec 2014; częściowa analiza wyników badania: 26 stycznia 2016 roku; b) W opisie badania uwzględniono jedynie grupę otrzymującą nusinersen w zarejestrowanej dawce 12 mg.

Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania ENDEAR [1]-[11], dane z referencji [1].

| Cecha | Grupa badana Nusinersen 12 mg (N=80) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane (N=41) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Płeć żeńska - n (%) | 43 (54%) | 24 (59%) |
| Wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki terapii w badaniu – mediana (zakres) [dni] | 164,5 (52-242) | 205 (30-262) |
| Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów SMA - mediana (zakres) [tygodnie] | 6,5 (2-18) | 8,0 (1-20) |
| Czas trwania choroby - mediana (zakres) [tygodnie] | 13,143 (0,00-25,86) | 12,714 (0,00-23,14) |
| Liczba kopi genu <i>SMN2</i> | 2 – n (%) | 80 (100%) |
| | Inna niż 2 – n (%) | 0 (0%) |
| | Brak danych | 0 (0%) |
| Pacjenci którzy wymagali stałej wentylacji w momencie włączenia do badania - n (%) | 21 (26%) | 6 (15%) |
| Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND w momencie włączenia do badania – mediana [zakres] | 27,50 (8,0-48,5) | 29,00 (10,5-50,5) |
| Inne | 81% pacjentów nie utrzymywało samodzielnie głowy, 75% było w stanie kopać, 95% przekręcać się na bok, 97% siedzieć. Żaden z pacjentów nie był zdolny do | |

| Cecha | Grupa badana Nusinersen 12 mg (N=80) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane (N=41) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| | raczkowania, stania oraz chodzenia. | |
| Pacjenci, u których w momencie włączenia do badania stwierdzono następujące objawy: | | |
| Hipotonia - n (%) | 80 (100%) | 41 (100%) |
| Opóźnienie rozwoju motorycznego - n (%) | 71 (89%) | 39 (95%) |
| Oddychanie paradoksalne - n (%) | 71 (89%) | 27 (66%) |
| Objawy zapalenia płuc lub układu oddechowego - n (%) | 28 (35%) | 9 (22%) |
| Oslabienie kończyn - n (%) | 79 (99%) | 41 (100%) |
| Trudności w karmieniu lub połykaniu - n (%) | 41 (51%) | 12 (29%) |
| Inne - n (%) | 20 (25%) | 14 (34%) |
| Amplituda CMAP dla nerwu łokciowego – mediana (zakres) [mV] | 0,20 (0,00-0,87) | 0,20 (0,10-0,60) |
| Amplituda CMAP dla nerwu strzałkowego – mediana (zakres) [mV] | 0,30 (0,00-1,50) | 0,20 (0,00-1,30) |
| Komentarz | Pacjenci z grupy badanej byli młodsi od pacjentów z grupy kontrolnej. Więcej pacjentów z grupy badanej wymagało stałej wentylacji oraz doświadczyło silniejszych objawów SMA, takich jak paradoksalne oddychania, infekcje układu oddechowego czy trudności w karmieniu i połykaniu, aniżeli w grupie kontrolnej. Pod względem osiągniętych etapów rozwoju ruchowego grupa kontrolna i badana były porównywalne. | |

SMA – rdzeniowy zanik mięśni; CHOP-INTEND - skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia.

Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania CHERISH [12]-[19], dane z referencji [12] i [13].

| Cecha | Grupa badana Nusinersen 12 mg (N=84) | Grupa kontrolna Leczenie pozorowane (N=42) |
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------------|

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Płeć męska - n (%) | 38 (45%) | 21 (50%) |
| Rasa biała - n (%) | 64 (76%) | 30 (71%) |
| Wiek – mediana [lata] [zakres] | 4,0 [2-9] | 3,0 [2-7] |
| Wiek poniżej 6 lat - n (%) | 72 (86%) | 35 (83%) |
| Liczba kopii genu SMN2 2/3/4/brak danych (%) | 7/88/2/2 | 10/88/2/2 |
| Czas od wystąpienia objawów SMA do momentu otrzymania pierwszej dawki terapii w badaniu – mediana (zakres) [miesiące] | 39,9 (8-94) | 34,8 (10-80) |
| Czas od diagnozy SMA do momentu otrzymania pierwszej dawki terapii w badaniu – mediana (zakres) [miesiące] | 31,1 (2-86) | 27,8 (2-72) |
| Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów SMA - mediana (zakres) [miesiące] | 11,1 (6-20) | 11,3 (6-20) |
| Wynik w skali HFMSE – średnia (SD) | 22,4 (8,3) | 19,9 (7,2) |
| Liczba osiągniętych kamieni milowych w skali WHO – średnia (SD) | 1,4 (1,0) | 1,5 (1,0) |
| Wynik w skali RULM – średnia (SD) | 19,4 (6,2) | 18,4 (5,7) |
| Wiek w momencie diagnozy SMA - mediana (zakres) [miesiące] | 19,9 (8-94) | 18,3 (0-46) |
| Pacjenci siedzący bez wspomagania – n (%) | 84 (100%) | 42 (100%) |
| Pacjenci stojący ze wspomaganiami – n (%) | 20 (24%) | 14 (33%) |
| Pacjenci chodzący samodzielnie (co najmniej 15 stóp) – n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Komentarz | Niewielkie różnice w odsetku mężczyzn i medianie wieku w momencie włączenia do badania pomiędzy pacjentami z grupy otrzymującej nusinersen, a chorymi z grupy kontrolnej. Grupy badana i kontrolna stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem przebiegu SMA, przy czym większy odsetek pacjentów z grupy kontrolnej stał ze wspomaganiami. | |

SMA – rdzeniowy zanik mięśni; HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); RULM –zrewidowana skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*);

Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania NURTURE (CS5) SM201 [20]-[26], dane z referencji [20].

| Cecha | | Nusinersen ekwiwalent 12 mg dane dla pacjentów zrekrutowanych w momencie przeprowadzenia częściowej analizy 31 października 2016 | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | Dane dla podgrupy pacjentów z liczbą kopii genu <i>SMN2</i> =2 (N=13) | Dane dla podgrupy pacjentów z liczbą kopii genu <i>SMN2</i> =2 (N=7) | Dane dla wszystkich pacjentów (N=20) |
| Płeć | Męska - n (%) | 5 (62%) | 3 (43%) | 11 (55%) |
| | Żeńska – n (%) | 5 (38%) | 4 (57%) | 9 (45%) |
| Rasa biała – n (%) | | 6 (46%) | 4 (57%) | 10 (50%) |
| Masa ciała – średnia (SD) [kg] | | 3,692 (0,6862) | 3,706 (0,7696) | 3,697 (0,6960) |
| Długość ciała – średnia (SD) [cm] | | 52,52 (3,198) | 51,60 (2,553) | 52,20 (2,947) |
| Stosunek obwodu głowy do klatki piersiowej – Średnia (SD) | | 1,04 (0,054) | 1,05 (0,037) | 1,04 (0,048) |
| Wiek w momencie otrzymania pierwszej dawki nusinersenu – średnia (SD) [dni] | | 18,2 (10,43) | 24,7 (12,75) | 20,5 (11,41) |
| Liczba kamieni milowych rozwoju ruchowego w momencie włączenia do badania wg. sekcji 2 skali HINE – Średnia (SD) | | 2,5 (1,45) N=13 | 4,2 (1,92) N=5 | 30 (1,71) N=18 |
| Amplituda CMAP dla nerwu łokciowego – średnia (SD) [mV] | | 2,62 (1,586) | 3,37 (1,215) | 2,88 (1,480) |
| Amplituda CMAP dla nerwu strzałkowego – średnia (SD) [mV] | | 2,47 (1,175) | 4,51 (2,025) | 3,31 (1,839) |
| Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND w momencie włączenia do badania – średnia (SD) | | 48,0 (10,15) | 53,1 (6,74) | 49,8 (9,26) |

SMA – rdzeniowy zanik mięśni; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammerish Infant Neurological Examination*); CHOP-INTEND - skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); CMAP- złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia; *SMN2* - kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN).

Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania CS3A [27]-[34], dane z referencji [27].

| Cecha | | Grupa badana I – nusinersen 6-12 mg (N=4) | Grupa badana II – nusinersen 12 mg (N=16) | Wszyscy pacjenci łącznie Grupa badana I + grupa badana II (N=20) | Pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby (N=23) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Płeć | Męska - n (%) | 3 (75%) | 9 (56%) | 12 (60%) | bd |
| | Żeńska – n (%) | 1 (25%) | 7 (44%) | 8 (40%) | bd |
| Rasa | Biała – n (%) | 3 (75%) | 13 (81%) | 16 (80%) | bd |
| | Czarna – n (%) | 0 | 1 (6%) | 1 (5%) | bd |
| | Azjatycka – n (%) | 0 | 1 (6%) | 1 (5%) | bd |
| | Mieszana – n (%) | 1 (25%) | 0 | 1 (5%) | bd |
| | Inna – n (%) | 0 | 1 (6%) | 1 (5%) | bd |
| Waga – średnia (zakres) [kg] | | 7,1 (5,2-8,9) | 6,7 (5,1-9,3) | 6,8 (5,1-9,3) | bd |
| Liczba kopii genu <i>SMN2</i> 2/3/brak danych - n | | 4/0/0 | 13/2/1 | 17/2/1 | 23/0/0/0 |
| Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów SMA – średnia (zakres) [dni] | | 47 (28-70) | 63 (21-154) | 60 (21-154) | 95 (15-215) |
| Wiek w momencie diagnozy SMA – średnia (zakres) [dni] | | 74 (42-105) | 80 (0-154) | 78 (0-154) | bd |
| Czas od wystąpienia objawów SMA do momentu kwalifikacji do badania - średnia (zakres) [dni] | | 97 (39-151) | 77 (15-130) | 81 (15-151) | bd |
| Wiek w momencie kwalifikacji do badania - średnia (zakres) [dni] | | 145 (67-207) | 140 (36-210) | 141 (36-210) | bd |
| Wynik dla funkcji motorycznych oceniany w skali CHOP-INTEND – średnia (zakres) | | 27 (22-34) | 30 (17-64) | 30 (17-64) | bd |
| Wynik uzyskany w sekcji 2 skali HINE – średnia (zakres) | | 2 (1-3) | 2 (1-12) | 2 (1-12) | bd |
| Pacjenci stosujący BiPAP - n | | 0 | 0 | 0 | bd |
| Pacjenci z założoną rurką gastrostomijną - n | | 1 | 1 | 2 | bd |

Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|---------------|----|
| Amplituda CMAP dla nerwu łokciowego – średnia (zakres) [mV] | 0,37 (0,20-0,60) | 0,53 (0-3,20) | 0,50 (0-3,20) | bd |
| Amplituda CMAP dla nerwu strzałkowego – średnia (zakres) [mV] | 0,67 (0,30-1,40) | 0,52 (0-2,70) | 0,55 (0-2,70) | bd |

Bd- brak danych; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammerish Infant Neurological Examination*); CHOP-INTEND - skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia; BiPAP – dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem.

Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS2 [35]-[39] (przedstawiono tylko charakterystykę dotyczącą populacji pacjentów z grupy otrzymującej nusinersen w zarejestrowanej dawce 12 mg), dane z referencji [39] i [62].

| Cecha | | Nusinersen 12 mg (N=9) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| Płeć | Męska - n (%) | 6 (66,6%) |
| | Żeńska – n (%) | 3 (33,3%) |
| Wiek – średnia (SD) [lata] | | 6,9 (4,3) |
| Ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE w momencie włączenia do badania – średnia (SD) ^a | | 44,5 (18,0) |
| Amplituda CMAP– średnia (SD) [mV] ^a | | 4,9 (3,7) |
| Amplituda SMUP – średnia (SD) μ V ^a | | 48,6 (9,1) |
| Wynik testu ULM w momencie włączenia do badania – średnia (SD) ^b | | 13,3 (3,3) |

CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia; HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); ULM – skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Upper Limb Module*); SMUP - potencjał czynnościowy pojedynczej jednostki ruchowej (ang. *Single motor unit action potential*); a) Dane dla 8 pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa; b) Dane dla 4 pacjentów.

Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS12 [40], [62], dane z referencji [62].

| Cecha | Nusinersen 12 mg (N=47) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE w momencie włączenia do badania – średnia (SD) | 38,4 (17,21) |
| Przebyty dystans w teście 6MWT w momencie włączenia do badania – średnia [m] (SD) – dane dla pacjentów chodzących (N=22) | 252,14 (182,39) |
| Wynik oceny funkcji kończyn górnych w teście ULM w momencie włączenia do badania – średnia (SD) (N=27) | 14,63 (2,82) |

HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); ULM – skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Upper Limb Module*); 6MWT - Test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*).

Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS2 i jego fazy przedłużonej CS12 – dane dla 28 pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę nusinersenu w badaniu CS2 a następnie kontynuowali terapię w badaniu CS12^a; dane z referencji [41].

| Cecha | | SMA typu II (N=11) | SMA typu III (N=17) | Wszyscy pacjenci (N=28) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Płeć | Męska - n (%) | 8 (73%) | 7 (41%) | 15 (54%) |
| Wiek w momencie włączenia do badania CS2 – średnia (SD) [lata] | | 4,4 (4,0) | 8,9 (4,4) | 7,1 (4,7) |
| Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów SMA – średnia (SD) [miesiące] | | 11,0 (3,4) | 22,0 (13,5) | 17,7 (11,9) |
| Wiek w momencie diagnozy SMA – średnia (SD) [miesiące] | | 15,4 (6,3) | 43,6 (32,4) | 32,5 (28,9) |
| Liczba kopii genu <i>SMN2</i> 2/3/4 – n (%) | | 0 (0%)/11 (100%)/0 (0%) | 1 (6%)/10 (59%)/6 (35%) | 1 (4%)/21 (75%)/6 (21%) |
| Pacjenci chodzący – n (%) | | 0 (0%) | 13 (76%) | 13 (46%) |
| Pacjenci niechodzący – n (%) | | 11 (100%) | 4 (24%) | 15 (54%) |
| Ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE w momencie włączenia do badania – średnia (SE) | | 21,3 (2,9) | 48,9 (3,0) | 38,0 (3,3) |

| Cecha | SMA typu II (N=11) | SMA typu III (N=17) | Wszyscy pacjenci (N=28) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| Ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE w momencie włączenia do badania dla pacjentów chodzących – średnia (SE) | - | 54,8 (1,5) | - |
| Ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE w momencie włączenia do badania dla pacjentów niechodzących – średnia (SE) | - | 29,5 (3,5) | - |
| Pacjenci siedzący bez wsparcia – n (%) | 11 (100%) | 17 (100%) | 28 (100%) |
| Pacjenci chodzący ze wsparciem – n (%) | 2 (18%) | 15 (88%) | 17 (61%) |
| Pacjenci stojący bez wsparcia – n (%) | 0 (0%) | 12 (71%) | 12 (43%) |
| Pacjenci chodzący samodzielnie - n (%) | 0 (0%) | 13 (76%) | 13 (46%) |

HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); a) Uwzględnieni pacjenci, dla których były dostępne pełne dane; 6 z 34 pacjentów z badania CS2, którzy kontynuowali terapię nusinersenem w badaniu CS12, otrzymało wcześniej nusinersen w dawce 1 mg w badaniu CS1 – nie zostali oni uwzględnieni w analizie.

Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pechmann i wsp. 2018; dane z referencji [43].

| Cecha | | SMA typu I (N=20) |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| Płeć | Żeńska - n (%) | 11 (55%) |
| | Męska - n (%) | 9 (45%) |
| Wiek w momencie rozpoczęcia terapii nusinersenem – średnia (SD) [miesiące] | | 14,5 (13,2) zakres: 2-50 miesięcy |
| Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów SMA – średnia (SD) [miesiące] | | 3,0 (1,7) |
| Wiek u momencie rozpoznania SMA – średnia (SD) [miesiące] | | 5,9 (2,8) |
| Stosowanie nieinwazyjnej wentylacji <16 godz/dzień – n (%) | | 4 (20%) |
| Stosowanie nieinwazyjnej wentylacji >16 godz/dzień – n (%) | | 3 (15%) |
| Rozpoczęcie stosowania nieinwazyjnej wentylacji w czasie badania – n (%) | | 4 (20%) |
| Odżywianie za pomocą zgłębnika – n (%) | | 8 (40%) |

14.3. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| Cecha | SMA typu I (N=20) |
|---------------------------------------------------|-------------------|
| Wynik w skali CHOP-INTEND - średnia (SD) [punkty] | 25,4 (13,6) |
| Wczesniejsza operacja skoliozy – n (%) | 0 (0%) |

Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania Weaver i wsp. 2017; dane z referencji [42].

| Pacjenci z SMA typu II (N=4) | Wiek [lata] | Waga [kg] | Poziom spondylodezy i oprzyżądawanie | Miejsce punkcji lędźwiowej |
|------------------------------|-------------|-----------|--------------------------------------|----------------------------|
| Nr 1 | 14 | 56,4 | T2 - krzyż | L 4/5, L 4/5, L 4/5, L 4/5 |
| Nr 2 | 16 | 28,5 | T3 - miednica | L 2/3, L 2/3, L 2/3, L 2/3 |
| Nr 3 | 13 | 27,3 | T2 – krzyż | L 2/3, L 2/3, L 3/4, L 3/4 |
| Nr 4 | 17 | 36,1 | T2 - krzyż | L 3/4, L 3/4, L 3/4 |

Brak danych dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów z publikacji Messina i wsp. 2017 [44].

Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS1 [45]- [49], [51], dane z referencji [45] i [46].

| Cecha | Wszyscy pacjenci leczenia nusinersenem (N=28) | Nusinersen 1 mg (N=6) | Nusinersen 3 mg (N=6) | Nusinersen 6 mg (N=6) | Nusinersen 9 mg (N=10) |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Wiek – mediana (zakres) [lata] | 6,1 (2-14) | 7,7 (3-14) | 5,3 (4-7) | 6,0 (2-12) | 5,8 (2-10) |
| Płeć męska - n (%) | 11* (39%) | 5* (83%) | 1* (17%) | 1* (17%) | 4* (40%) |
| Rasa kaukaska – n (%) | 23* (82%) | 5* (83%) | 6* (100%) | 5* (83%) | 7* (70%) |
| Typ SMA | II – n (%) | 15 (54%*) | 2 (33%*) | 3 (50%*) | 7 (70%*) |
| | III – n (%) | 13 (46%*) | 4 (67%*) | 3 (50%*) | 3 (30%*) |
| Pacjenci chodzący | 10* (36%) | 3* (50%) | 2* (33%) | 2* (33%) | 3* (30%) |

Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



| Cecha | Wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem (N=28) | Nusinersen 1 mg (N=6) | Nusinersen 3 mg (N=6) | Nusinersen 6 mg (N=6) | Nusinersen 9 mg (N=10) |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| (ambulatoryjni) – n (%) | | | | | |
| Liczba kopii genu SMN2 3/4/5- n | 25/2/1 | 4/2/0 | 6/0/0 | 6/0/0 | 9/0/1 |
| Pacjenci ze skoliozą – n (%) | 13 (46%) | bd | bd | bd | bd |
| Pacjenci z prętami w kręgosłupie – n (%) | 1 (4%) | bd | bd | bd | bd |

* Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, bd – brak danych.

Tabela 87. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CS10 [45]- [49], [51], dane z referencji [45], [46], [62].

| Cecha | Nusinersen 9 mg (N=24) |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komentarz | Dane demograficzne pacjentów były zbliżone do danych pacjentów uwzględnionych w badaniu CS1. |

14.4. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 3 badania w toku [64], [65]-[66], [67]-[68], dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Spinraza® stosowanego w leczeniu chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 88. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni [64]-[68].

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| [64] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02865109.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Expanded Access Program (EAP) to Provide Nusinersen to Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen.</p> | <p>Program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i>), dla pacjentów z SMA typu I (którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym).</p> <p>Celem wielośrodkowego programu EAP jest zapewnienie dostępu do terapii nusinersenem pacjentom z SMA typu I.</p> <p>Brak danych o okresie obserwacji.</p> | Badanie w toku. | <p>Niemowlęta z genetycznie potwierdzonym SMA typu I, z pierwszymi objawami choroby ≤6 miesiąca życia (≤180 dnia życia).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja genu, homozygotyczna mutacja lub heterozygotyczność złożona); - wystąpienie klinicznych objawów SMA w wieku ≤6 miesiąca (180 dnia) życia (odpowiada SMA typu I) - pacjenci, którzy w ocenie lekarza badającego znajdują się i będą się znajdowali pod opieką zgodną ze Standardami Opieki w SMA z 2007 roku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci zakwalifikowani do innych, trwających badań z zastosowaniem nusinersenu; - wcześniejsze uczestnictwo w badaniach z zastosowaniem nusinersenu; | bd. | <p>Nusinersen podawany dooponowo.</p> <p>Brak informacji o dawkowaniu.</p> | <p>Pierwsza rejestracja programu sierpień 2016/ bd. dotyczących daty zakończenia.</p> |

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza ekspozycja na nusinersen; - choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego; - zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego; - uczestnictwo obecnie lub w przeszłości w w badaniach z zastosowaniem terapii genowej w SMA; - uczestniczenie w badaniach innych leków w związku z SMA w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub 5-krotnego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres czasu był dłuższy). | | | |
| [65]- [66] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02462759 (EMBRACE)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham-procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies ISIS 396443-CS3B (NCT02193074; ENDEAR) or ISIS 396443-CS4 (NCT02292537; CHERISH).</p> | <p>Badanie interwencyjne, randomizowane , w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepienie, fazy 2.</p> <p>Badanie oceniające bezpieczeństwo, tolerancję, skuteczność oraz farmakokinetykę nusinersenu u pacjentów z SMA, którzy nie zostali zakwalifikowani do uczestnictwa w badaniu ENDEAR i CHERISH względem pozorowanej procedury podania leku.</p> <p>Hipoteza: badanie typu</p> | Badanie w toku, ale nie rekrutujące pacjentów. | <p>Pacjenci z genetycznie potwierdzonym SMA, którzy nie zostali zakwalifikowani do uczestnictwa w badaniu ENDEAR i CHERISH.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja genu, homozygotyczna mutacja lub heterozygotyczność złożona); - wystąpienie klinicznych objawów SMA w wieku ≤6 miesięcy i udokumentowana liczba kopii genu SMN2=3 lub wystąpienie klinicznych objawów SMA w wieku ≤6 miesięcy, >7 miesięcy (211 dni) w momencie fazy przesiewowej do badania i udokumentowana liczba kopii genu SMN2=2 lub kliniczne objawy SMA w | Aktualnie 21 pacjentów. | <p>Grupa badana: nusinersen podawany dooponowo, dnia 1,15, 29, 64, 183, 302 i co 4 miesiące w fazie przedłużonej.</p> <p>Grupa kontrolna: pozorowana procedura podania leku; nakłucie igłą miejsca, gdzie zwykle wykonuje się punkcję lędźwiową wg podobnego schematu jak podawanie nusinersenu w grupie badanej.</p> <p>Oceniane punkty</p> | Sierpień 2015/kwiecień 2019. |

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | <p><u>Sponsor badania: Biogen.</u></p> | <p><i>superiority</i> (na podstawie porównania względem porozowanej procedury podania leku).</p> <p>Badanie złożone z dwóch części:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I – faza randomizowana (14 miesięcy); - II – faza przedłużona badania (30 miesięcy). | | <p>wieku >6 miesięcy, wiek ≤18 miesięcy w momencie fazy przesiewowej do badania i udokumentowana liczba kopii genu SMN2 =2 lub =3;</p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku gdy są planowane podczas procedury podania leku; - pacjenci będący pod odpowiednią opieką medyczną, obejmującą np. szczepienia ochronne, zgodnie ze Standardami Opieki w SMA; - w przypadku pacjentów z liczbą kopii genu SMN2=2, w okresie uczestnictwa w badaniu - wymagane jest zamieszkanie w odległości do ok. 9 godzin jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze ekspozowanie na nusinersen w innych badaniach; - wystąpienie pierwszych objawów SMA w momencie urodzenia lub w pierwszym tygodniu po urodzeniu; - konieczność stosowania wentylacji przez ≥16 godzin/dobę nieprzerwanie przez 21 dni w momencie fazy przesiewowej do badania; - stała tracheostomia, zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego w momencie badań przesiewowych; - choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego lub ocenę bezpieczeństwa; | | <p>końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa; działania/zdarzenia niepożądane, zmiany w parametrach badań laboratoryjnych, zmiany w parametrach związanych z funkcjami życiowymi; - ocena neurologiczna – ocena statusu mentalnego, świadomości, czuciowych funkcji motorycznych, funkcji nerwów czaszkowych, odruchy; - ocena parametrów związanych ze wzrostem (obwód głowy, klatki piersiowej, ramienia, masa ciała, wzrost itp.); - parametry farmakokinetyczne; - obecność przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi. | |

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|------|----------------------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacja związana z operacją (np. operacją skoliozy), zdarzeniem płucnym lub dożywieniem w ciągu 2 miesięcy przed okresem przesiewowym do badania lub planowana w czasie uczestnictwa w badaniu hospitalizacja związana z operacją; - w ocenie lekarza badającego istotne klinicznie nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych lub elektrokardiogramie, - leczenie innym badanym lekiem na SMA (np. albuterolem/salbutamolem, riruzolem, karnityną, fenylomaślanem sodu, walpronianem, hydroksymocznikiem), środkiem biologicznym lub urządzeniem w okresie 1 miesiąca przed wizytą przesiewową lub w czasie uczestnictwa w badaniu; - stosowanie terapii genowej, terapii antysensownymi oligonukleotydami lub transplantacji komórek w przeszłości. <p style="text-align: center;">Część II badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział i ukończenie wszystkich wizyt w I części badania; - pisemna zgoda rodzica lub prawnego opiekuna na udział w badaniu i upoważnienie do korzystania z poufnych informacji zdrowotnych zgodnie z krajowymi i lokalnymi przepisami dotyczącymi prywatności; - zdolność do uczestniczenia w procedurach, pomiarach i wizytach zaplanowanych w badaniu; <p>odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta w ocenie</p> | | | |

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | | | | <p>lekarza badającego.</p> <p>Kryteria wykluczenia z części II badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakkolwiek zmiana stanu klinicznego, w tym parametrów badań laboratoryjnych, które w opinii lekarza badającego mogłyby wykluczać pacjenta z dalszego udziału w badaniu. | | | |
| [67]- [68] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02594124/2015-001870-16 (SHINE).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> <i>Biogen</i>.</p> | <p>Badanie interwencyjne, nierandomizowane, pięcioramienne, w układzie grup równoległych, częściowo zaślepione, fazy 3.</p> <p>Badanie oceniające długofalową skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję nusinersenu u pacjentów z SMA, którzy uczestniczyli we wcześniejszych badaniach z jego zastosowaniem.</p> <p>Okres obserwacji: do 1807 dni.</p> | Rekrutacja pacjentów jedynie przez zaproszenie. | <p>Pacjenci z SMA uczestniczący wcześniej w badaniach dotyczących nusinersenu: NCT02193074 (ENDEAR), NCT02292537 (CHERISH), NCT02052791, NCT01839656.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda rodzica lub opiekuna prawnego na udział w badaniu, o ile jest wymagana ze względu na wiek uczestnika oraz wytyczne w danej instytucji; - ukończenie wcześniejszego badania zgodnie z protokołem lub decyzją sponsora w ciągu ostatnich 16 tygodni. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stan zdrowia lub pogorszenia stanu zdrowia, które w ocenie lekarza badającego dyskwalifikują pacjenta z udziału w badaniu, może wpłynąć na uczestnictwo w badaniu lub ukończenie badania; - istotne klinicznie nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych lub elektrokardiogramie, które w ocenie lekarz kwalifikującego mogłyby | 292 pacjentów. | <p>Nusinersen podawany dooponowo.</p> <p>Brak informacji o dawkowaniu.</p> <p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa; - nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, parametrów związanych z czynnościami życiowymi; - ocena parametrów związanych ze wzrostem (m.in. waga, wzrost, obwód głowy itp.); - ocena parametrów neurologicznych; - zmiana stosowanych leków względem wartości wstępnych; - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kamień milowy rozwoju ruchowego wg. WHO; - odsetek pacjentów, | Listopad 2015/sierpień2023. |

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|------|----------------------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | | | | <p>dyskwalifikować pacjenta z udziału w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprzestrzeganie przez rodzica/opiekuna prawnego pacjenta standardów opieki w SMA (np. szczepień ochronnych, profilaktyki syncytialnego wirusa oddechowego), odpowiedniego wsparcia odżywienia czy oddychania; - uczestniczenie w badaniach innych leków, leków biologicznych czy urządzeń w ciągu ostatniego miesiąca lub 5-krotnego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres czasu był dłuższy). | | <ul style="list-style-type: none"> - którzy osiągnęli kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali HINE-2; - czas do zgonu lub koniczności stosowania stałej wentylacji; - odsetek pacjentów, którzy nie wymagali stosowania stałej wentylacji; - zmiana wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND; - zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE; - zmiana wyniku w skali RULM; - zmiana wyniku w teście 6MWT; - zmiana wartości CMAP; - odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią w zakresie CMAP względem wartości początkowych; - odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie; - odsetek pacjentów chodzących samodzielnie; - odsetek pacjentów którzy osiągnęli kolejny kamień milowy rozwoju ruchowego; - odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami ze strony układu | |

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł / Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia Oceniane punkty końcowe | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|------|----------------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | | | | | | oddechowego; - odsetek hospitalizowanych pacjentów i czas hospitalizacji; - jakość życia; - ocena skrzywienia kręgosłupa metodą Cobba; - czas całkowitego przeżycia (OS; ang. <i>overall survival</i>) | |

SMA – rdzeniowy zanik mięśni; bd- brak danych, ISIS 396443 – nusinersen; EAP – program rozszerzonego dostępu do nusinersenu (ang. *Expanded Access Program*); a) Na podstawie danych z badań NCT01703988 i NCT01780246, w których wcześniej uczestniczyli pacjenci rekrutowani do badania NCT02052791. CHOP-INTEND – skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. *Hammerish Infant Neurological Examination*); SMN2 - kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN); CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. *Compound muscle action potential*); 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*); RULM – zaktualizowana skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*).

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 badań o niższej wiarygodności:

- 1 wieloośrodkowe, dwuramiennie, prospektywne badanie o akronimie CS3A [27]-[34], dotyczące stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, u których objawy choroby ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I),
- 1 wieloośrodkowe, czteroramiennie, prospektywne badanie o akronimie CS2 [35]-[39], [41] dotyczące stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, u których objawy choroby ujawniły się w wieku późniejszym >6 miesiąca życia (SMA typu II lub III),
- 1 wieloośrodkowe, jednoramiennie, prospektywne badanie o akronimie CS12 [40], [41] będące przedłużoną fazą badania CS2 i CS10, dotyczące stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, u których objawy choroby ujawniły się w wieku późniejszym >6 miesiąca życia (SMA typu II lub III);
- 3 badania opisowe, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej: Weaver i wsp. 2017 [42] (pacjenci z SMA typu II), Pechmann i wsp. 2018 [43] i Messina i wsp. 2017 [44] (pacjenci z SMA typu I).

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 1.1 niniejszego opracowania.

Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

| Nusinersen | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencja | Wyniki (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) |
| Badania wieloramienne | |
| Badanie o akronimie CS3A [27]-[34] | <p>Wieloośrodkowe, dwuramienne badanie otwarte, fazy 2 oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę nusinersenu podawanego w postaci wielokrotnych dawek, u pacjentów (niemowląt) z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I). W badaniu wzięło udział łącznie 20 pacjentów, w tym 4 w grupie badanej I - otrzymującej nusinersen w dawce 6-12 mg i 16 w grupie badanej II - przyjmującej badany lek w dawce 12 mg. W grupie badanej I, nusinersen podawano dooponowo w dawce 6 mg, dnia 1, 15 i 85, a następnie w dawce 12 mg dnia 253 i co 4 miesiące, natomiast w grupie badanej II - nusinersen aplikowano w dawce 12 mg, dnia 1, 15, 85, 253, a następnie co 4 miesiące. W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników, w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 6-12 mg okres obserwacji wynosił 9-32 miesięcy (4-9 dawek nusinersenu), a w grupie przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg, 2-27 miesięcy (2-8 dawek nusinersenu).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Analizę skuteczności nusinersenu przeprowadzono zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol analysis</i>, PP), z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy przyjęli dawki wysycające i poddani byli ocenie w 92 dniu badania (15 pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg i 4 w grupie 6-12 mg; 1 pacjent z grupy przyjmującej lek w dawce 12 mg wykluczony z oceny w skali CHOP-INTEND ze względu na zbyt dużą liczbę kopii genu <i>SMN2</i> i maksymalny możliwy do uzyskania wyjściowy wynik w skali CHOP-INTEND). Uzyskane wyniki wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę funkcji motorycznych (osiągnięcie kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego) ocenianych wg sekcji 2 w skali HINE u 16/19 (84%) pacjentów: 1/4 w grupie otrzymującej nusinersen w dawce 6-12 mg oraz 15/15 w grupie przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg; poprawa oceny w skali HINE mierzona na ostatniej wizycie kontrolnej była istotna statystycznie ($p=0,0002$) po uwzględnieniu pacjentów łącznie z obu badanych grup; <ul style="list-style-type: none"> - poprawę funkcji motorycznych o ≥ 2 punkty w co najmniej jednej kategorii dotyczącej kamieni milowych rozwoju ruchowego u 13 pacjentów; - istotny statystycznie średni wzrost oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND o 11,5 punktu względem wartości początkowych ($p=0,0080$), poprawa nastąpiła u 14/18 pacjentów. W grupie przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg, u 12/14 chorych zaobserwowano istotną statystycznie poprawę oceny w skali CHOP-INTEND (średni wzrost o 15,2 punktu, $p=0,0013$) względem wartości początkowych – w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby w serii pacjentów z SMA typu I, u których ocena w skali CHOP-INTEND obniżyła się o 1,27 punktu w ciągu roku [95% CI :0,21; 2,33]. Wstępnego wyniku w skali CHOP-INTEND >40 punktów nie zaobserwowano u żadnego pacjenta z dwoma kopiami genu <i>SMN2</i>, natomiast na ostatniej wizycie liczba pacjentów z wynikiem >40 punktów wzrosła do 7 na 13 ocenianych chorych, w grupie otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg; - średni wzrost amplitudy CMAP na ostatniej wizycie w grupie otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg o 742% ($p<0,0001$) czyli o 1,56 mV dla nerwu strzałkowego oraz 377% ($p=0,0103$) czyli o 0,62 mV dla nerwu łokciowego, względem wartości początkowych. <p>W momencie przeprowadzenia analizy, mediana wieku zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji nie została osiągnięta, z uwagi na to, że większość pacjentów żyła i nie wymagała ciągłej wentylacji (wspomagania oddychania). W wyniku przeprowadzenia konserwatywnej analizy, mediana wieku w punkcie końcowym lub w momencie zakończenia zbierania danych (ocenzurowanie) została obliczona jako ocenzurowana mediana, wynosząca 24,7 miesiąca dla grupy otrzymującej nusinersen w dawce 6-12 mg oraz 25,2 miesiąca w grupie przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg. Na 7 pacjentów, którzy osiągnęli ww. punkt końcowy: w grupie leczonej nusinersenem w dawce 6-12 mg 1 pacjent wymagał Bi-PAP (dwufazowej wentylacji dodatnim ciśnieniem) >16 godz/dobę w wieku 8,7 miesiąca, a 1 pacjent zmarł w wieku 12,6 miesiąca z powodu nagłej asfiksji; w grupie leczonej nusinersenem w dawce 12 mg, 1 pacjent zmarł z powodu progresji SMA w wieku 6,9 miesiąca, 2 pacjentów zmarło w wyniku wtórnej progresji choroby po infekcji płuc w wieku odpowiednio 5,1 i 11,2 miesiący, a 2 pacjentów miało wykonaną tracheotomię w wieku odpowiednio 6,3 i 17,4 miesiący. Wyniki logarytmicznego testu rang dla porównania niemowląt z dwoma kopiami genu <i>SMN2</i> (N=17) otrzymującymi nusinersen, z grupą niemowląt z naturalnym przebiegiem SMA</p> |

Nusinersen

z ang. *Pediatric Neuromuscular Clinical Research* (N=23), wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść nusinersenu w odniesieniu do wieku zgonu lub konieczności stosowania ciągłej wentylacji ($p=0,0014$).

Skuteczność kliniczna na podstawie referencji [29]

W momencie ostatniej wizyty, u większości niemowląt wykazano poprawę osiągania kamieni milowych rozwoju ruchowego. Poprawę odnotowano we wszystkich 8 domenach związanych z funkcjami motorycznymi w skali HINE-2: kontroli położenia głowy (u 10 pacjentów), siedzeniu (10 pacjentów), chwytaniu (14 pacjentów), kopaniu (12 pacjentów), przekręcaniu się (10 pacjentów), raczkowaniu (5 pacjentów), staniu (7 pacjentów) i chodzeniu (2 pacjentów). Należy podkreślić, że osiąganie kamieni milowych rozwoju ruchowego przez pacjentów przebiegało w sposób zbliżony do prawidłowego. Zaobserwowano korelację pomiędzy poprawą wyniku w skali HINE-2 a wynikami uzyskanymi w skali CHOP-INTEND (współczynnik korelacji Pearsona: $R=0,691$; $p<0,001$) oraz pomiarem amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego ($R=0,511$; $p=0,025$).

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Analizę profilu bezpieczeństwa (i farmakokinetyki) nusinersenu przeprowadzono dla wszystkich zrekrutowanych do badania pacjentów (N=20). Procedura punkcji lędźwiowej, podczas której podawany był nusinersen nie budziła zastrzeżeń co do bezpieczeństwa. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu doświadczyli zdarzeń niepożądanych, w większości o łagodnym (359 zdarzeń; 63%) lub umiarkowanym (153 zdarzenia; 27%) stopniu nasilenia. U 16 (80%) pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, które w ocenie lekarzy badających nie były związane z przyjmowaniem nusinersenu, a z przebiegiem SMA. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości w ocenie neurologicznej, w parametrach badań laboratoryjnych, czynnościach życiowych, elektrokardiografii lub parametrach płynu mózgowo-rdzeniowego, związanych z terapią nusinersenem, za wyjątkiem łagodnej, przejściowej, bezobjawowej neutropenii oraz łagodnych wymiotów, mogących mieć związek ze stosowanym leczeniem.

Poniżej zaprezentowano zdarzenia/działania niepożądane, które wystąpiły do momentu przeprowadzenia częściowej analizy wyników, z częstością >20% (>4 pacjentów) w okresie obserwacji wynoszącym 9-32 miesiące dla grupy otrzymującej nusinersen w dawce 6-12 mg, oraz 2-27 miesiące dla grupy przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg.

| Zdarzenie/działanie niepożądane | Nusinersen 6-12 mg (N=4) | | Nusinersen 12 mg (N=16) | | Wszyscy pacjenci łącznie (N=20) | |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | Liczba incydentów (n) | Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane n (%) | Liczba incydentów (n) | Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane n (%) | Liczba incydentów (n) | Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane n (%) |
| Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane | 8 | 3 (75%) | 69 | 13 (81%) | 77 | 16 (80%) |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 110 | 4 (100%) | 460 | 16 (100%) | 570 | 20 (100%) |
| Gorączka | 5 | 3 (75%) | 32 | 11 (69%) | 37 | 14 (70%) |
| Infekcja układu oddechowego | 10 | 3 (75%) | 28 | 11 (69%) | 38 | 14 (70%) |
| Zaparcie | 1 | 1 (25%) | 9 | 8 (50%) | 10 | 9 (45%) |
| Wymioty | 2 | 2 (50%) | 11 | 6 (38%) | 13 | 8 (40%) |
| Przykurcze stawów | 15 | 3 (75%) | 9 | 5 (31%) | 24 | 8 (40%) |
| Zapalenie płuc | 2 | 1 (25%) | 15 | 6 (38%) | 17 | 7 (35%) |
| Skolioza | 2 | 2 (50%) | 6 | 5 (31%) | 8 | 7 (35%) |

| Nusinersen | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|----|---------|----|---------|
| | Trudności w oddychaniu | 2 | 1 (25%) | 10 | 6 (38%) | 12 | 7 (35%) |
| | Przekrwienie błony śluzowej nosa | 3 | 1 (25%) | 8 | 6 (38%) | 11 | 7 (35%) |
| | Niewydolność oddechowa | 0 | - | 7 | 6 (38%) | 7 | 6 (30%) |
| | Infekcja rinowirusem | 0 | - | 7 | 6 (38%) | 7 | 6 (30%) |
| | Zapalenie nosogardzieli | 0 | - | 13 | 6 (38%) | 13 | 6 (30%) |
| | Refluks żołądkowo-przełykowy | 0 | - | 6 | 6 (38%) | 6 | 6 (30%) |
| | Zapalenie ucha środkowego | 1 | 1 (25%) | 7 | 5 (31%) | 8 | 6 (30%) |
| | Kaszel | 2 | 2 (50%) | 8 | 4 (25%) | 10 | 6 (30%) |
| | Biegunka | 1 | 1 (25%) | 13 | 4 (25%) | 14 | 5 (25%) |
| | Niedodma | 0 | - | 9 | 5 (31%) | 9 | 5 (25%) |
| | Zwiększone wydzielanie | 0 | - | 7 | 5 (31%) | 7 | 5 (25%) |
| | Wysypka | 4 | 1 (25%) | 6 | 4 (25%) | 10 | 5 (25%) |
| WNIOSKI z badania o akronimie CS3A | Stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu, podawanych dooponowo, wiąże się z akceptowanym profilem bezpieczeństwa oraz tolerancją, a także obiecującą skutecznością kliniczną u pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku niemowlęcym (SMA typu I). | | | | | | |
| Badanie o akronimie CS2 [35]-[39] (Wyniki badania przedstawiono w oparciu o ang. data on file [62] oraz dane z rejestru badań klinicznych) | <p>Wielośrodkowe, czteroramiennie badanie otwarte, fazy 1/2 oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę nusinersenu podawanego w postaci wielokrotnych dawek, u pacjentów (dzieci w wieku 2-15 lat) z rdzeniowym zanikiem mięśni, którego objawy wystąpiły w wieku późniejszym >6 miesiąca życia (odpowiada SMA typu II i III). W badaniu wzięło udział łącznie 34 pacjentów, w tym 8 w grupie badanej I - otrzymującej nusinersen w dawce 3 mg; 8 w grupie badanej II - przyjmującej badany lek w dawce 6 mg; 9 w grupie badanej III - otrzymującej nusinersen w dawce 9 mg oraz 9 w grupie badanej IV - otrzymującej nusinersen w zarejestrowanej dawce 12 mg. Nusinersen w dawce 12 mg podawano dooponowo, dnia 1, 29 i 85. Okres obserwacji wynosił 253 dni.</p> <p>W niniejszej analizie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla zarejestrowanej dawki nusinersenu (12 mg).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [62]</p> <p>Analizę skuteczności przeprowadzono dla 8/9 pacjentów z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg (1 pacjent wykluczony z udziału decyzją lekarza badającego). Uzyskane wyniki wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę funkcji motorycznych ocenianych w skali HFMSE: średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych o 0,6 (SD 2,0) punktu w 92 dniu; o 1,0 punktu (SD 2,4) w 169 dniu i o 2,3 punktu (SD 2,8) w 253 dniu; - poprawę wyniku uzyskanego w Pediatrycznym Kwestionariuszu Jakości Życia (PedsQL™) w skali generycznej (<i>Generic Core Scales</i>) dla pacjentów o: 13,5% (SD 21,5%) w dniu 169 i o 5,7% (SD 7,9%) w dniu 253 względem wartości początkowych; - poprawę wyniku uzyskanego w PedsQL™ w skali generycznej - dla rodziców, o: 10,9% (SD 25,0%) w dniu 169 i o 8,4% (SD 16,7%) w dniu 253 względem wartości początkowych; - średnią zmianę amplitudy CMAP (złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia) wynoszącą: -0,3 (SD 0,7) mV dnia 92; -0,0 (SD 0,7) mV dnia 169 i -0,0 (SD 1,0) mV dnia 253, względem wartości początkowych; - średnią zmianę amplitudy potencjału czynnościowego pojedynczej jednostki ruchowej (SMUP) wynoszącą: 0,0 (SD 14,3) mV dnia 92; 2,4 (SD 18,5) mV dnia 169 i -3,4 (SD 11,3) mV dnia 253, względem wartości początkowych; | | | | | | |

Nusinersen

- średnią zmianę MUNE o: 0,8 (SD 48,3) dnia 92, o 9,5 (SD 23,3) dnia 169 i o 21,5 (SD 20,5) dnia 253, względem wartości początkowych;
- poprawę funkcji kończyn górnych ocenianą w skali ULM – średnia zmiana o: 0,5 (SD 1,0) punktu 92 dnia; 1,3 (SD 1,5) punktu 169 dnia i 1,5 (SD 1,7) punktu 253 dnia, względem wartości początkowych;
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla rozciągnięcia prawego kolana – średnia zmiana o: 0,3 (SD 1,6) funta (lbs; 1 funt = 0,453 kg) dnia 92; 1,5 (SD 2,1) funta dnia 169 i 1,3 (SD 2,4) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla rozciągnięcia lewego kolana – średnia zmiana o: 0,6 (SD 1,9) funta dnia 92; 1,4 (SD 1,7) funta dnia 169 i 0,5 (SD 1,3) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla zgięcia prawego kolana – średnia zmiana o: 2,0 (SD 5,3) funta dnia 92; 1,0 (SD 1,7) funta dnia 169 i 3,9 (SD 4,2) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla zgięcia lewego kolana – średnia zmiana o: 3,2 (SD 5,0) funta dnia 92; 1,7 (SD 1,9) funta dnia 169 i 3,9 (SD 3,7) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla rozciągnięcia prawego łokcia – średnia zmiana o: 2,5 (SD 3,2) funta dnia 92; 0,7 (SD 1,7) funta dnia 169 i 2,3 (SD 2,7) lbs dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla rozciągnięcia lewego łokcia – średnia zmiana o: 0,6 (SD 0,5) funta dnia 92; 0,7 (SD 1,7) funta dnia 169 i 1,7 (SD 3,6) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla zgięcia prawego łokcia – średnia zmiana o: 1,6 (SD 1,2) funta dnia 92; 2,3 (SD 2,1) funta dnia 169; 3,1 (SD 3,4) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- poprawę siły mięśniowej ocenianej za pomocą miometrii dla zgięcia lewego łokcia – średnia zmiana o: 1,6 (SD 2,9) funta dnia 92; 2,4 (SD 3,6) funta dnia 169 i 4,1 (SD 3,6) funta dnia 253, względem wartości początkowych (wyniki dla 5 pacjentów);
- wydłużenie średniego dystansu przebytego w teście 6MWT – średnia zmiana o: 33,8 (SD 24,4) m o 92 dnia; 22,8 (SD 62,9) m 169 dnia i 62,0 (SD 23,0) m 253 dnia, względem wartości początkowych dla pacjentów chodzących (N=5 w 92 i 169 dniu i N=4 w 253 dniu);
- poprawę wyniku uzyskanego w kwestionariuszu ACEND (służącego do oceny doświadczeń opiekuna osoby z chorobą nerwowo-mięśniową; poprawa oznacza mniejszą zależność chorego od opiekuna; szczegółowy opis kwestionariusza został przedstawiony w Aneksie w rozdziale 1.1) – średnia poprawa w zakresie: samodzielnego jedzenia/pielęgnacji/ubierania się przez pacjenta o 2,9 (SD 7,0) punktu, w zakresie samodzielnego siedzenia/zabawy o 4,5 (SD 8,9) punktu, w zakresie przemieszczania się o 4,5 (SD 6,6) punktu, w zakresie mobilności o 2,5 (SD 6,4) punktu, w zakresie emocji opiekuna o 5,6 (SD 16,9) punktu, w zakresie ponoszonych nakładów finansowych przez opiekuna 2,5 (SD 13,4) punktu, określonych 253 dnia, względem wartości początkowych;
- obniżenie średniego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu ACEND w zakresie czasu poświęcanego na opiekę nad chorymi o -0,8 (SD 9,1) punktu, określonych 253 dnia, względem wartości początkowych.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [39]

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (ITT).

Wszyscy pacjenci (9/9) z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg doświadczyli zdarzeń niepożądanych, o łagodnym (55,5% pacjentów) lub umiarkowanym stopniu nasilenia (44,5%), spośród których żadne nie było związane z przyjmowanym lekiem jak również nie prowadziło do przerwania terapii. U 1 (11%) pacjenta odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane (zespół popunkcyjny).

Raportowano następujące zdarzenia niepożądane w grupie chorych otrzymujących nusinersen (N=9) w zarejestrowanej dawce 12 mg:

- zapalenie spojówek, nadwrażliwość, sezonową alergię, infekcje górnych dróg oddechowych, gronkowcową infekcję oka, liszajca, grypę, bakteryjną infekcję skóry, skaleczenie (w miejscu punkcji), oparzenie słoneczne, złamanie kości udowej, odwodnienie, przykurcze stawowe, skoliozę, ból stawów, ból szyi, ból kończyn, dysleksję, deficyt uwagi/nadpobudliwość, bezsenność, ból gardła, nieżyt nosa czy kaszel u 11% pacjentów;
- wymioty bądź zaparcia, ból w miejscu punkcji, u 22,22% pacjentów;
- gorączkę bądź zapalenie nosogardzieli u 33,33% pacjentów;
- ból pleców u 44,44% pacjentów.
- zespół popunkcyjny u 55,6% pacjentów.

| Nusinersen | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wnioski z badanie o akronimie CS2 | Stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu, podawanych dooponowo, wiąże się z wysoką skutecznością kliniczną przejawiającą się poprawą funkcji motorycznych, siły mięśniowej, a także poprawą jakości życia oraz dobrym profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym (SMA typu II i III), w okresie obserwacji wynoszącym 253 dni. |
| Badanie o akronimie CS12 [40] (Wyniki badania przedstawiono w oparciu o ang. data on file [62]) | <p>Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 1, oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę nusinersenu, u pacjentów z SMA w wieku 2-15 lat, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniach o akronimie CS2 i CS10 (SMA typu II i III). W badaniu wzięło udział łącznie 47 pacjentów. Nusinersen w dawce 12 mg podawano dooponowo, co 6 miesięcy. Okres obserwacji wynosił ok. 2 lata (715 dni).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [62]</p> <p style="text-align: center;">Uzyskane wyniki wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE o średnio 0,47 (SD 3,86) punktu 624 dnia, względem wartości początkowych (wyniki dla 34 pacjentów); - pogorszenie funkcji motorycznych w skali HFMSE o średnio -0,65 (SD 8,49) punktu 715 dnia, względem wartości początkowych (wyniki dla 23 pacjentów) – pogorszenie funkcji motorycznych w 715 dniu obserwacji wynika najprawdopodobniej z uwzględnienia w analizie pacjenta, ze złamaniem kości udowej w czasie oceny na wizycie kontrolnej; - wydłużenie średniego dystansu przebytego w teście 6MWT o: 35,00 m (SD 71,96) w dniu 533 (wyniki dla 17 pacjentów) i 26,13 m (SD 70,55) w dniu 624, względem wartości początkowych^a (wyniki dla 16 pacjentów); - skrócenie średniego dystansu przebytego w teście 6MWT o: -10,88 m (SD 82,55) w dniu 715, względem wartości początkowych^a (wyniki dla 8 pacjentów) - pogorszenie przebytego dystansu w 715 dniu obserwacji wynika najprawdopodobniej z uwzględnienia w analizie pacjenta, ze złamaniem kości udowej w czasie oceny na wizycie kontrolnej; - poprawę oceny funkcji kończyn górnych w skali ULM o: średnio 0,58 (SD 1,26) punktu 624 dnia (dane dla 19 pacjentów); 1,00 (SD 1,11) punktu dnia 715, względem wartości początkowych (dane dla 14 pacjentów). <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p style="text-align: center;">Brak danych.</p> |
| Wnioski z badania CS12 | Długofalowe (2 lata) stosowanie nusinersenu w postaci wielokrotnych dawek wiąże się z poprawą funkcji motorycznych u pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym (SMA typu II i III). |
| Badanie o akronimie CS2 i CS12 – podsumowanie łącznych wyników w oparciu o dane z ChPL [53] oraz materiały konferencyjne [38] | <p>W ramach niniejszej analizy zdecydowano się przedstawić dodatkowe dane z Charakterystyki Produktu leczniczego Spinraza® [53] oraz materiałów konferencyjnych [41], obejmujące wyniki z zakresu skuteczności klinicznej dla 28 pacjentów, którzy otrzymali swoją pierwszą dawkę produktu leczniczego w badaniu CS2, a następnie zostali przeniesieni do badania CS12. Do badań tych włączono pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę produktu leczniczego w wieku 2-15 lat. Spośród 28 pacjentów, troje miało co najmniej 18 lat w momencie ostatniej wizyty w ramach badania. 1/28 pacjentów miał 2 kopie genu <i>SMN2</i>, 21/28 pacjentów miało 3 kopie genu <i>SMN2</i>, a 6/28 pacjentów miało 4 kopie. Łączny okres obserwacji dla chorych uczestniczących w badaniu CS2 i CS12 wynosił 3 lata (1050 dni) [53], [41].</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [53], [41]</p> <p style="text-align: center;">W zakresie skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaobserwowano trwałą poprawę u pacjentów z SMA typu II, przy czym średnia poprawa wyniku oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE w stosunku do wartości początkowej wyniosła 9,1 (SD 6,61, n=9) w 1050 dniu, a średni wynik całkowity po 1050 dniach leczenia wyniósł 31,3 (SD 13,02), nie zaobserwowano fazy plateau; - pacjenci z SMA typu III wykazywali średnią poprawę wyniku oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE w stosunku do wartości początkowej wynoszącą 1,2 (SD 4,64, n=11) w 1050 dniu, przy średnim wyniku całkowitym wynoszącym 52,6 (SD 12,78) po upływie 1050 dni; - zaobserwowano poprawę funkcji motorycznych w skali ULM u pacjentów z SMA typu II w stosunku do wartości początkowej, o 3,5 punktu (SD 3,32, n=9) po 1050 dniach leczenia; - jedynie u pacjentów chodzących przeprowadzono test 6MWT; po upływie 1050 dni zaobserwowano średnią poprawę wynoszącą 86,5 m (SD 40,58, n=8), przy średnim dystansie testu 6-minutowego marszu wynoszącym 333,6 m (SD 176,47). Dwóch chodzących pacjentów (typ III SMA), którzy w trakcie choroby utracili zdolność chodzenia i |

| Nusinersen | |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>samodzielnego funkcjonowania i jeden pacjent niechodzący (typ II SMA) uzyskało zdolność samodzielnego chodzenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotną poprawę wyniku uzyskanego w skali HFMS (definiowanego jako wzrost oceny funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty) zaobserwowano u 9/11 (82%) pacjentów z SMA typu II w 253 dniu obserwacji oraz u 6/6 (100%) pacjentów w 1050 dniu obserwacji; w przypadku chorych z SMA typu III 3/16 (19%) pacjentów uzyskało istotną klinicznie poprawę wyniku w skali HFMS w 253 dniu a 2/7 (29%) w 1050 dniu obserwacji; - klinicznie istotną poprawę sprawności kończyn górnych w skali ULM (definiowaną jako wzrost oceny funkcji motorycznych kończyn górnych o ≥ 2 punkty) zaobserwowano u 5/11 (45%) pacjentów z SMA typu II w 253 dniu obserwacji oraz u 4/6 (67%) pacjentów w 1050 dniu obserwacji; w przypadku chorych z SMA typu III większość w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu miała maksymalny wynik w skali ULM –u żadnego z pacjentów w czasie trwania badania nie zaobserwowano pogorszenia funkcji motorycznych rąk; - klinicznie istotną poprawę sprawności kończyn dolnych w teście 6MWT (definiowaną jako wydłużenie przebytego dystansu o ≥ 30 metrów) zaobserwowano u 6/12 (50%) pacjentów z SMA typu III w 253 dniu obserwacji oraz u 6/6 (100%) pacjentów w 1050 dniu obserwacji. <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo [41]</p> <ul style="list-style-type: none"> - większość notowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany charakter i nie miała związku ze stosowanym leczeniem; - nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych mogących mieć związek ze stosowanym leczeniem; - procedura punkcji lędźwiowej była na ogół dobrze tolerowana przez pacjentów. |
| Pechmann i wsp. 2018 [43] | <p>Jednoosrodkowe prospektywne, badanie jednoramienne badanie opisowe, w którym oceniano bezpieczeństwo dooponowego podawania nusinersenu u pacjentów z SMA typu I (N=20), uczestniczących w programie EAP (Rozszerzonego dostępu) w ośrodku medycznym we Włoszech. Nusinersen podawany dooponowo <u>w dniach 1, 15, 30, 60 i 180.</u> Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego. Okres leczenia/obserwacji: 180 dni.</p> <p style="text-align: center;">Skuteczność: Brak danych w zakresie skuteczności klinicznej.</p> <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo:</p> <p>W czasie badania przeprowadzono łącznie 84 punkcje lędźwiowe, podczas których podawany był nusinersen (od 2 do 5 punkcji/pacjenta), wykonane w większości przez doświadczony personel medyczny. Procedura punkcji lędźwiowej była dobrze tolerowana przez pacjentów dzięki zastosowaniu miejscowo i obwodowo działających środków przeciwbólowych. Zaobserwowano korzystny wpływ słuchania muzyki lub oglądania telewizji podczas procedury punkcji lędźwiowej, w szczególności na pacjentów >12 miesiąca życia. Dodatkowa sedacja była konieczna jedynie u 6 (30%) pacjentów, podczas łącznie 20 punkcji (23,8%). W czasie zabiegu stosowana była nieinwazyjna wentylacja oraz regularne odsysanie w celu ustabilizowania oddychania. U jednego dziecka zaobserwowano desaturację, z powodu silnego zgięcia szyi. Średnia liczba wkłuć wynosiła 1,5 (SD1,0) pomiędzy kręgami L4/5 i L 2/3. Traumatyczna lub zakończona niepowodzeniem punkcja lędźwiowa obserwowana była częściej u pacjentów w wieku <12 miesięcy. Punkcje pod kontrolą USG wykonano u 2 pacjentów; finalnie podawanie dooponowe nusinersenu mogło być wykonane u wszystkich pacjentów, we wszystkie planowane dni. Parametry związane s funkcjami życiowymi były stabilne zarówno przed jak i po punkcji lędźwiowej. U 8 (40%) pacjentów (po łącznie 16 [19%] punkcjach) było konieczne podanie dodatkowych leków przeciwbólowych w czasie do 12 godzin po zabiegu, z powodu łagodnego pobudzenia lub bólu pleców. Nie zaobserwowano żadnych objawów mogących wskazywać na zespół popunkcyjny.</p> <p style="text-align: center;">Podsumowanie szczegółów dotyczących procedury punkcji lędźwiowej w czasie podawania nusinersenu:</p> <p style="text-align: center;">Liczba punkcji lędźwiowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 punkcje: 1 pacjent (2%); - 3 punkcje: 1 pacjent (2%); - 4 punkcje: 11 pacjentów (55%); - 5 punkcji: 7 pacjentów (35%). <p style="text-align: center;"><u>Punkcje lędźwiowe zakończone niepowodzeniem po pierwszej próbie:</u></p> |

| Nusinersen | |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>- wszystkie dzieci: 28 (33,3%); - dzieci <12 miesiąca życia: 16 (40%); - dzieci >12 miesiąca życia: 12 (27,3%). Liczba prób wykonania punkcji lędźwiowych: - u wszystkich dzieci: 1,5 (SD 1,0); - u dzieci <12 miesiąca życia: 1,8 (SD 1,3); - u dzieci >12 miesiąca życia: 1,3 (SD 0,6); Miejsce wykonania punkcji: - kręg L 4/5: 14 (16,7%); - kręg L3/4: 56 (66,7%); - kręg L2/3: 14 (16,7%). Konieczność zastosowania dodatkowej sedacji: - u 6 dzieci (30%); - w czasie 20 punkcji lędźwiowych (23,8%). Stosowanie nieinwazyjnej wentylacji podczas punkcji lędźwiowej: 7 dzieci (35%). Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych po punkcji: - u 8 dzieci (40%); - po 16 punkcjach (19%).</p> |
| Wnioski z badania Pechmann i wsp. 2018 [43] | <p>Punkcje lędźwiowe z dooponowym podaniem nusinersenu mogą być wykonywane bez ciężkich komplikacji u dzieci z SMA typu I. Punkcje lędźwiowe były dobrze tolerowane przez pacjentów, niezależnie od grupy wiekowej. Standardowe procedury medyczne oraz uważny monitoring pacjentów przed i po zabiegu gwarantują jego bezpieczny przebieg.</p> |
| Weaver i wsp. 2017 [42] | <p>Badanie retrospektywne, opisowe, jednoośrodkowe, którego celem była ocena bezpieczeństwa dooponowego podania nusinersenu przy zastosowaniu tomografii komputerowej wiązki stożkowej, pacjentom z SMA typu II po operacjach deformacji kręgosłupa z oprzyrządowaniem w obrębie kręgosłupa (N=4). Nusinersen w dawce 12 mg podawany dooponowo, <u>dnia 1, 15, 30, 60 a następnie co 4 miesiące. Pacjenci uczestniczyli w badaniu między majem a wrześniem 2017 roku.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u> <u>Nie oceniano.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>U 4 pacjentów przeprowadzono łącznie 15 transforaminalnych punkcji lędźwiowych, podczas których podawano nusinersen (średnio 3,75 procedury/pacjenta; zakres 3-4 punkcji). Średni czas fluoroskopii wynosił 1,9 min (zakres 0,6-7,1 min), średnia liczba kerm powietrznych wynosiła 55,8 Gy (zakres 93-286,4 Gy). Średnia liczba fluoroskopii i kerm powietrznych na indywidualnego pacjenta wynosiła odpowiednio od 1,1-3,8 min. i 16,9-138,9 Gy. Nie zaobserwowano żadnych poważnych komplikacji. Odnotowano jeden przypadek poproceduralnego neuropatycznego bólu głowy, związanego z pozycją pacjenta w czasie zabiegu, który leczono 2 tygodnie gabapentyną. Należy zaznaczyć, że ból wystąpił jedynie po pierwszym podaniu leku.</p> |
| Wnioski z badania Weaver i wsp. 2017 [42] | <p>Podawanie nusinersenu dooponowo pacjentom po korekcji deformacji kręgosłupa, przy zastosowaniu nawigacji za pomocą tomografii komputerowej wiązki stożkowej jest bezpieczne i efektywne.</p> |
| Badania Messina i wsp. | <p>Badanie wieloośrodkowe, prospektywne, obejmujące pacjentów z SMA typu I zakwalifikowanych we Włoszech do programu rozszerzonego dostępu (EAP) do nusinersenu. Nusinersen podawany dooponowo 1, 15 i 30 dnia, brak danych o częstości podawania dawek podtrzymujących. Ze 120 pacjentów, 107 finalnie otrzymało badany lek.</p> |

| Nusinersen | |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2017 [44] | <p style="text-align: center;">Skuteczność: Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo:</p> <p>Od listopada 2017 roku spośród 120 pacjentów, 96 otrzymało co najmniej jedną dawkę nusinersenu, a najdłuższy okres obserwacji wynosił 8 miesięcy, bez poważnych trudności w trakcie zabiegu punkcji lędźwiowej. W przypadku pozostałych 24 pacjentów pierwsza punkcja lędźwiowa zakończyła się niepowodzeniem, z powodu skoliozy lub rotacji kręgosłupa, które występowały u starszych dzieci, które były silniej obciążone chorobą. Spośród 24 pacjentów u 11 udało się finalnie dooponowo podać nusinersen z wykorzystaniem metod obrazowania (tomografii komputerowej, ultrasonografii itp.). W przypadku pozostałych 13 pacjentów podanie nusinersenu dooponowo okazało się niemożliwe. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z procedurą podania leku. U jednego pacjenta odnotowano poważną bradykardię, która mogła mieć związek z badanym lekiem i przez którą pacjent przerwał udział w programie na prośbę rodziców.</p> |
| Wnioski z badania Messina i wsp. 2017 [44] | <p style="text-align: center;">Dooponowe stosowanie nusinersenu jest stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów. Odnotowano 1 przypadek poważnej bradykardii mogący mieć związek z zastosowaniem nusinersenu.</p> |

SMA- rdzeniowy zanik mięśni; SMUP - potencjał czynnościowy pojedynczej jednostki ruchowej (ang. *Single motor unit action potential*); PedsQL - Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); HFMSE - rozszerzona skala do oceny motorycznej dzieci Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); 6MWT - test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*); ULM – skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Upper Limb Module*); ACEND - kwestionariusz do oceny doświadczeń opiekuna osoby z chorobą nerwowo-mięśniową (ang. *Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease*); lbs = 1 funt = 0,453 kg; Gy – grej; a) Dla pacjentów, którzy byli niechodzący w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu a byli w stanie chodzić na kolejnych wizytach, przyjmowano, że przebyty dystans w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu i wizytach poprzedzających wizytę, podczas której byli w stanie chodzić wynosił 0 m.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), Zanetta i wsp. 2014 [59], Paton 2017 [60] oraz Corey 2016 [61], dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

Tabela 90. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski autorów opracowania | Komentarz |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przeglądy systematyczne | | | | |
| <p>Zanetta i wsp. 2014 [59]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 pkt</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie obecnie prowadzonych bądź planowanych badań klinicznych poświęconych terapii molekularnej w leczeniu SMA. Przegląd głównych aspektów, które powinny być brane pod uwagę podczas projektowania przyszłych badań klinicznych dotyczących terapii SMA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z SMA.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapie molekularne w leczeniu pacjentów z SMA.</p> | <p><u>Przeszukano:</u> <i>PubMed</i> w okresie 10 lat wstecz; abstrakty prezentowane na spotkaniach ang. <i>Families of Spinal Muscular Atrophy</i> w latach 2010-2013; stronę internetową www.fsma.org; rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania w języku angielskim, dotyczące terapii molekularnych w leczeniu pacjentów z SMA.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem: olesoksimu (TRO19622); nusinersenu (ISIS-SMNrx); quinazoliny; terapii genowej; leków małocząsteczkowych.</p> | <p>Przed opracowaniem nusinersenu nie było efektywnej terapii w leczeniu SMA oraz innych schorzeń motoneuronów. Dostępne leczenie miało jedynie charakter objawowy i obejmowało postępowanie wspomagające. Jednakże zarówno wyniki badań przedklinicznych jak i wczesnych badań klinicznych poświęconych terapii molekularnej wskazują, że wkrótce pojawi się nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z SMA.</p> <p><u>Wyniki badania klinicznego I fazy z zastosowaniem nusinersenu (dawki: 1, 3, 6 lub 9 mg) w populacji pacjentów w wieku 2-12 lat z SMA wskazują na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dobrą tolerancję leku, brak istotnych działań/zdarzeń niepożądanych po podaniu pojedynczej dawki 9 mg; - dobrą tolerancję sposobu podania leku (podanie dooponowe), która jest lepsza przy zastosowaniu cieńszej igły; - po 85 dniach średnią poprawę funkcji motorycznych o 3,1 pkt. w skali HFMSE względem wartości początkowych (zmiana o 17,6%); największa poprawa w po zastosowaniu najwyższej dawki 9 mg; - u 6/10 pacjentów poprawa funkcji motorycznych o 4 pkt. w skali HFMS względem wartości początkowych; - ustabilizowanie wyników złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP), wzrost liczby jednostek motorycznych w mięśniu (ang. <i>motor unit number estimation</i>; MUNE); <p><u>Wstępne wyniki badania klinicznego fazy I z zastosowaniem nusinersenu (dawki 6 i 9 mg) w populacji dzieci z SMA wskazują na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnią poprawę funkcji motorycznych o 5,75 pkt. w skali HFMS względem wartości początkowych, w okresie do 14 miesięcy po zastosowaniu pojedynczej dawki 9 mg. <p>Podkreślono, że prowadzone jest badanie II fazy w populacji niemowląt, z zastosowaniem wielokrotnych dawek nusinersenu w dawce 6 lub 12 mg. Brak natomiast badań</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne [33], [50], [51], zawarte w opracowaniu wtórnym [59], które dotyczyły stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski autorów opracowania | Komentarz |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Paton 2017 [60] Ocena w skali Amstar: 4 pkt.</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> <u>Przeгляд dostępnych danych</u> <u>dotyczących nusinersenu.</u></p> <p><u>Analizowana populacja:</u> <u>Pacjenci z SMA.</u></p> <p><u>Interwencje:</u> <u>Nusinersen</u></p> | <p><u>Przeszukano:</u> <u>PubMed, scholar.google, przy</u> <u>zastosowaniu słów kluczowych dla</u> <u>nusinersenu, abstrakty konferencyjne,</u> <u>rejstry badań w toku, strony FDA.</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> <u>- publikacje poświęcone</u> <u>nusinersenowi.</u></p> | <p>porównujących nusinersen względem placebo.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują na istotną skuteczność nusinersenu w zakresie poprawy funkcji motorycznych, która nie jest obserwowana u pacjentów z naturalnym przebiegiem SMA. Ponadto nusinersen w znaczny sposób wydłuża życie pacjentów z SMA typu I.</p> <p><u>Badania I fazy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki, wykazano, że nusinersen w dawce 9 mg podawany dooponowo w istotny sposób poprawia wynik w skali HFMSE w 85. dniu jak również po 9-14 miesiącach; - procedura punkcji lędźwiowej, podczas której jest podawany nusinersen jest dobrze tolerowana przez pacjentów; 2/3 punkcji zakończyło się bez komplikacji. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, zespół popunkcyjny oraz ból pleców – wszystkie wyleczone bez dalszych komplikacji. Zastosowanie do punkcji igły o mniejszej średnicy zmniejsza ryzyko bólu głowy czy zespołu popunkcyjnego. <p><u>Badania II fazy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u 16/19 pacjentów otrzymujących nusinersen zaobserwowano poprawę wyniku uzyskanego w skali HINE-2 (u ¼ pacjentów z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 6 mg oraz wszystkich chorych przyjmujących nusinersen w dawce 12 mg); - poprawę zdolności motorycznych obserwowano w wielu ocenianych kategoriach, w tym w chwytaniu, kopaniu, siedzeniu. Ponadto kilku pacjentów zaczęło raczkować i chodzić; - zaobserwowano istotną poprawę wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND; 7/13 pacjentów z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 12 mg uzyskało wynik w skali CHOP-INTEND powyżej 40 punktów, co jest rzadkością w przypadku nieleczonych pacjentów; - w porównaniu z pacjentami z naturalnym przebiegiem SMA, chorzy leczeni nusinersenem w późniejszym wieku umierali lub wymagali stosowania stałej wentylacji. - dalszą poprawę funkcji motorycznych uzyskano w fazie | <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne [1]-[11]; [12]-[19], [27]-[34], [45]-[50] zawarte w opracowaniu wtórnym [60], które dotyczyły stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski autorów opracowania | Komentarz |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>przedłużonej badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> - procedura punkcji lędźwiowej jest dobrze tolerowana przez pacjentów; - większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. <p><u>Badania III fazy</u> <u>ENDEAR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wykazano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią w zakresie osiągania kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg w porównaniu z pozorowaną procedurą podania leku; stosowanie nusinersenu obniża ryzyko zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji; - stosowanie nusinersenu wiąże się z istotną poprawą wyniku w skali CHOP-INTEND względem pozorowanej procedury podania leku; - nusinersen był dobrze tolerowany przez chorych; większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała związek z wiekiem dzieci oraz samym przebiegiem SMA. <p><u>CHERISH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie nusinersenu wiąże się ze znaczną poprawą wyniku uzyskanego w skali HFMSE, większą szansą na osiągnięcie nowego kamienia milowego rozwoju ruchowego w skali WHO oraz z poprawą sprawności kończyn górnych w skali RULM, w porównaniu z pozorowaną procedurą podania leku; - zaobserwowano jedno działanie niepożądane związane oraz 24 działania niepożądane mogące mieć związek z zastosowaniem nusinersenu. | |
| <p>Corey 2016 [61] Ocena w skali AMSTAR: 2 pkt</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> Przegląd zastosowania antysensownych oligonukleotydów (ASO) w leczeniu schorzeń neurologicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze schorzeniami neurologicznymi (w tym SMA).</p> | <p><u>Przeszukano:</u> <i>PubMed</i> od 2000 do 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - publikacje poświęcone zastosowaniu antysensownych oligonukleotydów w terapii różnych schorzeń, ze szczególnym uwzględnieniem chorób neurologicznych – ataksji Friedreicha,</p> | <p>Wyniki badań laboratoryjnych oraz klinicznych wskazują na potencjał antysensownych oligonukleotydów w leczeniu schorzeń neurologicznych.</p> <p><u>Wyniki badania klinicznego I fazy z zastosowaniem nusinersenu (dawki: 1- 9 mg) w populacji pacjentów w wieku 2-14 lat (N=28) z SMA są obiecujące i wskazują na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE u pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 9 mg; | <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne [1]-[11], [12]-[19], [45], [46], zawarte lub wspomniane w opracowaniu wtórnym [61], które dotyczyły stosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z rdzeniowym</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski autorów opracowania | Komentarz |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| | <p><u>Interwencje:</u> Antysensowne oligonukleotydy (ASO) w leczeniu pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi.</p> | <p>SMA.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem: fomiwirsenu, lomitapidu, oligonukleotydy anty-AAG, nusinersenu (ISIS-SMNRx).</p> | <p>- brak ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii; - brak łagodnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, mogących mieć związek ze stosowanym lekiem.</p> <p><u>Wstępne wyniki trwającego badania II fazy z zastosowaniem nusinersenu w populacji niemowląt (N=20) z SMA wskazują na:</u></p> <p>- znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentów, (nieosiągalną w przypadku naturalnego przebiegu SMA) - uzyskanie nowych etapów rozwoju ruchowego: samodzielnego siedzenia (N=8); stania (N=5), chodzenia (N=2); - dobrą tolerancję leku.</p> <p>Prowadzone są badania 3 fazy z zastosowaniem nusinersenu: CHERISH (dzieci 2-12 lat z SMA) i ENDEAR (niemowlęta z SMA).</p> | zanikiem mięśni. |

ASO – antysensowne oligonukleotydy; SMA – rdzeniowy zanik mięśni; HFMS - skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale*); HFMSE - rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*); CMAP - złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. *Compound muscle action potential*); MUNE – liczba jednostek motorycznych w mięśniu (ang. *motor unit number estimation*).

14.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLLABORATION- OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ENDEAR [1]-[11].

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: Pacjentów przydzielono do grup losowo, w stosunku 2:1. Zastosowano randomizację blokową, ze stratyfikacją ze względu na czas trwania choroby (≤ 12 tygodni i >12 tygodni). |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Cytat: „...do randomizacji zastosowano interaktywny system głosowy (IVRS)...”. „Randomizację przeprowadzono globalnie, za wyjątkiem osobnej listy randomizacyjnej zastosowanej w Japonii. W pozostałych ośrodkach nie stosowano żadnych oddzielnych list randomizacyjnych.” Komentarz: Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji; oddzielna lista randomizacyjna w jednym z ośrodków budzi wątpliwości. |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepienie zastosowano w przypadku pacjentów (specjalny pokój, w którym podawano lek lub przeprowadzano fikcyjną procedurę podania leku – wyznaczone osoby wykonujące procedurę punkcji lędźwiowej niezaślepienie, w pokoju nie mógł przebywać inny personel zaangażowany w udział w badaniu oraz rodzice/opiekunowie), lekarzy oceniających oraz osób analizujących próbki. |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Zaślepienie lekarzy oceniających wyniki skuteczności, głównego personelu medycznego, osób analizujących próbki np. krwi, moczu pobrane w trakcie badania. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: przedstawiono liczbę osób, które nie ukończyły badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w każdej z grup, w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania. Zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych; analiza statystyczna wyników przeprowadzona w momencie wcześniejszego zakończenia badania. |

Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CHERISH [12]-[19]*.

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: Pacjentów przydzielono do grup losowo, w stosunku 2:1. Zastosowano randomizację blokową, ze stratyfikacją ze względu na wiek w momencie włączenia do udziału w badaniu (poniżej 6 lat i ≥ 6 lat). |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Cytat: „...do randomizacji zastosowano interaktywny system głosowy (IVRS)...”. |

14.7. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) za pomocą narzędzia zalecanego przez *Cochrane Colaboration*- ocena oparta na kategoriach



14.8. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| systematyczny doboru próby) | | „Randomizację przeprowadzono globalnie, za wyjątkiem osobnej listy randomizacyjnej zastosowanej w Japonii. W pozostałych ośrodkach nie stosowano żadnych oddzielnych list randomizacyjnych.” Komentarz: Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.; oddzielna lista randomizacyjna w jednym z ośrodków budzi wątpliwości. |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; zaślepienie zastosowano w przypadku pacjentów (specjalny pokój, w którym podawano lek lub przeprowadzano fikcyjną procedurę podania leku – wyznaczone osoby wykonujące procedurę punkcji lędźwiowej niezaślepienie, w pokoju nie mógł przebywać inny personel zaangażowany w udział w badaniu oraz rodzice/opiekunowie), lekarzy oceniających, osób analizujących próbki np. krwi, moczu pobrane w trakcie badania. |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Zaślepienie lekarzy oceniających, głównego personelu medycznego, osób analizujących próbki np. krwi, moczu pobrane w trakcie badania. Jedynie Komitet Oceniający Bezpieczeństwo (Data Safety Monitoring Board) – niezaślepiony. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Niekompletne wyniki dotyczące jakości życia pacjentów, wyniki dla pozostałych punktów końcowych raportowano, ale nie przeprowadzono analizy statystycznej, z uwagi na wcześniejsze zakończenia badania. |

*Ocenę wiarygodności badania CHERISH przeprowadzono w oparciu o Raport [12], zawierający częściową analizę wyników oraz metodologię badania.

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Tabela 93. Ocena wiarygodności badań CS3A i CS2 na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

| Pytanie | | Punkt | |
|---------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| | | Badanie CS3A [27]-[34] | Badanie CS2 [35]-[39], [62] |
| Wybór badania | Referencja | | |
| | W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji | Pacjenci z SMA, którego objawy ujawniły się ≤6 miesiąca życia (SMA typu I) | Pacjenci z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesiąca życia (SMA typu II i III) |
| | Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji | | |
| | Wybrana grupa ekspozycja np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp. | | |
| | Brak charakterystyki grupy ekspozowanej | | |

| Pytanie | | Punkt | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| | | Referencja | Badanie CS3A [27]-[34] | Badanie CS2 [35]-[39], [62] |
| | Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowane j na dany czynnik | Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana | * | * |
| | | Wybrana z odmiennej populacji | | |
| | | Brak charakterystyki grupy ekspozowanej | | |
| | Ustalenie ekspozycji | Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny) | * | * |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej | | |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup | | |
| | | Raportowanie przez samego chorego | | |
| | Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy) | Tak | * | * |
| | | Nie | | |
| | Porównywalność | Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy | Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii | SMA, którego objawy ujawniły się ≤6 miesiąca życia (SMA typu I) |
| Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki | | | | |
| Wyniki | Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji) | Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny | * | |
| | | Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny | | |
| | | Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego | | |
| | | Brak opisu | | * |
| | Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić | Tak | * | * |
| | | Nie | | |
| Adekwatność okresu obserwacji dla | Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu | * | | |

| Pytanie | | Punkt | |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Referencja | | Badanie CS3A [27]-[34] | Badanie CS2 [35]-[39], [62] |
| wybranej grupy eksponowanej (kohorty) | obserwacji | | |
| | Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty” | | |
| | Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych | | |
| | Brak informacji | | * |

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 94. Ocena wiarygodności badań CS1 i CS10 na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

| Pytanie | | Punkt | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Referencja | | Badanie CS1 [45]- [49], [51] | |
| Wybór badania | Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik | W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji | Pacjenci w wieku 2-14 lat z SMA typu II lub III. |
| | | Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji | |
| | | Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp. | |
| | | Brak charakterystyki grupy eksponowanej | |
| | Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik | Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana | * |
| | | Wybrana z odmiennej populacji | |
| | | Brak charakterystyki grupy eksponowanej | |
| | Ustalenie ekspozycji | Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny) | * |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej | |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup | |
| | | Raportowanie przez samego chorego | |
| | Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy) | Tak | * |
| Nie | | | |
| Porównywalność | Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy | Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii | Wiek (2-14 lat) i typ SMA (II lub III) |
| | | Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki | |

| Pytanie | | Punkt | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Referencja | | Badanie CS1 [45]- [49], [51] | |
| Wyniki | Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji) | Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny | * |
| | | Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny | |
| | | Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego | |
| | | Brak opisu | |
| | Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić | Tak | * |
| | | Nie | |
| | Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty) | Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji | * |
| | | Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty” | |
| | | Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych | |
| | | Brak informacji | |

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta- analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

14.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.

Tabela 95. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie NURTURE [20]-[26] i CS12 [35], [62] z kryteriami NICE.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| | NURTURE [20]-[26] | CS12 [35],[62] | Weaver i wsp. 2017 [42] |
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) | Brak danych (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | NIE (0 punktów) | Brak danych (0 punktów) | NIE (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | Brak danych (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na | TAK (1 punkt) | Brak danych (0 punktów) | NIE (0 punktów) |

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|
| | NURTURE [20]-[26] | CS12 [35],[62] | Weaver i wsp. 2017 [42] |
| stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | | | |
| Ocena | 7 punktów | 4 punkty | 5 punktów |

Tabela 96. Ocena wiarygodności badania jednoramiennego CS10 [45]- [49], [51], [62] zgodnie z kryteriami NICE.

| Pytanie | Punkt | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Badanie CS10 [45]- [49], [51], [62] | Pechmann i wsp. 2018 [43] | Messina i wsp. 2017 [44] |
| Referencja | | | |
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (0 punktów) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | NIE (0 punktów) | NIE (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (0 punktów) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Ocena | 7 punktów | 6 punktów | 3 punkty |

14.10. OCENA METODOLOGII WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W OPARCIU O SKALĘ AMSTAR.

Tabela 97. Ocena metodologii przeglądów systematycznych, przeprowadzona w oparciu o skalę AMSTAR*.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| | Zanetta i wsp. 2014 [59] | Corey 2016 [61] | Paton 2017 [60] |
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | Nie (0 punktów) |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? | Brak możliwości oceny, za względu na brak danych w publikacji (0 punktów) | Brak możliwości oceny, za względu na brak danych w publikacji (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? | TAK (1 punkt) | Nie (0 punktów), przeszukano jedynie jedną elektroniczną bazę | TAK (1 punkt) |

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| | Zanetta i wsp. 2014 [59] | Corey 2016 [61] | Paton 2017 [60] |
| | | danych | |
| Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? | NIE (0 punktów), uwzględniono publikacje jedynie w języku angielskim | Brak możliwości oceny, za względu na brak danych w publikacji (0 punktów) | Brak możliwości oceny, za względu na brak danych w publikacji (0 punktów) |
| Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? | NIE (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? | TAK (1 punkt); brak zagregowanych danych dotyczących włączonych badań, jednakże w tekście publikacji uwzględniono opisy uczestników włączonych badań, interwencji oraz ocenianych punktów końcowych. | Nie (0 punktów) | TAK (1 punkt); w formie opisowej |
| Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) |
| Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? | Brak danych (0 punktów) | NIE (0 punktów) | Tak (1 punkt) |
| Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy podano informacje o konflikcie interesów? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Ocena maksymalna | 4 | 2 | 4 |

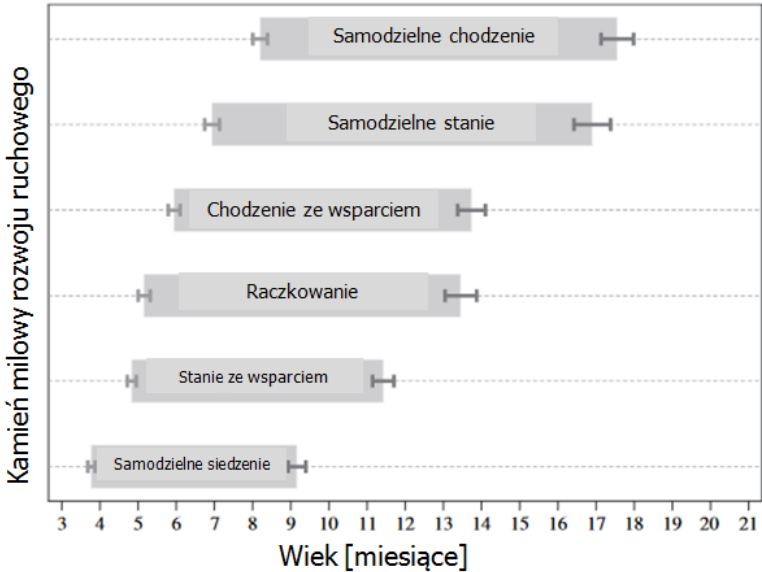
*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

14.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 98. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

| Nazwa skali/ kwestionariusz za | Opis |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skala CHOP-INTEND | Skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>) walidowana u dzieci z SMA typu I; obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn, w skali od 0 do 4 punktów, oddzielnie dla strony prawej i lewej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w skali CHOP-INTEND to 64 punkty; im wyższy wynik tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa niemowlęcia. Źródło: Glanzman AM, Mazzone E, Main M i wsp. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. <i>Neuromuscul Disord.</i> |

| Nazwa skali/ kwestionariusz za | Opis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|----------------------------|------------|------------------|----------------------------------------|-----------------|--|------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|--|--|-------------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--|------------------|------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--|------------------|------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|
| | 2010;20(3):155-61. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skala HINE | <p>Skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>; HINE) opracowana została w celu oceny osiągania fundamentalnych funkcji motorycznych przez niemowlęta w wieku od 2. do 24. miesiąca życia. Składa się z 37 pozycji pogrupowanych do 3 sekcji: (I) badanie neurologiczne obejmujące ocenę funkcji nerwów czaszkowych, przybieranie postaw, ruchy, napięcie posturalne, odruchy i reakcje, (II) badanie etapów rozwojowych obejmujące ocenę kontroli ułożenia/ utrzymania głowy, siadania, rozmyślnego chwytania, przekręcania się, raczkowania, wstawiania/ pionizacji oraz chodzenia; (III) badanie zachowania obejmujące ocenę świadomości, stanu emocjonalnego i zachowań społecznych. Maksymalna ocena punktowa możliwa do uzyskania w skali HINE wynosi 78 punktów; za prawidłowy wynik dla dzieci w wieku 3 miesięcy przyjmuje się wartość ≥ 67 punktów, 6 miesięcy ≥ 70 punktów, natomiast dla dzieci w wieku 9 lub 12 miesięcy za optymalny uznaje się wynik ≥ 73 punktów.</p> <p>Sekcja 2. skali HINE do oceny etapów rozwojowych (kamieni milowych rozwoju ruchowego) niemowląt [1].</p> <table border="1" data-bbox="395 696 1402 1435"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 696 564 770">Kategoria kamieni milowych</th> <th colspan="5" data-bbox="564 696 1402 770">Progresja osiągania poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (spodziewany wiek osiągnięcia poszczególnych etapów u zdrowego niemowlęcia)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 770 564 844">Rozmyślne chwytanie</td> <td data-bbox="564 770 730 844">Nie chwytą</td> <td data-bbox="730 770 896 844">Używa całej ręki</td> <td data-bbox="896 770 1062 844">Używa palców i kciuka (niepewny chwyt)</td> <td data-bbox="1062 770 1228 844">Chwyt szcypcowy</td> <td data-bbox="1228 770 1402 844"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 844 564 938">Kopanie (w pozycji leżącej)</td> <td data-bbox="564 844 730 938">Nie kopie</td> <td data-bbox="730 844 896 938">Kopie w pozycji horyzontalnej (płasko), nie unosi nóg do góry</td> <td data-bbox="896 844 1062 938">Kopie wertykalnie (unosi nogi do góry) (3 miesiące)</td> <td data-bbox="1062 844 1228 938">Dotyka rękami nóg (4-5 miesięcy)</td> <td data-bbox="1228 844 1402 938">Dotyka rękami palców u stóp (5-6 miesięcy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 938 564 1012">Trzymanie głowy</td> <td data-bbox="564 938 730 1012">Nie podnosi główki do góry (<3 miesiąca)</td> <td data-bbox="730 938 896 1012">Chwiejnie trzyma uniesioną główkę (4 miesiąca)</td> <td data-bbox="896 938 1062 1012">Trzyma cały czas uniesioną główkę (5 miesięcy)</td> <td data-bbox="1062 938 1228 1012"></td> <td data-bbox="1228 938 1402 1012"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1012 564 1128">Przekręcanie się</td> <td data-bbox="564 1012 730 1128">Nie przekręca się</td> <td data-bbox="730 1012 896 1128">Przekręca się na bok (4 miesiące)</td> <td data-bbox="896 1012 1062 1128">Przekręca się z leżenia na brzuchu do leżenia na wznak (6 miesięcy)</td> <td data-bbox="1062 1012 1228 1128">Przekręca się z pozycji na wznak do leżenia na brzuchu (7 miesięcy)</td> <td data-bbox="1228 1012 1402 1128"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1128 564 1225">Siedzenie</td> <td data-bbox="564 1128 730 1225">Nie siedzi</td> <td data-bbox="730 1128 896 1225">Siedzi z podpartymi biodrami (4 miesiąca)</td> <td data-bbox="896 1128 1062 1225">Siedzi z podparciem (6 miesięcy)</td> <td data-bbox="1062 1128 1228 1225">Siedzi stabilnie (7 miesięcy)</td> <td data-bbox="1228 1128 1402 1225">Obraca się w siadzie (10 miesięcy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1225 564 1299">Raczkowanie</td> <td data-bbox="564 1225 730 1299">Nie podnosi główki</td> <td data-bbox="730 1225 896 1299">Na łokciach (3 miesiące)</td> <td data-bbox="896 1225 1062 1299">Na wyciągniętych rękach (4-5 miesięcy)</td> <td data-bbox="1062 1225 1228 1299">Raczkuje (pełza) płasko na brzuchu (8 miesięcy)</td> <td data-bbox="1228 1225 1402 1299">Na rękach i kolanach (10 miesięcy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1299 564 1373">Stanie</td> <td data-bbox="564 1299 730 1373">Nie podtrzyma ciężaru ciała</td> <td data-bbox="730 1299 896 1373">Podtrzymuje masę ciała (4-5 miesięcy)</td> <td data-bbox="896 1299 1062 1373">Stoi ze wsparciem (8 miesięcy)</td> <td data-bbox="1062 1299 1228 1373">Stoi samodzielnie (12 miesięcy)</td> <td data-bbox="1228 1299 1402 1373"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1373 564 1447">Chodzenie</td> <td data-bbox="564 1373 730 1447">Nie chodzi</td> <td data-bbox="730 1373 896 1447">Podskakuje na nóżkach (6 miesięcy)</td> <td data-bbox="896 1373 1062 1447">Chodzi trzymane za ręce (11 miesięcy)</td> <td data-bbox="1062 1373 1228 1447">Chodzi samodzielnie (15 miesięcy)</td> <td data-bbox="1228 1373 1402 1447"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło: Romeo DM, Cioni M, Scoto M i wsp. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2008;12(1):24-31. European Medicines Agency. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. November 11, 2016, EMA, London, UK.</p> | | | | | | Kategoria kamieni milowych | Progresja osiągania poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (spodziewany wiek osiągnięcia poszczególnych etapów u zdrowego niemowlęcia) | | | | | Rozmyślne chwytanie | Nie chwytą | Używa całej ręki | Używa palców i kciuka (niepewny chwyt) | Chwyt szcypcowy | | Kopanie (w pozycji leżącej) | Nie kopie | Kopie w pozycji horyzontalnej (płasko), nie unosi nóg do góry | Kopie wertykalnie (unosi nogi do góry) (3 miesiące) | Dotyka rękami nóg (4-5 miesięcy) | Dotyka rękami palców u stóp (5-6 miesięcy) | Trzymanie głowy | Nie podnosi główki do góry (<3 miesiąca) | Chwiejnie trzyma uniesioną główkę (4 miesiąca) | Trzyma cały czas uniesioną główkę (5 miesięcy) | | | Przekręcanie się | Nie przekręca się | Przekręca się na bok (4 miesiące) | Przekręca się z leżenia na brzuchu do leżenia na wznak (6 miesięcy) | Przekręca się z pozycji na wznak do leżenia na brzuchu (7 miesięcy) | | Siedzenie | Nie siedzi | Siedzi z podpartymi biodrami (4 miesiąca) | Siedzi z podparciem (6 miesięcy) | Siedzi stabilnie (7 miesięcy) | Obraca się w siadzie (10 miesięcy) | Raczkowanie | Nie podnosi główki | Na łokciach (3 miesiące) | Na wyciągniętych rękach (4-5 miesięcy) | Raczkuje (pełza) płasko na brzuchu (8 miesięcy) | Na rękach i kolanach (10 miesięcy) | Stanie | Nie podtrzyma ciężaru ciała | Podtrzymuje masę ciała (4-5 miesięcy) | Stoi ze wsparciem (8 miesięcy) | Stoi samodzielnie (12 miesięcy) | | Chodzenie | Nie chodzi | Podskakuje na nóżkach (6 miesięcy) | Chodzi trzymane za ręce (11 miesięcy) | Chodzi samodzielnie (15 miesięcy) | |
| Kategoria kamieni milowych | Progresja osiągania poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (spodziewany wiek osiągnięcia poszczególnych etapów u zdrowego niemowlęcia) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rozmyślne chwytanie | Nie chwytą | Używa całej ręki | Używa palców i kciuka (niepewny chwyt) | Chwyt szcypcowy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kopanie (w pozycji leżącej) | Nie kopie | Kopie w pozycji horyzontalnej (płasko), nie unosi nóg do góry | Kopie wertykalnie (unosi nogi do góry) (3 miesiące) | Dotyka rękami nóg (4-5 miesięcy) | Dotyka rękami palców u stóp (5-6 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trzymanie głowy | Nie podnosi główki do góry (<3 miesiąca) | Chwiejnie trzyma uniesioną główkę (4 miesiąca) | Trzyma cały czas uniesioną główkę (5 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przekręcanie się | Nie przekręca się | Przekręca się na bok (4 miesiące) | Przekręca się z leżenia na brzuchu do leżenia na wznak (6 miesięcy) | Przekręca się z pozycji na wznak do leżenia na brzuchu (7 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Siedzenie | Nie siedzi | Siedzi z podpartymi biodrami (4 miesiąca) | Siedzi z podparciem (6 miesięcy) | Siedzi stabilnie (7 miesięcy) | Obraca się w siadzie (10 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raczkowanie | Nie podnosi główki | Na łokciach (3 miesiące) | Na wyciągniętych rękach (4-5 miesięcy) | Raczkuje (pełza) płasko na brzuchu (8 miesięcy) | Na rękach i kolanach (10 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stanie | Nie podtrzyma ciężaru ciała | Podtrzymuje masę ciała (4-5 miesięcy) | Stoi ze wsparciem (8 miesięcy) | Stoi samodzielnie (12 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chodzenie | Nie chodzi | Podskakuje na nóżkach (6 miesięcy) | Chodzi trzymane za ręce (11 miesięcy) | Chodzi samodzielnie (15 miesięcy) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skala HFMSE | <p>Rozszerzona Skala do Oceny Motorycznej Hammersmith (ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i>; HFMSE) dzieci; HFMSE jest rozbudowaną o 13 dodatkowych paragrafów (dotyczących sprawności głównych mięśni) wersją oryginalnej skali HFMS, składającej się pierwotnie z 20 sekcji oceniających wykonywanie różnych ćwiczeń/aktywności fizycznych przez dziecko. Każdy parametr oceniany jest w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 2 punktów (wynik prawidłowy), stąd maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali HFMSE wynosi 66 punktów.</p> <p>Źródło: Montes J, Gordon A, Pandya S i wsp. Clinical Outcome Measures in Spinal Muscular Atrophy. <i>Journal of Child Neurology</i> 2009; 24(8): 968-978.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skala ULM | <p>Skala do oceny Funkcji Kończyn Górnych (ang. <i>Upper Limb Module</i>, ULM); przeznaczona jest do oceny sprawności kończyn górnych u niechodzących chorych. Składa się z 9 pozycji, oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności samodzielnie; 1 – wykonania danej czynności ze wsparciem innej osoby; 2 – wykonanie czynności samodzielnie. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali ULM wynosi 18 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Nazwa skali/ kwestionariusz za | Opis | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|-------|---------------------|--------|-------------|--------|------------------------|--------|--------------------|--------|-----------------------|--------|
| | <p>Źródło: Mazzone E, Bianco F, Martinelli Di wsp. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2011;21(6):406-12.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| Skala RULM | <p>Zaktualizowana skala do oceny Funkcji Kończyn Górnych (ang. <i>Revised Upper Limb Module, RULM</i>); przeznaczona jest do oceny sprawności kończyn górnych u niechodzących chorych. Jest rozszerzoną wersją oryginalnej skali ULM; składa się łącznie z 20 pozycji, oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów z SMA. 19 pozycji jest ocenianych w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności samodzielnie; 1 – wykonania danej czynności z modyfikacją; 2 – wykonanie danej czynności bez trudności. Ostatnia, czyli 20. pozycja oceniana jest na 1 lub 0 punktów, gdzie 1 oznacza lepszy wynik. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali ULM wynosi 37 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych.</p> <p>Źródło: Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. <i>Muscle Nerve.</i> 2017;55: 869-74.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| Test 6MWT | <p>Test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test, 6MWT</i>), zalecany w przypadku pacjentów chodzących; najczęściej stosowany do określenia tolerancji wysiłku u chorych. Pokonany przez pacjenta dystans w czasie 6 minut trwania testu jest wyznacznikiem sprawności fizycznej i tolerancji wysiłku.</p> <p>Źródło: Montes J, McDermott MP, Martens WB i wsp. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. <i>Neurology.</i> 2010;74(10):833-8.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| PedsQL | <p>Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL</i>) jest związanym, wystandaryzowanym instrumentem służącym do oceny jakości życia, uzupełnianym samodzielnie przez dzieci lub przez ich opiekunów. PedsQL Generic Core to 23-punktowa skala generyczna oceniająca funkcjonowanie fizyczne (8 punktów), emocjonalne (5 punktów), socjalne (5 punktów) oraz szkolne (5 punktów).</p> <p>Źródło: http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_42-35-44.pdf</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| Główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO | <p>Kryteria przyjęte przez WHO (Światową Organizację Zdrowia) określają ramy wiekowe, w których dziecko powinno osiągać poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego: siedzenie bez wsparcia, stanie ze wsparciem, raczkowanie, chodzenie ze wspomaganiem, samodzielne stanie i chodzenie.</p> <div style="text-align: center;"> <p>Przedziały wiekowe, w których dziecko powinno osiągać poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO</p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>Przedziały wiekowe dla kamieni milowych</caption> <thead> <tr> <th>Kamień milowy</th> <th>Wiek [miesiące]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Samodzielne siedzenie</td> <td>3 - 9</td> </tr> <tr> <td>Stanie ze wsparciem</td> <td>5 - 11</td> </tr> <tr> <td>Raczkowanie</td> <td>5 - 13</td> </tr> <tr> <td>Chodzenie ze wsparciem</td> <td>6 - 14</td> </tr> <tr> <td>Samodzielne stanie</td> <td>7 - 17</td> </tr> <tr> <td>Samodzielne chodzenie</td> <td>8 - 18</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Źródło: http://www.who.int/childgrowth/standards/Windows.pdf?ua=1</p> | Kamień milowy | Wiek [miesiące] | Samodzielne siedzenie | 3 - 9 | Stanie ze wsparciem | 5 - 11 | Raczkowanie | 5 - 13 | Chodzenie ze wsparciem | 6 - 14 | Samodzielne stanie | 7 - 17 | Samodzielne chodzenie | 8 - 18 |
| Kamień milowy | Wiek [miesiące] | | | | | | | | | | | | | | |
| Samodzielne siedzenie | 3 - 9 | | | | | | | | | | | | | | |
| Stanie ze wsparciem | 5 - 11 | | | | | | | | | | | | | | |
| Raczkowanie | 5 - 13 | | | | | | | | | | | | | | |
| Chodzenie ze wsparciem | 6 - 14 | | | | | | | | | | | | | | |
| Samodzielne stanie | 7 - 17 | | | | | | | | | | | | | | |
| Samodzielne chodzenie | 8 - 18 | | | | | | | | | | | | | | |
| Skala CGI | <p>Skala do ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta (ang. <i>Clinical Global Impression Change; CGI</i>), składająca się z 7 punktów; pozwala na określenie czy i jakim stopniu pogorszył lub polepszył się stan zdrowia pacjenta, względem wartości początkowych. Skala obejmuje 7 pozycji, gdzie: 1 – bardzo duża poprawa; 2 – duża poprawa; 3 – minimalna poprawa; 4 – brak zmian; 5 – minimalne pogorszenie; 6 – duże</p> | | | | | | | | | | | | | | |

| Nazwa skali/ kwestionariusz | Opis |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>pogorszenie; 7 – bardzo duże pogorszenie.</p> <p>Źródło: https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_Global_Impression</p> |
| Kwestionariusz ACEND | <p>Kwestionariusz do oceny doświadczeń opiekuna osoby z chorobą nerwowo-mięśniową (<i>Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ACEND</i>) został zaprojektowany w celu ilościowego oszacowania opieki rodziców nad dziećmi dotkniętymi ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi, w tym u dzieci z SMA. Kwestionariusz ACEND składa się z 2 domen, 7 poddomen i 41 pozycji (pytań). Domena 1, badająca fizyczny wpływ, obejmuje 4 poddomeny: karmienie/pielęgnację /ubieranie (6 pozycji), siedzenie/zabawa (5 pozycji), transfer (5 pozycji) i mobilność (7 pozycji). Domena 2, dotyczy oceny ogólnego wpływu opieki nad chorym dzieckiem na rodzica; obejmuje 3 poddomeny: czas (4 pozycje), emocje (9 pozycji) i finanse (5 pozycji).</p> <p>W domenie 1. najlepszy możliwy do uzyskania wynik dla każdego z 23 pytań wynosi 6 punktów i oznacza, że pacjent samodzielnie wykonuje daną czynność; z kolei najgorszy wynik wynosi 1 punkt co oznacza, że chory jest całkowicie zależny od opiekuna w wykonaniu danej czynności.</p> <p>W domenie 2. najlepszy możliwy do uzyskania wynik dla każdego z 18 pytań wynosi 5 i oznacza, że choroba dziecka nie ma wpływu na emocje/ilość wolnego czasu/finanse opiekuna; z kolei najgorszy wynik wynosi 1 punkt co oznacza, że choroba dziecka w największy możliwy sposób wpływa na emocje/ilość wolnego czasu/finanse opiekuna.</p> <p>Źródło: http://journals.lww.com/pedorthopaedics/Abstract/2011/04000/Development_and_Initial_Validation_of_the.11.aspx</p> |

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

| Typ badania | Podtyp badania | Opis podtypu |
|-----------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny RCT | IA | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT. |
| | IB | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy. |
| Badanie eksperymentalne | IIA | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT). |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją. |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT). |
| | IID | Badanie jednoramienne. |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych. |
| | IIIB | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. |
| | IIIC | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną. |
| | IIID | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. |
| | IIIE | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne). |
| Badanie opisowe | IVA | Seria przypadków – badanie pretest/posttest. |
| | IVB | Seria przypadków – badanie posttest. |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów. |
| | IVD | Opis przypadku. |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów. |

Na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 100. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [82].

| Kategoria | Opis | Komentarz |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Błąd systematyczny doboru próby | | |
| Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji) | Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne. | Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji). |
| Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji) | Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników. | Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji. |
| Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów | | |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne. | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny. |
| Błąd systematyczny z diagnozowania | | |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu</i> | Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności. | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego. |

| <i>końcowego (lub kategorii)</i> | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Błąd systematyczny z wycofania | | |
| Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania. | Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych. |
| Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem | | |
| Wybiórcze raportowanie wyników | Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane. | Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia. |
| Inny błąd systematyczny | | |
| Inne źródło błędu systematycznego | Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach. | Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach. |

Tabela 101. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS).

| Pytanie | | Referencja |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wybór badania | Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób | Tak, niezależna walidacja kryteriów |
| | | Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów |
| | | Brak opisu |
| | Reprezentatywność grupy przypadków | Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków |
| | | Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona |
| | Wybór grupy kontrolnej | Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej |
| | | Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej |
| | | Brak opisu |
| Zdefiniowanie grupy kontrolnej | Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana | |
| | Brak opisu | |
| Porównywalność | Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? | Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u> |
| | | Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających |
| Ekspozycja | Ustalenie ekspozycji | Wiarygodna dokumentacja medyczna |
| | | Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy |
| | | Wywiad, bez zamaskowania |
| | | Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej |
| | | Brak opisu |
| | Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? | Tak |
| | Nie | |
| | Odsetek pacjentów z brakiem | Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach |

| | | |
|--|--|--------------------------------------------|
| | | Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu |
|--|--|--------------------------------------------|

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 102. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [88].

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Ocena maksymalna | 0-8 punktów |

Tabela 103. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [89], [90].

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń. | |
| Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera). | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 104. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

| Poziom dowodów | Opis poziomu dowodów |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| A | Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz |
| B | Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych |
| C | Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki |

* Na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 105. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

| Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników | Opis jakości | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Metod przeprowadzenia badań | Wyników |
| Wysoka | Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane. | Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji. |
| Średnia | Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane. | Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie. |
| Niska | Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane). | Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to |

Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



| | | |
|---------------------|---|--------------------------------------------------------|
| | | oszacowanie |
| Bardzo niska | - | Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne |

* Na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 106. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: K.Ś., J.K.

| Szczegóły badania | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji: | | |
| Ocena badania: | | |
| Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. | | |
| Uczestnicy | | |
| Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków: | | |
| <u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> | | |
| <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u> | | |
| Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.) | | |
| | Rodzaj: | Liczba pacjentów: |
| Grupa badana: | | |
| Grupa kontrolna: | | |
| Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.) | | |
| Poszczególne cechy | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | |
| Wyniki | | |
| Oceniany parametr | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | |

Tabela 107. Ankieta zgodności przeprowadzenia Analizy problemu decyzyjnego oraz Analizy klinicznej z „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”.

| Pytanie | Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p> | <p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: czerwiec 2017)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 15.01.2018)</p> |
| <p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p> | |
| <p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p> | <p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 34-35 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2, str. 12-41.</p> |
| <p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p> | <p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 34-35, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4 str. 52-53.</p> |
| <p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, str. 35-39 oraz rozdz. 14.1, str. 155-164.</p> |
| <p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 26-27. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, str. 26-27. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 26-27. • metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 26-27. |
| <p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p> | <p>Tak, <u>Analiza kliniczna</u> rozdz. 8, str. 127-128 oraz rozdz. 14.6, str. 204-209.</p> |
| <p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 34-35 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2, str. 16-17. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 34-35 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.3, str. 49-50. |
| <p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p> | |
| <p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p> | <p>Tak, rozdz. 5.1 i 5.2., str. 39-97.</p> |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2, str.35-39, rozdz. 14.1.3, str. 159-163, rozdz. 14.3, str. 165-190.</p> |
| <p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1., str. 156-158.</p> |
| <p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1, str. 155-164.</p> |
| <p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 14.3, str. 165-190. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.3, str. 165-190. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.3, str. 165-190. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.3, str. 165-190. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.3, str. 165-190. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.3, str. 165-190.. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.3, str. 165-190. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.3, str. 165-190. |
| <p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5, str. 39-109, rozdz. 14.5., str. 196-204.</p> |
| <p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7, str. 111-127. Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2018</p> |
| <p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5, str. 39-88.</p> |
| <p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p> | <p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 9, str. 63-67. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 144-149.</p> |
| <p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p> | <p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 9, str. 63-67. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 144-149.</p> |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, <p>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</p> | |
| 2.1.2. Strategia wyszukiwania | |
| <i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i> | Tak, rozdz. 2.2 i 2.3. str. 24-26, rozdz. 14.1. str. 155-159. |
| <i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 155-159. |
| <i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i> | Tak, rozdz. 14.1., str. 155-159. |
| <i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i> | Tak, rozdz. 14.1., str. 155-159. |
| <i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. | Tak, rozdz. 14.1., str. 155-159. |
| 2.1.3. Selekcja informacji | |
| <i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i> | Tak, rozdz. 14.1., str. 155-159. |
| <i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i> | Tak, rozdz. 6, str. 109-111. |
| <i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i> | Tak, rozdz. 14.1., str. 155-159. |
| <i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i> | Tak, rozdz. 2.2. str. 24-25, rozdz. 2.3 str. 25-26, rozdz. 2.6. str. 28-29, rozdz. 14.1., str. 155-163. |
| <i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i> | Tak, rozdz. 2.6. str. 28-29, rozdz. 14.1, str. 155. |
| <i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i> | Tak, rozdz. 2.6. str. 28-29, rozdz. 14.1, str. 155. |
| <i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i> | Tak, rozdz. 14.1. 156-163, str. rozdz. 4.2, str. 35-39. |
| <i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i> | Tak, rozdz. 14.1.3., str. 148-151. |
| <i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i> | Tak, rozdz. 14.11, str. 215-219, rozdz. 14.12. str. 219-224. |
| 2.1.4. Ocena jakości informacji | |
| <i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której</i> | Tak, rozdz. 9-dyskusja, str. 128-139. |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>dotyczy analiza.</i> | |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i> | Tak, rozdz. 14.7. str. 209-210. |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i> | Tak, rozdz. 14.8, str. 210-213. |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i> | Tak, rozdz. 14.9, str. 213-214. |
| <i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i> | Tak, rozdz. 14.10, str. 214-215. |
| <i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i> | Nie dotyczy. |
| 2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych | |
| <i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i> | Tak, rozdz. 8.2, str. 127-128, rozdz. 14.6. str 204-209. |
| <i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i> | Tak, rozdz. 6, str. 109-111. |
| <i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i> | Tak, rozdz. 9-dyskusja, str. 128-139. |
| <i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i> | Tak, rozdz. 14.3, str. 165-190, rozdz. 4.2. str. 35-39, rozdz. 14.4. str. 190-196. |
| <i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i> | Tak, rozdz. 14.3, str. 165-190, jakość badań rozdz. 14.7, 14.8, 14.9 str. 209-214. |
| <i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i> | Tak, rozdz. 14.3, str. 165-190. |
| <i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i> | Tak, rozdz. 5, str. 39. |
| <i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i> | Tak, rozdz. 14.3, str. 165-167. |
| <i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i> | Tak, rozdz. 2.8, str. 31-32, rozdz. 14.12, str. 223. |
| 2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności | |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i> | Tak, rozdz. 5, str. 39-109, rozdz. 14.5. str. 196-204. |
| <i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i> | Tak, rozdz. 5, str. 97-109, rozdz. 14.5. str. 196-204. |
| 2.2.1. Synteza jakościowa | |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i> | Tak, rozdz. 5, str. 39-109, rozdz. 14.5. str. 19*6-204. |
| <i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i> | Tak, rozdz. 4.2., str. 35-39. |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i> | Tak, rozdz. 5, str. 39-109, rozdz. 14.5. str. 196-204. |
| <i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). | Tak, rozdz. 5, str. 39-109. |
| 2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa) | |
| <i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i> | Nie dotyczy |
| 2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe | |
| <i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. <i>mixed treatment comparison</i>), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. <i>Lumley network metaanalysis</i>), • metaregresję. | Nie dotyczy |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. <i>naïve comparison</i>), • porównanie z danymi historycznymi (ang. <i>benchmarking with historical controls</i>), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>). | Nie dotyczy |
| <i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i> | Nie dotyczy |
| 2.3. Ocena bezpieczeństwa | |
| <i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i> | Tak, rozdz. 5.1.2, str. 62-71, rozdz. |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 5.2.2 str. 88-98; rozdz. 5.3.2. str. 98-101; rodz 6, str. 106-109 rozdz. 7, str. 111-126, rozdz. 14.5. str. 196-204. |
| <i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i> | Tak, rozdz. 5.1.2, str. 62-71, rozdz. 5.2.2 str. 88-98; rozdz. 5.3.2. str. 98-101; rodz 6, str. 106-109 rozdz. 7, str. 111-126, rozdz. 14.5. str. 196-204. |
| <i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i> | Tak, rozdz. 3. str. 33-34, rozdz. 5.1.2, str. 58-64, rozdz. 5.2.2 str. 81-89; rozdz. 5.3.2. str. 98-101; rodz 6, str. 102-103, rozdz. 7, str. 103-118, rozdz. 14.5. str. 175-181., rozdz. 2.5. str 26-27. |
| <i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 7, str. 111-126. |
| <i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i> | Tak, rozdz. 7, str. 111-126. |
| <i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i> | Nie dotyczy, brak PSUR. |
| <i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i> | Ocena dotyczy populacji analizowanej. |
| <i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i> | Nie dotyczy. |
| 2.4. Przedstawienie wyników | |
| <i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i> | Tak, rozdz. 5.1., str. 39-71, rozdz. 5.2. str. 71-97. |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i> | Tak, rozdz. 5., str. 39-109. |
| <i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i> | Tak, rozdz. 6, str. 109-111. |
| <i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i> | Tak, rozdz. 5 str. 39-109. |
| <i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i> | Tak, rozdz. 5 str. 39-109. |
| 2.5. Ograniczenia | |
| <i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i> | Tak, rozdz. 10, str.139-142. |
| <i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny</i> | Tak, rozdz. 10, str. 139-142. |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <i>technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i> | |
| <i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i> | Tak, rozdz. 10, str. 139-142. |
| <i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 10, str. 139-142, rozdz. 9, str. 128-139. |
| 2.6. Dyskusja | |
| <i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i> | Tak, rozdz. 9, str. 128-139. |
| <i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i> | Tak, rozdz. 9, str. 128-129. |
| <i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 9, str. 128-139. |
| <i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i> | Tak, rozdz. 9, str. 128-129. |
| 2.7. Wnioski końcowe | |
| <i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i> | Tak, rozdz. 11, str. 142-144. |
| <i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i> | Tak, rozdz. 11, str. 142-144. |
| <i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i> | Tak, rozdz. 11, str. 142-144. |
| <i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i> | Tak, rozdz. 11, str. 142-144. |
| <i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i> | Tak, rozdz. 11, str. 142-144. |