



IGNORANTIA NOCET

# Evryssi<sup>®</sup> (ryšdyplam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 25.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 25 listopada 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.52.2021.AKJ.3 z dnia 12 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 września 2021 r.

| Autorzy    | Wykonywane zadania  |
|------------|---|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>   |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul> |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul> |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>Streszczenie .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>1. Cel analizy.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>  | <b>22</b> |
| <b>3. Przegląd systematyczny .....</b>                                     | <b>24</b> |
| 3.1. Źródła danych .....   | 24        |
| 3.2. Selekcja odnalezionych badań.....                                     | 25        |
| 3.3. Ocena jakości badań.....  | 25        |
| 3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne .....       | 26        |
| 3.4.1. Strategia wyszukiwania .....  | 26        |
| 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....                         | 26        |
| 3.4.3. Badania włączone .....  | 29        |
| 3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego ..... | 32        |
| 3.5.1. Strategia wyszukiwania .....  | 33        |
| 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....                         | 33        |
| 3.5.3. Badania włączone .....  | 35        |
| 3.6. Publikacje włączone.....  | 37        |
| 3.6.1. Opracowania wtórne .....  | 37        |
| 3.6.2. Badania pierwotne .....   | 37        |
| 3.6.3. Punkty końcowe .....  | 47        |

---

---

|   |            |
|---|------------|
| 3.6.4. Dodatkowe publikacje .....   | 64         |
| 3.7. Ekstrakcja danych .....  | 64         |
| 3.8. Ocena jakości informacji .....   | 65         |
| 3.9. Analiza homogeniczności badań .....  | 72         |
| 3.9.1. SMA typu 1 .....   | 72         |
| 3.9.2. SMA typu 2/3 .....   | 73         |
| 3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....  | 74         |
| <b>4. SMA typu 1 .....</b>  | <b>81</b>  |
| 4.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu na podstawie badania<br><i>FIREFISH</i> .....             | 82         |
| 4.1.1. Ocena skuteczności .....   | 83         |
| 4.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....   | 103        |
| 4.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu względem nusinersenu i BSC<br>115                         |            |
| 4.2.1. ██████████ .....   | 119        |
| 4.2.2. ██████████ .....   | 126        |
| <b>5. SMA typu 2 i 3 .....</b>  | <b>128</b> |
| 5.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu względem BSC na podstawie<br>badania <i>SUNFISH</i> ..... | 128        |
| 5.1.1. Ocena skuteczności .....   | 129        |
| 5.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....   | 139        |
| 5.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu względem nusinersenu .....                                | 150        |
| 5.2.1. ██████████ .....   | 158        |

---

|   |            |
|---|------------|
| 5.2.2. [REDACTED]   | 163        |
| <b>6. SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni</b>                  | <b>165</b> |
| 6.1. Ocena bezpieczeństwa   | 165        |
| 6.1.1. Zgony  | 165        |
| 6.1.2. Zdarzenia niepożądane                                      | 166        |
| 6.1.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem                 | 170        |
| 6.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane                              | 171        |
| 6.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem         | 173        |
| <b>7. Chorzy przedobjawowi ze zdiagnozowanym SMA</b>              | <b>175</b> |
| 7.1.1. Ocena skuteczności   | 177        |
| 7.1.2. Ocena bezpieczeństwa                                       | 178        |
| <b>8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>                          | <b>184</b> |
| 8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL                    | 184        |
| 8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności                 | 184        |
| 8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych        | 186        |
| 8.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie                      | 187        |
| 8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA          | 189        |
| 8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC    | 193        |
| 8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports | 194        |
| <b>9. Ograniczenia</b>  | <b>196</b> |
| <b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe</b>                         | <b>197</b> |
| 10.1. Ocena skuteczności  | 197        |

---

|  |            |
|--|------------|
| 10.1.1.SMA typu 1 .....  | 197        |
| 10.1.2.SMA typu 2/3 .....  | 201        |
| 10.1.3.SMA w postaci przedobjawowej .....  | 203        |
| 10.2. Ocena bezpieczeństwa .....   | 203        |
| 10.2.1.SMA typu 1 .....  | 203        |
| 10.2.2.SMA typu 2/3 .....  | 205        |
| 10.2.3.SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni.....                                 | 207        |
| 10.2.4.SMA w postaci przedobjawowej .....  | 208        |
| 10.2.5.Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa .....                               | 209        |
| 10.3. Wnioski .....  | 210        |
| <b>11. Dyskusja .....</b>  | <b>212</b> |
| <b>12. Załączniki .....</b>  | <b>219</b> |
| 12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne ..... | 220        |
| 12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....                               | 222        |
| 12.2.1.Rysdyplam .....   | 222        |
| 12.2.2.Nusinersen.....   | 222        |
| 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....                             | 223        |
| 12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....       | 224        |
| 12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....                     | 228        |
| 12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....                | 231        |
| 12.6.1.Badanie <i>FIREFISH</i> .....   | 231        |
| 12.6.2.Badanie <i>SUNFISH</i> .....  | 237        |

---







## Indeks skrótów

| Skrót       | Rozwinięcie  |
|-------------|--|
| 5q          | ramię długie chromosomu 5  |
| ab          | ang. <i>abstract</i> – abstrakt  |
| ADRReports  | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków  |
| AE          | ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane  |
| ALC         | acetylo-L-karnityna  |
| ALT         | ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa  |
| AMSTAR      | ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz           |
| AOTMIT      | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce  |
| APD         | analiza problemu decyzyjnego   |
| AST         | ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa  |
| ATC         | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna   |
| b/d         | brak danych  |
| BIPAP       | ang. <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i> – dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych   |
| BSID-III    | ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition</i> – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3  |
| BSC         | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające   |
| CENTRAL     | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library |
| CHOP-INTEND | ang. <i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych                   |
| ChPL        | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| CI          | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności  |
| CTCAE       | ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych                                 |
| CYP3A4      | ang. <i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i> – Cytochrom P450 Rodzina 3 Podrodzina A Członek 4  |
| EKG         | ang. <i>Electrocardiography</i> – elektrokardigrafia   |
| EMA         | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków   |
| FDA         | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  |
| FE          | ang. <i>fixed effect</i> – metoda efektów stałych  |
| FMO         | ang. <i>flavin monooxygenase</i> – grupa monooksygenaz flawinowych   |
| HFMSE       | ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith  |
| HINE-2      | ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2</i> – skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt                                      |
| HR          | ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny   |

| Skrót  | Rozwinięcie  |
|--------|--|
| HTA    | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych  |
| ICUR   | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności  |
| IQR    | ang. <i>interquartile range</i> – zakres ćwiartkowy  |
| IS     | istotność statystyczna   |
| ITT    | ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem   |
| IXRS   | ang. <i>Interactive Voice/Web-Response</i> – System interaktywny system odpowiedzi głosowych / internetowych   |
| kg     | kilogram   |
| kw     | ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe   |
| MAIC   | ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i> – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji   |
| MATE   | ang. <i>Multidrug and toxin extension</i> – substancje wielolekowe i do wytlaczania toksyn   |
| MFM    | ang. <i>Motor Function Measure</i> – skala pomiaru funkcji motorycznych  |
| mc.    | masa ciała   |
| MD     | ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich   |
| MedDRA | ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)   |
| MeSH   | ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce  |
| MFM    | ang. <i>Motor Function Measure</i> – skala pomiaru funkcji motorycznych  |
| ml     | mililitr   |
| MLPA   | ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond  |
| MZ     | Minister Zdrowia   |
| n      | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie   |
| N      | liczba chorych w grupie  |
| n/d    | nie dotyczy  |
| NICE   | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii   |
| NMA    | ang. <i>Network Meta-Analysis</i> – metaanaliza sieciowa   |
| NNH    | ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |
| NNT    | ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego                             |
| NUS    | nusinersen   |
| OBS    | okres obserwacji   |
| OCT-2  | ang. <i>Organic Cation Transporter</i> – transporter kationów organicznych-2   |
| OLE    | olesoksym  |
| OR     | ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans  |
| OS     | ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite   |

| Skrót        | Rozwinięcie  |
|--------------|--|
| ot           | ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny  |
| Peto OR      | ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto   |
| PICOS        | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka                       |
| PLC          | placebo  |
| PRISMA       | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz      |
| RCT          | ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne  |
| RD           | ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka   |
| RE           | ang. <i>random effect</i> – metoda efektów losowych  |
| RYS          | rysdyplam  |
| RTG          | badanie rentgenowskie  |
| RULM         | ang. <i>The Revised Upper Limb Module</i> – test modułu kończyny górnej  |
| SAE          | ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane  |
| 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   |
| SMAIS        | ang. <i>SMA Independence Scale</i> – skala samodzielności w SMA  |
| SMN (białko) | ang. <i>survival motor neuron protein</i> – białko przeżycia neuronów ruchowych  |
| SMN (gen)    | gen kodujący białko przeżycia neuronów ruchowych   |
| SMN1         | kopia telomerowa genu SMN  |
| SMN2         | kopia centromerowa genu SMN  |
| ti           | ang. <i>title</i> – tytuł  |
| TK           | tomografia komputerowa   |
| tn           | ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa  |
| TRH          | ang. <i>thyrotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający tyreotropinę  |
| UE           | Unia Europejska  |
| URPLWMIpB    | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  |
| WHO          | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia   |
| WHO UMC      | centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |
| VFS          | ang. <i>ventilation-free survival</i> – przeżycie bez trwałej wentylacji   |

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Evrysdi® (rysdyplam) stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0.

| PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY | POPULACJA  | <p>Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Evrysdi®: chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2.</p> <p>Wyniki analizy zostały przedstawione w podziale na SMA typu 1, SMA typu 2/3 – dane dotyczące chorych leczonych rysdyplamem w I linii leczenia oraz SMA 1-3 – dane dotyczące chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia.</p> <p>Przedstawiono również wyniki uzyskane w populacji chorych przedobjawowych z potwierdzonym genetycznie SMA.</p> |                   |                        |                       |            |                   |            |                   |      |
|------------------------|--|---|-------------------|------------------------|-----------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------|
|                        | INTERWENCJA  | <p>Rysdyplam w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek i masa ciała</th> <th>Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 miesiące do &lt; 2 lat</td> <td>0,20 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (&lt; 20 kg)</td> <td>0,25 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (≥ 20 kg)</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table>  | Wiek i masa ciała | Zalecana dzienna dawka | 2 miesiące do < 2 lat | 0,20 mg/kg | ≥ 2 lat (< 20 kg) | 0,25 mg/kg | ≥ 2 lat (≥ 20 kg) | 5 mg |
|                        | Wiek i masa ciała  | Zalecana dzienna dawka  |                   |                        |                       |            |                   |            |                   |      |
| 2 miesiące do < 2 lat  | 0,20 mg/kg   |   |                   |                        |                       |            |                   |            |                   |      |
| ≥ 2 lat (< 20 kg)      | 0,25 mg/kg   |   |                   |                        |                       |            |                   |            |                   |      |
| ≥ 2 lat (≥ 20 kg)      | 5 mg   |   |                   |                        |                       |            |                   |            |                   |      |
| KOMPARATOR             | <p>1) Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe<sup>1</sup>. Leczenie rozpoczyna się od podania 4 dawek wysycających w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące</p> <p>2) Leczenie objawowe (BSC)</p> |   |                   |                        |                       |            |                   |            |                   |      |

<sup>1</sup> zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

PUNKTY KOŃCOWE

### SMA typu 1

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS na podstawie badania *FIREFISH*:

- przeżycie chorych;
- przeżycie bez trwałej wentylacji;
- ocena w skali BSID-III;
- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;
- częstość hospitalizacji;
- profil bezpieczeństwa

### SMA typu 2/3

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS względem BSC na podstawie badania *SUNFISH*:

- ocena w skali MFM32;
- ocena w skali RULM;
- ocena w skali HFMSE;
- ocena w skali SMAIS;
- profil bezpieczeństwa

### SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

Ocena bezpieczeństwa RYS na podstawie badania *JEWELFISH*

- profil bezpieczeństwa

### SMA przedobjawowe

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS na podstawie badania *RAINBOWFISH*:

- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- profil bezpieczeństwa.

|               |                 |   |
|---------------|-----------------|---|
|               | <p>METODYKA</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).<sup>2</sup></li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe.<sup>3</sup></li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>   |
| <p>WYNIKI</p> | <p>BADANIA</p>  | <p>Do analizy włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne (<i>Wadman 2019; Wadman 2020</i>);</li> <li>• badania pierwotne:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• SMA typu 1: badanie jednoramienne, eksperymentalne <i>FIREFISH</i> dotyczące RYS ██████████ NUS względem BSC;</li> <li>• SMA typu 2/3: badanie RCT <i>SUNFISH</i> dotyczące porównania RYS względem BSC ██████████ NUS względem BSC<sup>4</sup>;</li> <li>• SMA typu 1-3: badanie jednoramienne, eksperymentalne <i>JEWELFISH</i> u chorych wcześniej leczonych;</li> <li>• SMA przedobjawowe: badanie jednoramienne, eksperymentalne <i>RAINBOWFISH</i>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Od Wnioskodawcy otrzymano łącznie 4 dokumenty, z czego 2 zawierające wyniki porównań pośrednich RYS względem NUS oraz RYS względem BSC ██████████ oraz 2 dotyczące porównania RYS względem naturalnego przebiegu choroby w populacji chorych na SMA typu 1, w czasie 24 miesięcy ██████████</p> <p>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa RYS na podstawie badań <i>FIREFISH</i> i <i>SUNFISH</i> zostały przedstawione również dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.</p> <p>Dodatkową ocenę bezpieczeństwa RYS opracowano na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ChPL Evrysdi®;</li> <li>• FDA 2021;</li> <li>• WHO UMC 2021;</li> <li>• ADRReports 2021.</li> </ul> |

<sup>2</sup> dotyczy rysdyplamu

<sup>3</sup> w przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne

<sup>4</sup> ocena skuteczności rysdyplamu względem BSC została przeprowadzona na podstawie badania *SUNFISH*. Wyniki dla tego porównania mogą być traktowane jako odzwierciedlenie porównania bezpośredniego RYS vs BSC w podgrupie chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania terapii NUS. (ok. 67% chorych miało skoliozę, a ok. 32% miało skoliozę z kątem Cobba > 40 stopni). Ciężka skolioza stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do włączenia chorego do terapii NUS w ramach Programu lekowego.

SKUTECZNOŚĆ

**SMA TYPU 1**

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji chorych na SMA typu 1 dla rysdyplamu względem nusinersenu i BSC wykazała

**RYS vs NUS**

**RYS vs BSC**

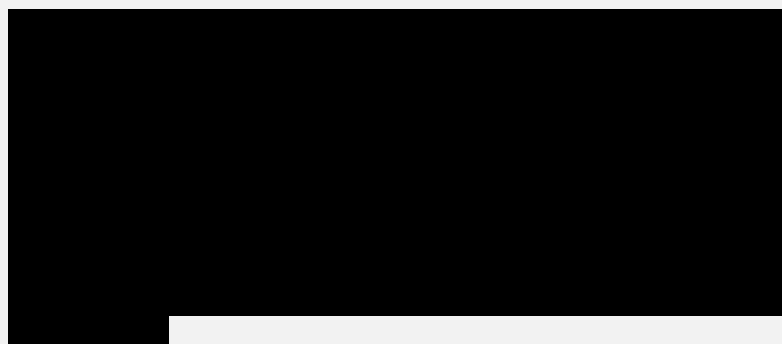
**SKUTECZNOŚĆ RYS W CZASIE 24 MIESIĘCY**

Wyniki badania *FIREFISH* dla okresu obserwacji wynoszącego 24 m-ce wskazują na utrzymywanie się w czasie wysokich wskaźników przeżycia, jak również odsetków niemowląt, u których odnotowano przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji. Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci odsetka chorych potrafiących siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund (skala BSID-III) osiągnęło ok. 60% chorych, tj. niemal dwukrotnie więcej chorych niż w czasie 12 m-cy. Podobną zależność zaobserwowano dla umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund, którą osiągnęło 19% chorych w czasie 12 m-cy i ok. 40% w czasie 24 m-cy. Najtrudniejszy kamień milowy rozwoju zdefiniowany w skali BSID-III jako umiejętność obrotu

z boku na plecy osiągnęło po 24 m-cach ok. 56% dzieci. Wykazano, że stopniowa poprawa wyniku w skali BSID-III następowała już od 4 m-ca terapii. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali HINE-2 stwierdzono u 83% niemowląt w czasie 24 m-cy (wynik o ok. 5% wyższy w porównaniu z 12 m-cami). Wyniki te wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji oraz wyraźny wzrost liczby chorych uzyskujących kontrolę choroby ogółem w czasie. Po 24 m-cach zaobserwowano znaczny wzrost odsetka dzieci, u których odnotowano osiągnięcie umiejętności stania z podparciem w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w czasie 12 miesięcy (wzrost z ok. 3,5% do ok. 12%). Wynik w skali CHOP-INTEND wynoszący co najmniej 40 punktów uzyskało ok. 57% chorych w czasie 12. miesiący oraz u ok. 74% chorych w czasie 24 m-cy. Blisko połowa chorych w 24 miesiącu osiągnęła wynik wynoszący co najmniej 50 punktów. O korzystnym wpływie rysdyplamu na poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND świadczą również dane dotyczące zmiany wyniku w tej skali. Mediana poprawy wyniku wynosiła odpowiednio 20 i 27 punktów, odpowiednio w 12. i 24. miesiącu leczenia. Zdolność przelknięcia oraz możliwość karmienia doustnego w czasie 12 miesięcy odnotowano odpowiednio u ok. 94% i ok. 91% chorych. W czasie 24 miesięcy umiejętności te obserwowano odpowiednio u ok. 96% i ok. 92%. Z kolei zdolność do karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia zachowana została u ok. 76% chorych w czasie 12 miesięcy i ok. 79% w czasie 24 miesięcy. Liczba hospitalizacji uległa redukcji o ok. połowę pomiędzy okresem do 12 miesiąca a tym od 12. do 24 miesiąca leczenia. Wskaźnik liczby hospitalizacji na pacjentorok był bardzo niski i wyniósł 1,24 w czasie 12 miesięcy a następnie ulegał dalszej redukcji osiągając po 24 miesiącach wartość 0,92.

### SMA TYPU 2/3

#### RYS vs NUS



#### RYS vs BSC

Wyniki porównania bezpośredniego RYS względem BSC wskazują na przewagę RYS nad BSC w odniesieniu do zmiany wyniku w skali MFM32 oraz odsetków chorych, którzy w czasie 12 m-cy uzyskali wynik wynoszący co najmniej 3 pkt. w tej skali oraz odsetków chorych, u których odnotowano stabilizację lub poprawę wyniku w skali MFM32. Wyższą skuteczność RYS w porównaniu do BSC stwierdzono również w odniesieniu do zmiany wyniku w skali RULM w czasie 12 m-cy. Nie odnotowano różnic pomiędzy RYS i BSC w stosunku do zmiany wyniku w skali HFMSE. Ocenie poddano również stopień samodzielności chorych w skali SMAIS. Wyniki porównań wskazują na przewagę RYS w ocenie opiekunów oraz brak różnic w ocenie chorych w wieku  $\geq 12$  lat.



### SKUTECZNOŚĆ RYS W CZASIE 24 MIESIĘCY

Wzrost całkowitego wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie w czasie do 24. miesiąca obserwacji w grupie chorych leczonych RYS. Ze względu na fakt, iż w badaniu *SUNFISH* wyniki dla porównania z grupą kontrolną są dostępne tylko do 12 miesiąca, w celu odniesienia wyników uzyskanych u chorych poddanych terapii RYS w czasie 24 miesięcy, przedstawiono dane dla naturalnego przebiegu choroby, które wskazują, że w przypadku braku leczenia wynik w skali MFM32 ulega znaczącej redukcji w czasie. Z kolei odsetek chorych poddanych terapii RYS, u których raportowano poprawę wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowych o co najmniej 3 punkty w czasie 12 i 24 miesięcy był zbliżony. Porównywalne odsetki chorych odnotowano również w odniesieniu do utrzymywania się stałego wyniku w skali MFM32. Średni całkowity wynik w skali RULM dla RYS w czasie od 12. do 24 miesiąca systematycznie wzrastał, co świadczy o wysokiej wartości klinicznej analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji. Wyniki dotyczące oceny w skali HFMSE wskazują, że trend wzrostowy utrzymywał się od 12 do 24 miesiąca, osiągając w 24 miesiącu najwyższą od początku trwania leczenia wartość. Analiza wyników w skali SMAIS dokonana w czasie 24 miesięcy leczenia RYS wykazała, że w ocenie opiekunów nastąpiła znacząca poprawa wyniku w skali SMAIS, natomiast odpowiedzi udzielone przez chorych powyżej 12 r.ż. wskazują na stabilizację uzyskiwanych wyników w czasie.

### SMA PRZEDOBJAWOWE

W 12. miesiącu leczenia RYS większość niemowląt osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą HINE-2, w tym 100% niemowląt zdobyło umiejętność utrzymywania głowy pionowo cały czas, jak również umiejętności obrotu w siadzie, obrotu z pleców na brzuch oraz raczkowania na rękach i kolanach.

Zgodnie z oceną funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND w 12. miesiącu terapii 80% dzieci uzyskało wynik wynoszący 64 punkty, natomiast 20% – 63 punkty. Co więcej, już po 4 miesiącach leczenia RYS 80% dzieci osiągnęło wynik wynoszący co najmniej 60 punktów.

Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności RYS w populacji chorych z SMA w postaci przedobjawowej. Należy wskazać także na krótki okres potrzebny do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego.

BEZPIECZEŃSTWO

Analiza profilu bezpieczeństwa rysdyplamu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest zasadniczo porównywalna (zarówno w populacji chorych na SMA typu 1, jak i dla chorych na SMA typu 2/3), przy czym warto podkreślić istotnie niższą częstość występowania

[Redacted]

Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że w praktyce klinicznej zastosowanie nusinersenu jest związane z występowaniem specyficznych zdarzeń niepożądanych wynikających z inwazyjnej drogi podania leku.

**SMA TYPU 1**

[Redacted]

**BEZPIECZEŃSTWO RYS W CZASIE 24 MIESIĘCY**

W trakcie 24 m-cy odnotowano łącznie 6 zgonów, przy czym należy podkreślić, że wszystkie wystąpiły w czasie pierwszych 12 m-cy. Częstość występowania poszczególnych zaburzeń utrzymywała się na stałym poziomie lub nieznacznie wzrastała w czasie. Zdarzeniami niepożądanymi, które odnotowywano najczęściej w czasie 24 miesięcy były zakażenia górnych dróg oddechowych (u ok. 55% chorych), gorączka (u ok. 53% chorych) oraz zapalenie płuc (u ok. 40%). Były to zdarzenia, które odnotowywano najczęściej również w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12 miesięcy oraz u 69% chorych w czasie 24 miesięcy, natomiast u żadnego chorego, zarówno w czasie 12., jak i 24. miesięcy, nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Co istotne, częstość występowania ciężkiego zapalenia płuc zmniejszyła się około 3-krotnie między pierwszym a drugim 12-miesięcznym okresem obserwacji (z 38,85 do 13,14 zdarzeń/100 pacjentolat).

Należy podkreślić, że obserwowane zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej.

**SMA TYPU 2/3**

**RYS vs NUS**

[Redacted]

**RYS vs BSC**

W czasie 12 miesięcy nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń analizowanych w tej kategorii zaburzeń była porównywalna pomiędzy RYS a BSC.

Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zgromadzone wyniki świadczą o ich porównywalnej i bardzo niskiej częstości występowania. Co istotne, żadne z odnotowanych zdarzeń nie prowadziło do modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia oraz nie zostało zaklasyfikowane jako

ciężkie zdarzenie niepożądane. Ponadto w zaślepionej fazie badania nie odnotowano zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak podwyższone stężenie ALT lub AST w skojarzeniu z podwyższonym stężeniem bilirubiny lub kliniczna żółtaczka oraz podejrzenie przeniesienia czynnika zakaźnego przez badany lek.

Brak różnic pomiędzy RYS i BSC wykazano również w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. W czasie 12 miesięcy w żadnej z grup nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

### **BEZPIECZEŃSTWO RYS W CZASIE 24 MIESIĘCY**

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na zasadzie porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia z częstością ich występowania w czasie od 12. do 24 m-ca. Wykazano, iż częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie kolejnych 12 m-cy leczenia RYS były niższe w porównaniu z pierwszymi 12 miesiącami leczenia.

### **SMA TYPU 1-3: chorzy wcześniej leczeni**

Zgromadzone dane wskazują, że stosowanie rysdyplamu w II linii leczenia jest bezpieczne a profil bezpieczeństwa w tej grupie chorych nie różni się od profilu bezpieczeństwa u chorych leczonych rysdyplamem w I linii leczenia. Wniosek ten sformułowano na podstawie danych zgromadzonych dla median czasu leczenia RYS, które wynosiły 3,02 mies. oraz 15,2 mies.

### **SMA PRZEDOBJAWOWE**

W czasie 12. miesięcy obserwacji nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 83,3% chorych. Nie odnotowano zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: przekrwienie błony śluzowej nosa (ok. 33% chorych), kaszel (ok. 25% chorych) oraz ząbkowanie (ok. 25% chorych). W momencie odcięcia danych nie raportowano zmian okulistycznych i zmian skórnych związanych z terapią RYS, a parametry hematologiczne utrzymywały się na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 25% chorych. Obejmowały zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, biegunkę i przebarwienia skóry. Należy podkreślić, że zdarzenia te ustąpiły lub ustępowały podczas leczenia RYS. W trakcie 12 m-cy nie raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym prowadzących do zakończenia leczenia, zmiany dawkowania czy przerwania stosowania leku, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania rysdyplamu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka wynikające z jego zastosowania, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Należy również podkreślić, że charakter zdarzeń niepożądanych wynika w znacznej mierze ze specyfiki choroby.

DODATKOWA OCENA  
BEZPIECZEŃSTWA

Dane przedstawione w ChPL Evrysdi® i w dokumencie FDA 2021 wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi stwierdzanymi najczęściej u chorych na SMA leczonych RYS były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, gorączka, ból głowy, wysypka, biegunka i wymioty. Dane z rekordu WHO UMC oraz ADRReports wskazały, że u chorych leczonych RYS najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego

WNIOSKI

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest nerwowo-mięśniową, neurodegeneracyjną chorobą rzadką, należącą do grupy zaburzeń genetycznych. W przebiegu SMA dochodzi więc do hipotonii, stopniowego zaniku mięśni, trudności w oddychaniu i upośledzenia sprawności fizycznej, często prowadzącej do inwalidztwa lub zgonu.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę chorych na SMA stanowi rysdyplam. W większości przypadków dostęp chorych do leczenia przyczynowego jest w Polsce nadal ograniczony do nusinersenu, którego stosowanie wiąże się z szeregiem niedogodności i wystąpieniem dodatkowego ryzyka zdrowotnego związanego z inwazyjną drogą podania, jak również z koniecznością zastosowania znieczulenia miejscowego, a u części chorych ogólnego. Co więcej, u części chorych istnieje konieczność podania leku pod kontrolą RTG/TK, co jest związane z narażeniem ich na naświetlanie. Należy również podkreślić kwestię obciążenia psychicznego, które towarzyszy zarówno chorym, jak i ich opiekunom przy każdorazowym podaniu leku. Istnieje ponadto grupa chorych, u których nusinersen nie może zostać zastosowany (m.in. chorzy z przeciwwskazaniem bezwzględnym w postaci zaawansowanej skoliozy, drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego czy zrostów międzykręgowych) i tym samym obecnie jedyną opcją pozostaje dla nich leczenie objawowe (BSC).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rysdyplamu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na SMA.

Dodatkowym argumentem na rzecz objęcia rysdyplamu finansowaniem ze środków publicznych jest możliwy korzystny wpływ na jakość życia chorego i jego opiekunów. Wynika to nie tylko z jego wysokiej skuteczności, ale również z drogi podania leku, który w przeciwieństwie do nusinersenu podaje się doustnie. Należy również podkreślić wysoką skuteczność analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji. Korzystne efekty zdrowotne, które zostały uzyskane przez chorych poddanych terapii RYS w czasie 12 miesięcy utrzymywały się lub ulegały dalszej poprawie w czasie 24 miesięcy. Należy dodatkowo zwrócić uwagę na wysoką skuteczność RYS w populacji chorych na przedobjawową postać SMA i fakt, że poprawę kliniczną uzyskano już po relatywnie krótkim czasie terapii.

Na podstawie zgromadzonych danych wydaje się zasadne objęcie finansowaniem rysdyplamu również w populacji chorych przedobjawowych, zwłaszcza w kontekście uruchamiania programu przesiewowego noworodków poszerzonego o diagnostykę SMA.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Evrysdi® (rysdyplam) stosowanego w leczeniu SMA jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w Analizie problemu decyzyjnego;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w Analizie problemu decyzyjnego;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami* przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0.

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/ równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;



- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa rysdyplamu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA,



europajska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>5</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMI PB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### **3.2. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

### **3.3. Ocena jakości badań**

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniano w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 12.12 przedstawiono wzory skal.

---

<sup>5</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

## 3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (rysdyplam).

Nie zastosowano zapytań odnoszących się ani do populacji ani do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. Na tym etapie przeglądu poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla rysdyplamu.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2.

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia dla I etapu przeglądu podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

| Kryterium                      | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
|--------------------------------|--|---|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|------|
| <b>Podetap I – bazy główne</b> |  |   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
| <b>Populacja<sup>6</sup></b>   | Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2.   | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
| <b>Interwencja</b>             | Rysdyplam w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała.  | Niezgodna z kryteriami włączenia.   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
|                                | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek i masa ciała</th> <th>Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 miesiące do &lt; 2 lat</td> <td>0,20 mg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (&lt; 20 kg)</td> <td>0,25 mg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (≥ 20 kg)</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table>                    |   | Wiek i masa ciała      | Zalecana dzienna dawka | 2 miesiące do < 2 lat | 0,20 mg/kg mc. | ≥ 2 lat (< 20 kg) | 0,25 mg/kg mc. | ≥ 2 lat (≥ 20 kg) | 5 mg |
|                                | Wiek i masa ciała  |   | Zalecana dzienna dawka |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
|                                | 2 miesiące do < 2 lat  |   | 0,20 mg/kg mc.         |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
| ≥ 2 lat (< 20 kg)              | 0,25 mg/kg mc.   |   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
| ≥ 2 lat (≥ 20 kg)              | 5 mg   |   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
|                                |  |   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
|                                |  |   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
| <b>Komparatory</b>             | 1) Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe <sup>7</sup> . Leczenie rozpoczyna się od podania 4 dawek wysycających w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.<br>2) Leczenie objawowe (BSC) | Niezgodny z założeniami.  |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
|                                | Brak w przypadku badań jednoramiennych.  |   |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |
| <b>Punkty końcowe</b>          | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji;</li> <li>• ocena funkcji motorycznych;</li> <li>• jakość życia;</li> </ul>   | Niezgodne z założeniami.  |                        |                        |                       |                |                   |                |                   |      |

<sup>6</sup> pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wniosku o program lekowy

<sup>7</sup> zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

| Kryterium  | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|--|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>  |   |
| Metodyka   | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).   | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.  |
|  | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).   |   |
|  | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).   |   |
|  | Badania jednoramienne   |   |
|  | Publikacje pełnotekstowe.<br><b>Komentarz:</b><br>w przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne   | Badania nieopublikowane w pełnym tekście.<br>Badania zawierające wtórne opracowania wyników badań pierwotnych dla analizowanej interwencji. |
|  | Publikacje w językach: polskim lub angielskim.  | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.  |
| <b>Podetap IIa – strona EMA</b>                                      |   |   |
| Populacja  | Jak w bazach głównych.  | Nie zgodna z założonymi.  |
| Interwencja  | Jak w bazach głównych.  | Nie zgodna z założonymi.  |
| Komparator   | Jak w bazach głównych.  | Nie zgodny z założonymi.  |
| Punkty końcowe   | Jak w bazach głównych.  | Nie zgodne z założonymi.  |
| Metodyka   | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.<br>Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości. | Nie zgodna z założonymi.  |
|  | Publikacje w językach: polskim lub angielskim.  | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.  |
| <b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b> |   |   |
| Populacja  | Jak w bazach głównych.  | Nie zgodna z założonymi.  |
| Interwencja  | Jak w bazach głównych.  | Nie zgodna z założonymi.  |
| Komparator   | n/d   | n/d   |
| Punkty końcowe   | Profil bezpieczeństwa.  | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.  |
| Metodyka   | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.  | Inne niż wymienione.  |
|  | Publikacje w językach: polskim lub angielskim.  | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.  |

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) w I etapie przeglądu odnaleziono 180 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 24 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 47 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne oraz 20 publikacji odnoszących się do badań pierwotnych – łącznie 22 publikacje.

Wśród zidentyfikowanych badań, jedno dotyczyło bezpośredniego porównania ze zdefiniowanym komparatorem.

Od Wnioskodawcy otrzymano 4 opracowania, które również wykorzystano w niniejszej analizie, w tym:

- 2, które zawierały wyniki porównań pośrednich rysdyplamu względem komparatorów w czasie 12 miesięcy;
- 2, dotyczące porównania RYS względem naturalnego przebiegu choroby w populacji chorych na SMA1, w czasie 24 miesięcy.

Na podstawie dokumentów od Wnioskodawcy zawierających wyniki porównań pośrednich



Dodatkowo, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 4 publikacje.

---

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>8</sup> (Rysunek 1).

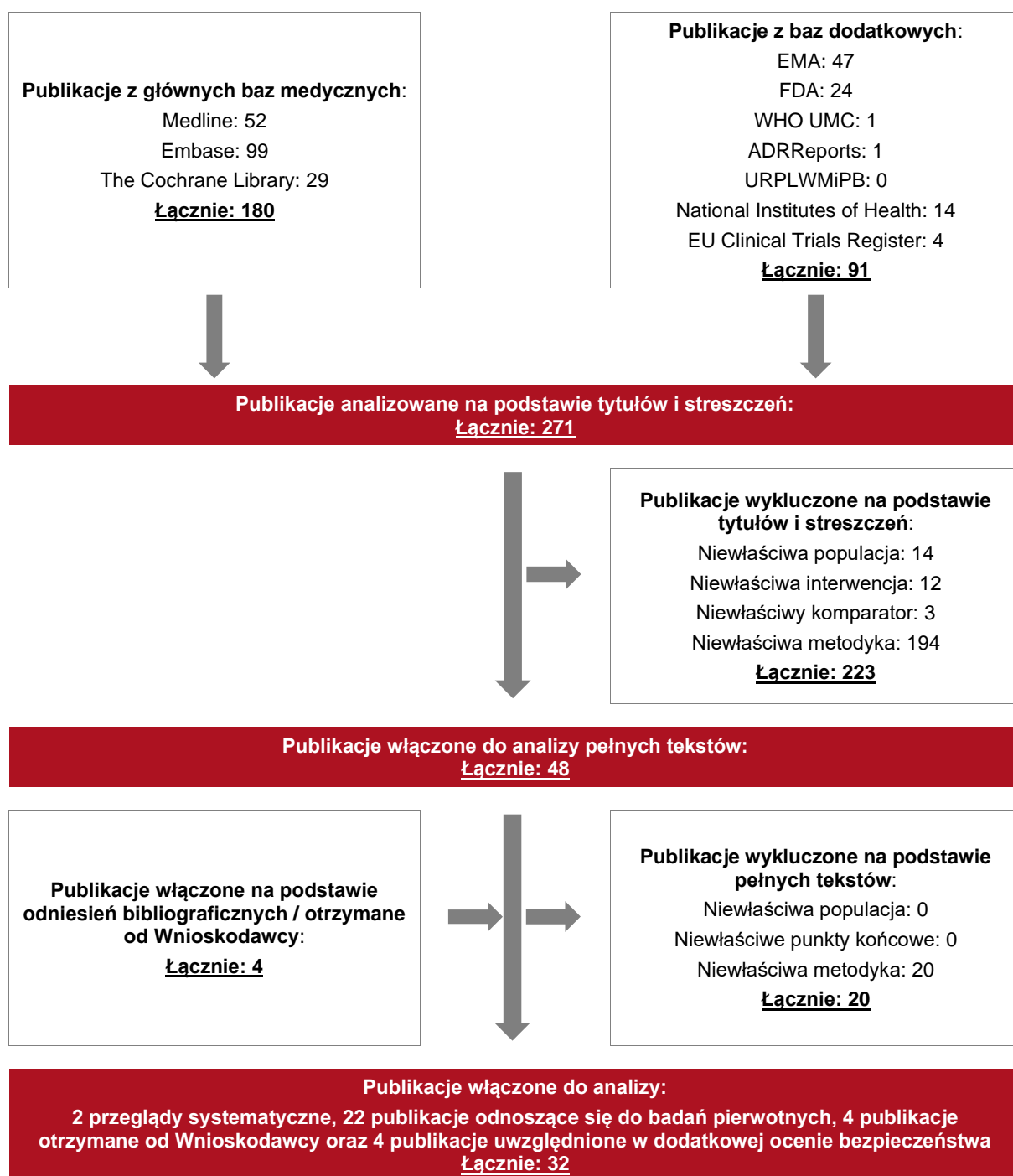
Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

---

<sup>8</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla rysdyplamu – etap I**







### 3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do komparatora dla rysdyplamu (nusinersen) oraz metodyki.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Od Wnioskodawcy otrzymano analizy zawierające porównania pośrednie dla RYS vs NUS w populacjach chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2/3 oraz RYS vs BSC w populacji chorych na SMA typu 1, w których data wyszukiwania danych dla NUS to 22 stycznia 2020 r. W związku z tym przeprowadzono niezależne przeszukiwanie baz danych mające na celu weryfikację przeprowadzonego wyszukiwania oraz ocenę czy dostępne są dodatkowe publikacje wymagające aktualizacji dostarczonych analiz.


Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2.

### 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla nusinersenu – etap II przeglądu**

| Kryterium               | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------------------|--------------------|----------------------|
| Podetap I – bazy główne |                    |                      |

| Kryterium      | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |
|----------------|--|---|
| Populacja      | Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2.   | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA   |
| Interwencja    | Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe <sup>9</sup> . Leczenie rozpoczyna się od podania 4 dawek wysycających w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.  | Niezgodna z kryteriami włączenia.   |
| Komparatory    | Leczenie objawowe (BSC)  | Niezgodny z założonymi  |
| Punkty końcowe | Dla populacji chorych na SMA typu 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• HINE-2;</li> <li>• CHOP-INTEND;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> Dla populacji chorych na SMA typu 2/3: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MFM32;</li> <li>• RULM;</li> <li>• HFMS;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>                             | Niezgodne z założonymi.   |
| Metodyka       | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.<br><br>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.<br><br>Publikacje pełnotekstowe.<br><br>Publikacje w językach: polskim lub angielskim.<br><br><b>Komentarz:</b><br>Do analizy włączano badania, jeśli zakres opublikowanych danych umożliwił ich zaimplementowanie do porównań pośrednich.<br> | Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, opracowania pogładowe, badania jednoramienne, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie.<br><br>Badania nieopublikowane w pełnym tekście.<br>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |

### 3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 163 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

<sup>9</sup> zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

---

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie nie zidentyfikowano dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu, spełniających kryteria włączenia do analizy MAIC, [REDACTED]  
[REDACTED]

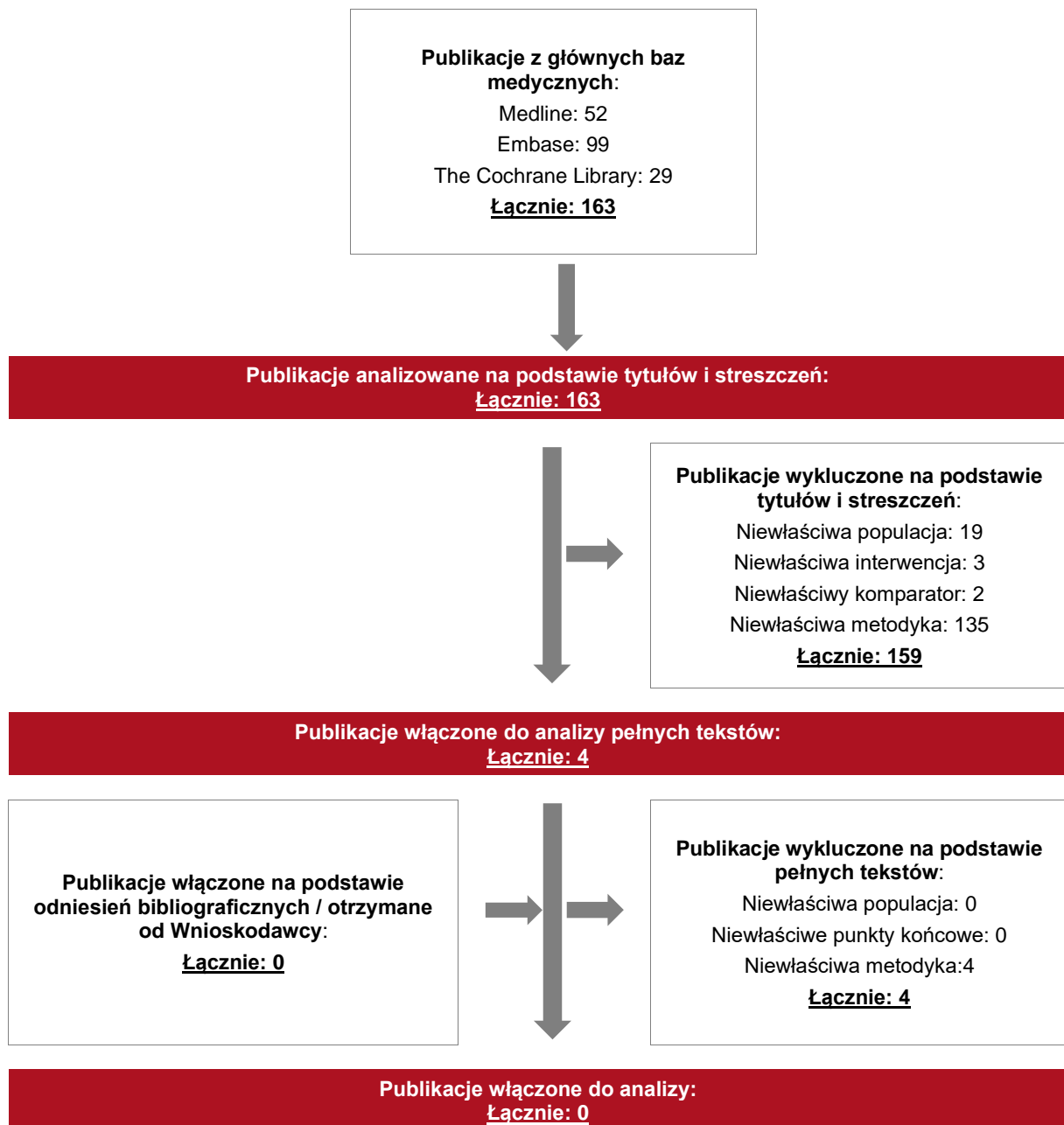
W związku z powyższym uznano, że analizy dostarczone przez Wnioskodawcę zawierają aktualne dane i zdecydowano o ich implementacji do niniejszej analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

---

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



## 3.6. Publikacje włączone

### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności:

- publikacja *Wadman 2019* – dotyczący SMA 1;
- publikacja *Wadman 2020* – dotyczący SMA 2 i 3.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.4 i 12.5.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 4 badania pierwotne dla rysdyplamu:

- badanie *SUNFISH* – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem BSC<sup>10</sup> w populacji chorych na SMA typu 2/3.

W analizie wykorzystano dane łącznie z 7 publikacji, z których:

- 5 publikacji dotyczyło okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: *SUNFISH Part 1 (Mercuri 2018)\_poster*, *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)\_poster* oraz uzupełniająco dane zawarte w *NCT02908685* i w dokumentach od Wnioskodawcy [REDACTED]
- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące: *SUNFISH Part 1 (Day 2021)\_poster* i *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*.

- badanie *FIREFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1.

W analizie wykorzystano dane łącznie z 9 publikacji, z których:

- 7 publikacji dotyczyło okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: badanie *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster*, *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*,

<sup>10</sup> leczenie objawowe obejmowało m.in. leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (paracetamol, ibuprofen), leki przeciwskurczowe i antycholinergiczne (tropikamid, cyklopentolan), leki rozszerzające oskrzela i przeciwastmatyczne (salbutamol, fenoterol), sterydy (budezonid) oraz antybiotyki (amoksycyliny). Chorzy korzystali również z fizjoterapii, terapii zajęciowej lub innych form terapii ruchowej.

*FIREFISH* (publikacja Baranello 2021), *FIREFISH Part 2* (Servais 2020)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482 oraz w dokumentach od Wnioskodawcy [REDACTED]

- o 2 publikacje dotyczyło okresu obserwacji wynoszącego 24 miesięcy obserwacji: *FIREFISH Part 1 i 2* (Darras 2021)\_poster i *FIREFISH Part 2* (Darras 2021)\_prez.

- badanie *JEWELFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, w którym oceniano bezpieczeństwo rysdyplamu u chorych uprzednio leczonych.

W analizie wykorzystano dane z 4 publikacji: *JEWELFISH* (Chiriboga 2021)\_prez., *JEWELFISH* (publikacja Chiriboga 2020)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od Wnioskodawcy [REDACTED]

- badanie *RAINBOWFISH* – badanie jednoramienne, w którym populację badaną stanowiły dzieci w wieku do 6 tygodni z przedobjawowym SMA.

W analizie wykorzystano 4 publikacje: *RAINBOWFISH* (Finkel 2021)\_prez., *RAINBOWFISH* (Finkel 2021)\_poster, *RAINBOWFISH* (Servais 2021)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334.

Podstawę porównań pośrednich stanowiły badania *FIREFISH* i *SUNFISH* wskazane powyżej oraz [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do porównań pośrednich, w ramach raportu zaimplementowano wyniki porównań pośrednich otrzymane od Wnioskodawcy [REDACTED]

Badania wskazane powyżej zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównań pośrednich dla:

- rysdyplamu względem NUS oraz względem BSC w populacji chorych na SMA typu 1;
- rysdyplamu względem NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3.

Porównanie bezpośrednie rysdyplamu względem BSC w populacji chorych na SMA typu 2/3 przeprowadzono na podstawie badania *SUNFISH*.

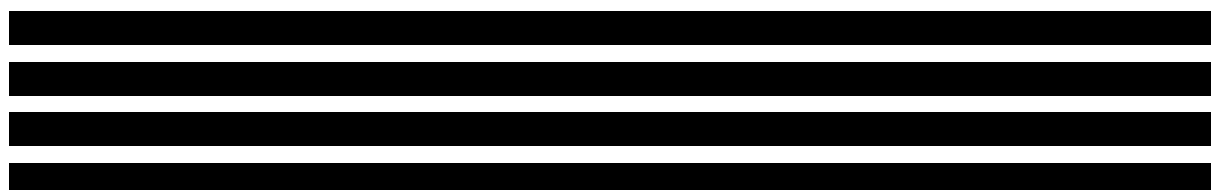
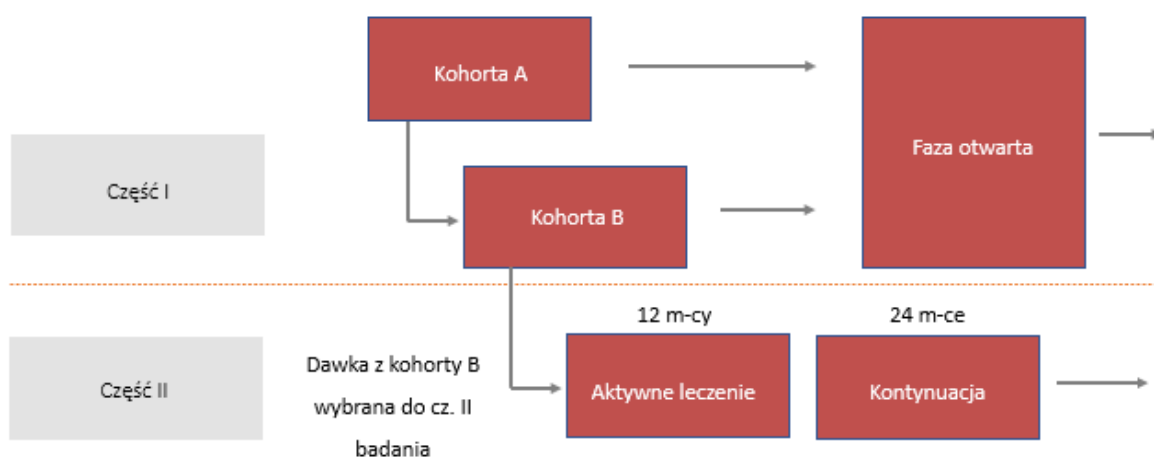
W celu kompleksowego przeanalizowania skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w szerokiej populacji chorych zaprezentowano również wyniki uzyskane u chorych przedobjawowych (badanie *RAINBOWFISH*) oraz chorych uprzednio leczonych (badanie *JEWELFISH*).

### SMA TYPU 1

Badanie *FIREFISH* to eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w populacji chorych z SMA typu 1 w wieku od 1 do 7 miesięcy. Badanie *FIREFISH* jest badaniem składającym się z dwóch części. Część pierwsza obejmowała etap badania dawki rysdyplamu, po której nastąpiła otwarta faza rozszerzona badania. W ramach tej części chorzy zostali przydzieleni do dwóch kohort: kohorty niskodawkowej (kohorta A) oraz kohorty wysokodawkowej (kohorta B). Wyłącznie chorzy przydzieleni do kohorty B otrzymywali rysdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®, dlatego w raporcie nie uwzględniano danych dla kohorty A. Część druga badania stanowiła fazę badania skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu, podawanego w ramach otwartej fazy badania *FIREFISH* trwającej 24 miesiące, kontynuowanej przez 36 miesięcy (faza rozszerzona badania).

Schemat badania *FIREFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 3**  
**Schemat badania *FIREFISH***



### SMA TYPU 2 LUB 3

Skuteczność i profil bezpieczeństwa rysdyplamu stosowanego w populacji chorych z SMA typu 2 lub 3 analizowano w ramach badania *SUNFISH*.

Badanie *SUNFISH* to randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo<sup>11</sup>, wieloośrodkowe badanie fazy 2/3, do którego włączono chorych z 5q SMA w wieku od 2 do 25 lat. Badanie to składało się z dwóch części, z czego w ramach części 1 badano dawkę, a także przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu. W ramach części drugiej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii. Kryteria włączenia do części 1 i części 2 różniły się: do części pierwszej włączano chodzących lub niechodzących chorych z SMA typu 2 lub 3, natomiast do części 2 kwalifikowali się niechodzący chorzy z SMA typu 2 lub 3. W trakcie prac zdecydowano o nie uwzględnianiu danych dla pierwszej części badania *SUNFISH*, ponieważ w żadnej z dostępnych publikacji nie zamieszczono danych w podziale na chorych, którzy otrzymywali RYS w dawce wykorzystanej do drugiej części badania oraz w pozostałych dawkach lub opublikowane dane nie pozwalały na wyodrębnienie tej grupy.

Schemat badania *SUNFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

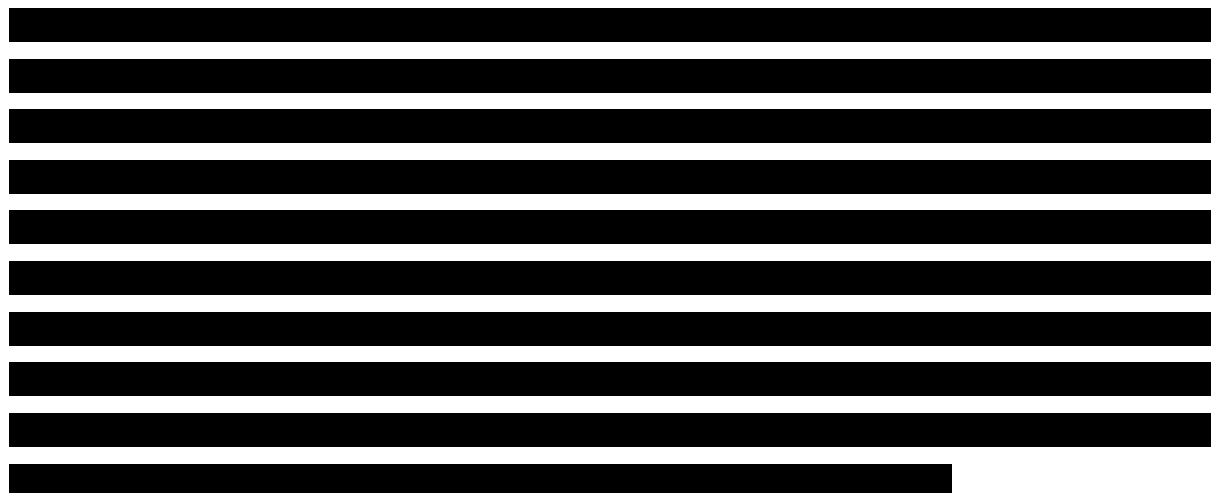
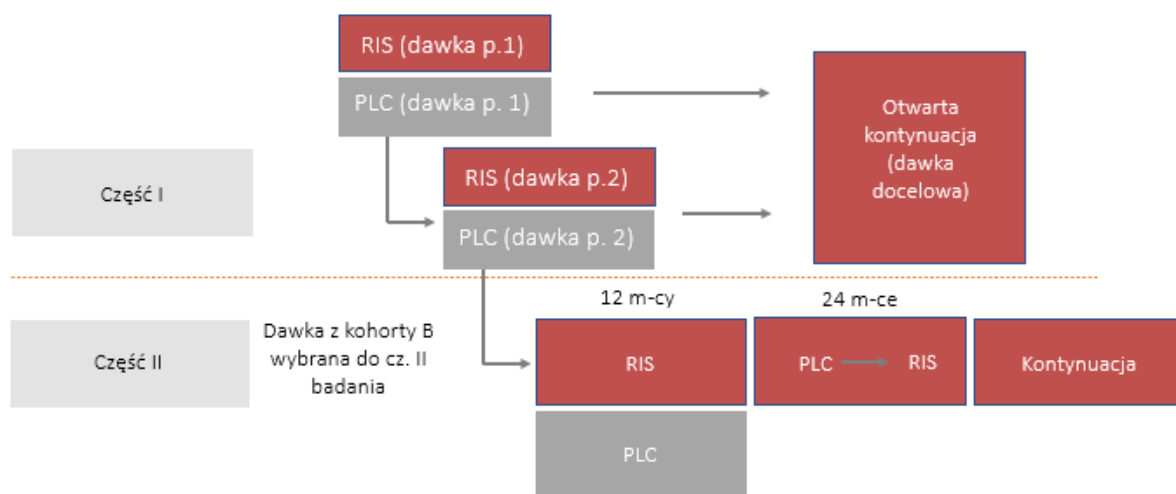
---

<sup>11</sup> chorzy mogli stosować leczenie wspomagające, więc grupa kontrolna odpowiada zdefiniowanemu komparatorowi, tj. BSC

---



**Rysunek 4**  
**Schemat badania *SUNFISH***

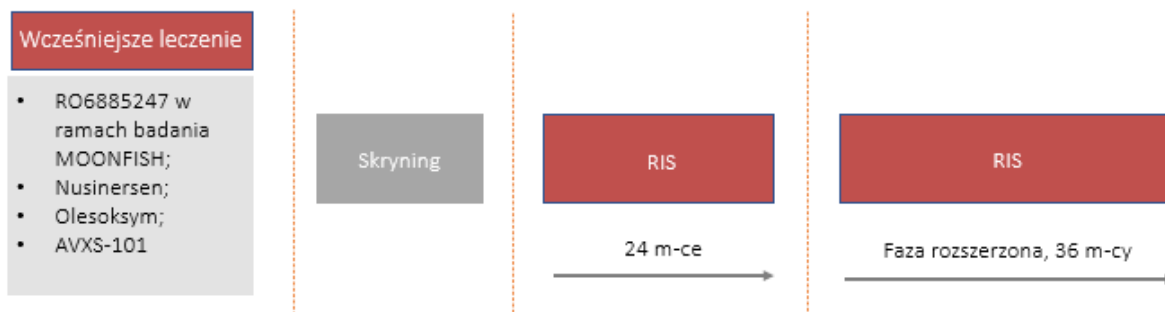


### **SMA TYPU 1-3: CHOROZY WCZEŚNIEJ LECZENI**

Badanie *JEWELFISH* stanowiło badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, fazy 2, przeprowadzone w populacji chorych z SMA typu 2 lub 3 uprzednio leczonych RO6885247 w ramach badania *MOONFISH*, nusinersenem, olesoksymem lub AVXS-101. Chorzy nie mogli być leczeni innym lekiem niż wymieniono w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania, a także nie mogli brać udziału w innym badaniu klinicznym. W ramach tego badania rysdyplam podawano więc jako leczenie drugiej linii.

Schemat badania *JEWELFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

## Rysunek 5 Schemat badania *JEWELFISH*

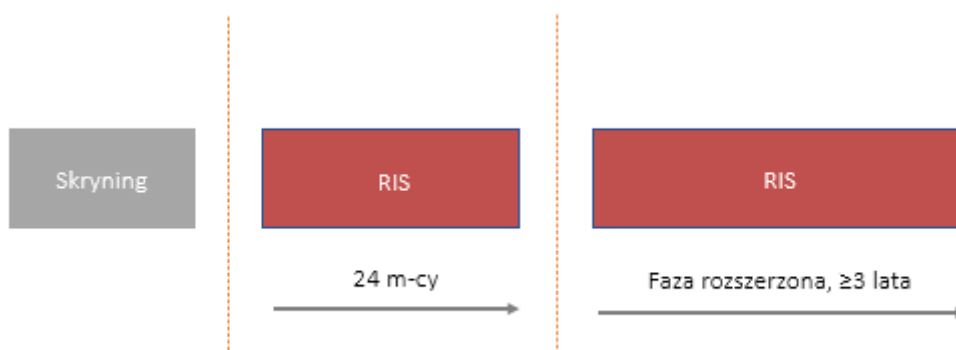


## SMA W POSTACI PRZEDOBJAWOWEJ

Uczestnikami badania *RAINBOWFISH* są dzieci w wieku od 1 dnia do 6 tyg. życia z genetycznie zdiagnozowanym, przedobjawowym SMA. Jest to badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, znajdujące się w fazie rekrutacji. W ramach badania chorzy otrzymują RYS doustnie raz dziennie przez 2 lata. Badanie składa się następujących po sobie etapów: badania przesiewowe, okres leczenia rysdyplamem, otwarta faza rozszerzona badania oraz okres obserwacji.

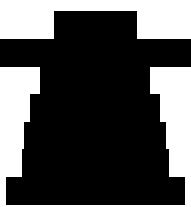

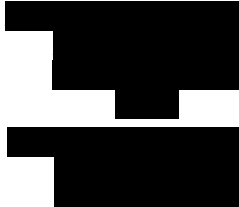

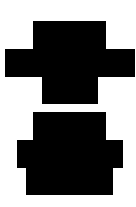
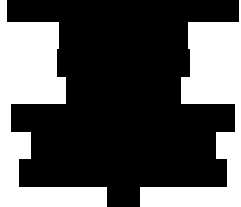
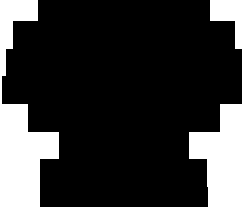
Schemat badania *RAINBOWFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

## Rysunek 6 Schemat badania *RAINBOWFISH*



W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.6.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

| Badanie           | Typ badania   | Ocena wiarygodności   | Okres obserwacji   | Populacja   | Liczebność populacji  | Interwencja   | Leczenie wspomagające  |
|-------------------|---|---|--|---|---|---|--|
| <b>SMA typu 1</b> |   |   |  |   |   |   |  |
| <i>FIREFISH</i>   | Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, kohortowe, wielośrodkowe, otwarte, faza 2/3 | Skala NICE: 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)<br>Klasyfikacja AOTMiT: IID | ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1) | Chorzy z 5q SMA typu 1 z dwoma kopiami genu SMN2 w wieku od 1 do 7 miesięcy           | Chorzy leczeni RYS w części 1, kohorta B N=17<br>Chorzy leczeni RYS w części 2 N=41<br>Chorzy leczeni RYS w części 1+2 N=58 | Rysdyplam podawany doustnie raz dziennie lub za pomocą strzykawki lub przez sondę do karmienia. Chorzy w kohorcie B części 1 i w części 2 otrzymywali lek w dawce 0,2 mg / kg mc. | Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe i wszelkie interwencje niefarmakologiczne (np. fizjoterapia, terapia fizykalna, rehabilitacja) stosowane przez chorego w okresie 30 dni od badania przesiewowego do wizyty kontrolnej* |
| —                 |                |                |    |  |                                        |    |   |

| Badanie             | Typ badania  | Ocena wiarygodności                          | Okres obserwacji   | Populacja   | Liczebność populacji   | Interwencja   | Leczenie wspomagające  |
|---------------------|--|--|--|---|--|---|--|
|                     |  |  | •<br>kontrolnej: 187 (20; 423) dni.  |   |  |   |  |
| <b>SMA typu 2/3</b> |  |  |  |   |  |   |  |
| <b>SUNFISH</b>      | Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo (BSC), wielośrodkowe, faza 2/3 | Skala Jadad: 5/5<br>Klasyfikacja AOTMiT: IIA | czas trwania części 1 badania wynosił 12 tygodni, po którym nastąpiła otwarta faza rozszerzona badania; czas trwania części 2 badania wynosił 12 miesięcy, po którym nastąpił 12-miesięczny etap leczenia aktywnego, a następnie rozpoczęła się faza rozszerzona badania | Chorzy z 5q SMA typu 2 lub 3 w wieku od 2 do 25 lat | Chorzy leczeni RYS w części 1 ogółem N=51<br>Chorzy leczeni RYS w części 2 N=120<br>Chorzy stosujący PLC (BSC) w części 2 N=60 | Rysdyplam podawany doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny)<br><br>Placebo podawane doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny). Placebo nie zawierało substancji aktywnej | Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego (BSC).<br><br>Chorzy w obydwu grupach stosowali leczenie objawowe, które obejmowało m.in. leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (paracetamol, ibuprofen), leki przeciwskurczowe i antycholinergiczne (tropikamid, cyklopentolan), leki rozszerzające oskrzela i przeciwastmatyczne (salbutamol, fenoterol), sterydy (budezonid) oraz antybiotyki |



| Badanie            | Typ badania  | Ocena wiarygodności   | Okres obserwacji  | Populacja   | Liczebność populacji              | Interwencja                              | Leczenie wspomagające  |
|--------------------|--|---|---|---|-----------------------------------|--|--|
| <i>RAINBOWFISH</i> | Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, faza 2 | Skala NICE: 5/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno; nie opisano jasno wyników badania, wyników nie przedstawiono w podziale na podgrupy chorych)<br>Klasyfikacja AOTMiT: IID | <ul style="list-style-type: none"> <li>2-letni okres leczenia;</li> <li>możliwość wzięcia udziału w otwartej fazie badania trwającej co najmniej 3 lata;</li> <li>łącznie czas trwania badania nie przekroczy 5 lat.</li> </ul> | Dzieci w wieku od 1 dnia do 6 tygodnia życia z potwierdzoną diagnozą autosomalnego recesywnego SMA 5q, u których nie odnotowano przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA | Chorzy leczeni RYS ogółem: N=12** | Rysdyplam podawany doustnie raz dziennie | Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe stosowane przez chorego w okresie od urodzenia do ostatniej wizyty kontrolnej, o ile nie określono inaczej |

\*szczegółowy opis leczenia wspomagającego zamieszczono w Rozdziale 12.6.1

\*\*rekrutacja do badania zostanie zakończona, gdy do badania zostanie włączonych co najmniej 25 chorych, w tym 5 chorych, dla których możliwe jest przeprowadzenie pierwotnej analizy skuteczności

### **3.6.3. Punkty końcowe**

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA1**

| Punkt końcowy   |  | Badanie         | Definicja   | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|---|--|-----------------|---|--|--|
| <b>Skuteczność</b>  |  |                 |   |  |  |
| OS (ang. <i>overall survival</i> ) – całkowite przeżycie                        |  | <i>FIREFISH</i> | Przeżycie definiowane jako brak wystąpienia zgonu.  | Im wyższy odsetek chorych, którzy przeżyli tym wyższa skuteczność leczenia.  | W grupie niemowląt chorych na SMA1 z naturalnym przebiegiem choroby śmiertelność wynosi ok. 30% do 2 r.ż., przy czym u ok. 50% pozostałych chorych konieczne jest zastosowanie trwałej wentylacji [Finkel 2014].<br>W badaniu <i>Finkel 2014</i> obejmującym niemowlęta z naturalnym przebiegiem SMA1 mediana wieku do momentu zgonu lub konieczności zastosowania nieinwazyjnej wentylacji przez $\geq 16$ h/dobę przez $\geq 2$ tyg. wyniosła 13,5 mies. (IQR: 8,1; 22,0) [Finkel 2014].<br>Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać analizowane punkty końcowe za istotne klinicznie. |
| VFS (ang. <i>ventilation-free survival</i> ) – przeżycie bez trwałej wentylacji |  | <i>FIREFISH</i> | Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji (tj. bez tracheostomii lub BiPAP $\geq 16$ godzin dziennie przez $>3$ tygodnie lub ciągłej intubacji przez $>3$ tygodnie, przy braku lub po ustąpieniu ostrego, odwracalnego zdarzenia).                 | Im wyższy odsetek chorych, którzy żyją bez konieczności zastosowania trwałej wentylacji, tym wyższa skuteczność leczenia.                  |  |
| BSID-III (siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek.)                          |  | <i>FIREFISH</i> | Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>FIREFISH</i> .<br>Zgodnie z punktem 22 z podskali BSID-III oceniającej motorykę dużą punkt końcowy definiowano jako siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek. W ośrodkach nagrywano film wideo, który następnie przesyłano do niezależnej oceny przez 2 badaczy. | Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 5 sek., tym wyższa skuteczność leczenia. | Dzieci chore na SMA1 nigdy nie osiągają umiejętności samodzielnego siedzenia [Munsat 1992].<br>Uwzględniając powyższe, uzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia ocenionej w skali BSID-III należy uznać za istotną klinicznie.   |
| HINE-2  | Osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju | <i>FIREFISH</i> | Niemowlęta klasyfikowano jako odpowiadające na leczenie, jeżeli w odniesieniu do większej liczby kamieni milowych rozwoju motorycznego odnotowano poprawę niż pogorszenie.  | Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.   | W badaniu <i>De Sanctis 2016</i> obejmującym ocenę „niesiedzących” dzieci z naturalnym przebiegiem SMA1  |



| Punkt końcowy |  | Badanie | Definicja   | Kierunek zmian  | Istotność kliniczna  |
|---------------|--|---------|---|---|--|
|               | Możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach |         | <p>Poprawę definiowano jako <math>\geq 2</math> pkt. poprawę umiejętności kopania (lub osiągnięcie maksymalnego wyniku) lub <math>\geq 1</math> pkt poprawę w następujących obszarach: kontrola głowy, siedzenie, obroty, stanie, chodzenie.</p> <p>Pogorszenie definiowano jako <math>\geq 2</math> pkt. pogorszenie umiejętności kopania (lub osiągnięcie maksymalnego wyniku) lub <math>\geq 1</math> pkt pogorszenie w następujących obszarach: kontrola głowy, siedzenie, obroty, stanie, chodzenie.</p> |   | <p>według HINE-2 w obszarach siedzenie, obrót, stanie i chodzenie u żadnego z chorych nie odnotowano wyniku wyższego niż 0 pkt. Natomiast w obszarach: kontrola głowy, świadomy chwyt i możliwość kopania u chorych odnotowano maksymalnie 1 pkt. [De Sanctis 2016].</p> <p>Minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID, ang. <i>minimal clinical important difference</i>) w grupie chorych na SMA1 określono na poziomie 0,4-0,7 pkt. [Stull 2019].</p> |
|               | Kontrola głowy                                 |         | <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak – 0 pkt.;</li> <li>• kopie poziomo, ale nogi nie unoszą się na podłoże – 1 pkt.;</li> <li>• kopie pionowo w górę – 2 pkt.;</li> <li>• dotyka dłońmi nóg – 3 pkt.;</li> <li>• dotyka dłońmi stóp – 4 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul>  | <p>Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p> |  |
|               | Siedzenie                                      |         | <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieosiągalne – 0 pkt.;</li> <li>• siedzi z podparciem na biodrach – 1 pkt.;</li> <li>• siedzi z podparciem – 2 pkt.;</li> <li>• siedzi stabilnie – 3 pkt.;</li> </ul>   |   |  |

| Punkt końcowy |           | Badanie  | Definicja  | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|---------------|-----------|----------|--|--|--|
|               | Obroty    |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• obraca się w siadzie – 4 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul> <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obroty nie występują – 0 pkt.;</li> <li>• obraca się na bok – 1 pkt.;</li> <li>• obrót z brzucha na plecy – 2 pkt.;</li> <li>• obrót z pleców na brzuch – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul>  |  |  |
|               | Stanie    |          | <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie utrzymuje ciężaru ciała – 0 pkt.;</li> <li>• utrzymuje ciężar ciała – 1 pkt.;</li> <li>• stoi z podparciem – 2 pkt.;</li> <li>• stoi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul>  |  |  |
|               | Chodzenie |          | <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• buja się/podbija na nogach – 1 pkt.;</li> <li>• chodzi z podporem – 2 pkt.;</li> <li>• chodzi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul>   |  |  |
| CHOP-INTEND   |           | FIREFISH | <p>Skala CHOP-INTEND składa się z 16 podpunktów, za które w sumie można zdobyć 64 punkty – minimalna ocena dla każdego podpunktu to 0, maksymalna 4. Wśród poszczególnych obszarów skali wyróżnia się: ruch spontaniczne kończyn górnych, ruchy spontaniczne kończyn dolnych, chwyt dłoniowy, odwiedzenie bioder, obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną, obracanie – inicjowane przez obręcz barkową, głowa w linii środkowej przy stymulacji wzrokowej, zgięcie ramienia i łokcia, zgięcie ramienia ze zgięciem łokcia i</p> | <p>Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia</p> | <p>CHOP-INTEND jest skalą zwalidowaną w grupie chorych na SMA1. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC ang. <i>intraclass correlation coefficient</i>) dla poziomu wiarygodności oceny przez jednego badacza (ang. <i>intra-rater reliability</i>) wyniósł 0,96, a dla wiarygodności między oceniającymi (ang. <i>inter-rater reliability</i>) 0,98 [Glanzman 2010].</p> |

| Punkt końcowy  | Badanie         | Definicja  | Kierunek zmian                                     | Istotność kliniczna   |
|----------------|-----------------|--|--|---|
|                |                 | <p>odwiedzeniem horyzontalnym, wyprost kolana, zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy, kontrola głowy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi, zgięcie boczne [Gierlak-Wójcicka 2018, Glanzman 2010].</p> <p>W badaniu oceniano poprawę o <math>\geq 4</math> pkt. oraz osiągnięcie wyniku <math>\geq 40</math> pkt.</p> |  | <p>W badaniu <i>Finkel 2014</i> obejmującym niemowlęta z naturalnym przebiegiem SMA1 odnotowano średnie pogorszenie się objawów o 1,27 pkt/rok (95%CI: 0,21; 2,33) według skali CHOP-INTEND (<math>p=0,02</math>) [Finkel 2014].</p> <p>W badaniach obejmujących chorych na SMA1 z naturalnym przebiegiem choroby jedynie u 7-9% chorych odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND <math>&gt;40</math> pkt. W związku z tym wynik <math>\geq 40</math> pkt. można przypisać skutecznej terapii, ponieważ jest on niezwykle rzadko obserwowany u chorych nieleczonych [Mercuri 2020].</p> <p>MCID w grupie chorych na SMA1 określono na poziomie 3,4-4,0 pkt. [Stull 2019].</p> |
| Przełykanie    | <i>FIREFISH</i> | Przełykanie definiowano jako zachowanie zdolności przełykania.   |  | <p>W badaniu <i>Finkel 2014</i> obejmującym niemowlęta z naturalnym przebiegiem SMA1 mediana wieku do momentu konieczności zastosowania wsparcia żywieniowego (sondy nosowo-żołądkowej lub gastrostomii) wyniosła 8 mies. (IQR: 6; 13) [Finkel 2014].</p> <p>Uwzględniając powyższe, zachowanie zdolności przełykania oraz możliwości karmienia doustnego należy uznać za istotne klinicznie punkty końcowe.</p>  |
| Karmienie      | <i>FIREFISH</i> | W badaniu oceniano zdolność do karmienia doustnie oraz karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia.  | Im wyższy odsetek, tym wyższa skuteczność leczenia |   |
| Hospitalizacje | <i>FIREFISH</i> | W badaniu oceniano liczbę nocy spędzonych w szpitalu oraz liczbę hospitalizacji/pacjentorok.   | Im niższa liczba hospitalizacji, tym               | W populacji dzieci z naturalnym przebiegiem SMA1 częstość   |

| Punkt końcowy                | Badanie         | Definicja   | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna   |
|------------------------------|-----------------|---|--|---|
|                              |                 |   | wyższa skuteczność leczenia  | hospitalizacji wynosi 4,2-7,6/rok [Chatwin 2011, Tan2019]<br>Każdą redukcję liczby hospitalizacji należy traktować jako istotny klinicznie punkt końcowy. |
| <b>Profil bezpieczeństwa</b> |                 |   |  |   |
| Bezpieczeństwo               | <i>FIREFISH</i> | <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> <li>definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna</li> </ul> | <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> | <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>                                 |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--|----------------|---------------------|
|               |         | <p>obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> |                |                     |

**Tabela 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA2 i 3**

| Punkt końcowy      | Badanie         | Definicja | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|--------------------|-----------------|-----------|--|--|
| <b>Skuteczność</b> |                 |           |  |  |
| MFM32              | Zmiana względem | SUNFISH   | Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w okresie 12 mies. | Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia. |
|                    |                 |           |  | Skala została zwalidowana w grupie chorych na choroby      |

| Punkt końcowy |                          | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna   |
|---------------|--------------------------|---------|--|--|---|
|               | wartości początkowej     |         |  |  | nerwowo-mięśniowe, w tym SMA.<br>Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC ang. <i>intraclass correlation coefficient</i> ) dla poziomu wiarygodności oceny przez jednego badacza (ang. <i>intra-rater reliability</i> ) oraz wiarygodności między oceniaczami (ang. <i>inter-rater reliability</i> ) był wysoki (0,96-0,99) w odniesieniu do łącznej sumy wyników.<br>Spójność wewnętrzna skali jest wysoka (współczynnik alfa Cronbach'a wynosi 0,99) [Berard 2005].<br>Minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID, ang. <i>minimal clinical important difference</i> ) w grupie chorych z wrodzoną dystrofią mięśniową określono na poziomie 2,5 pkt. [Le Goff 2020]. |
|               | Stabilizacja lub poprawa |         | <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli dużą poprawę (<math>\geq 3</math> pkt.) lub stabilizację albo jakąkolwiek poprawę (<math>\geq 0</math> pkt.) według skali MFM32.</p> <p>Skala składa się z 32 zadań, z których każde jest oceniane od 0 do 3 pkt., gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – oznacza brak wykonanej czynności;</li> <li>• 1 – inicjowanie czynności;</li> <li>• 2 – wykonywanie ruchu w pełnym lub niepełnym zakresie z kompensacją;</li> <li>• 3 – prawidłowe zaprezentowanie ocenianego polecenia.</li> </ul> <p>Uzyskany wynik jest procentową wartością maksymalnej oceny [Włodarczyk 2019, Berard 2005].</p> |  |   |
| RULM          |                          | SUNFISH | <p>Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej.</p> <p>Skala RULM służy do oceny funkcji motoryki małej w grupie pacjentów SMA typu 2 i 3. Ocenie podlega 20 czynności, aktywności oceniane są od 0 do 2, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – oznacza brak wykonanej czynności;</li> <li>• 1 – wykonanie z kompensacją;</li> <li>• 2 – prawidłowe wykonanie zadania.</li> </ul>   | Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia. | Skala RULM została zwalidowana w grupie chorych na chorobę SMA [Mazzone 2016].<br>Współczynnik ICC dla poziomu wiarygodności oceny przez jednego badacza (ang. <i>intra-rater</i>   |

| Punkt końcowy       | Badanie               | Definicja   | Kierunek zmian  | Istotność kliniczna  |
|---------------------|-----------------------|---|---|--|
|                     |                       | <p>Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania to 40 pkt. [Włodarczyk 2019].</p>   |   | <p>reliability) wyniósł 0,95 [Glanzman 2018].<br/>Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby wskazują, że w czasie 12 miesięcy średnia zmiana wyniku w skali RULM u chorych na SMA 2/3 wynosi -0,4 punktu [EMA 2021]<br/>Chorzy i ich opiekunowie zgłaszali, że już niewielkie poprawy i stabilizacja wyniku w skali RULM mają istotny wpływ na ich codzienne funkcjonowanie [McGraw 2017]</p>                                     |
| <p><b>HFMSE</b></p> | <p><i>SUNFISH</i></p> | <p>Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej.<br/>Skala HFMSE zbudowana jest z 20 zadań, oceniających poszczególne funkcje motoryki dużej w zakresie od 0 do 2, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – określa brak wykonania czynności;</li> <li>• 1 – wykonanie zadania z kompensacją;</li> <li>• 2 – prawidłowe wykonanie zadania [Włodarczyk 2019].</li> </ul> | <p>Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.</p> | <p>Skala HFMSE została zwalidowana w populacji chorych na SMA typu 2 i 3 [Ganzman 2011].<br/>Poprawa wyniku w skali HFMSE o &gt;2 pkt. jest mało prawdopodobna u nieleczonych chorych na SMA2 lub SMA3 [Mercuri 2016].<br/>Chorzy na SMA oraz ich opiekunowie za klinicznie istotną uznają zmianę o 1 pkt. [McGraw 2017].<br/>75% opiekunów osób chorych na SMA wyraziłoby zgodę na udział w badaniu klinicznym, jeżeli leczenie</p> |

| Punkt końcowy                | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian  | Istotność kliniczna  |
|------------------------------|---------|--|---|--|
|                              |         |  |   | umożliwiłoby choremu wykonanie jednego zadania ze skali HFMSE [Pera 2017].   |
| SMAIS                        | SUNFISH | <p>Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej.</p> <p>Skala SMAIS służy do oceny pomocy potrzebnej choremu na SMA w wykonaniu codziennych czynności. Skala składa się z 22 czynności ocenianych w skali od 0 do 2, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – oznacza całkowity brak wykonania czynności bez pomocy innej osoby;</li> <li>• 1 – wykonanie aktywności z pomocą;</li> <li>• 2 – samodzielne wykonanie czynności [Staunton 2019].</li> </ul>  | Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.  | <p>Skala została zwalidowana w populacji chorych na SMA. Spójność wewnętrzna skali jest wysoka (współczynnik alfa Cronbach'a wynosi 0,96) [Staunton 2019].</p> <p>Nie zidentyfikowano informacji o wielkości MCID, jednak ze względu na zakres umiejętności chorego ocenianych w analizowanej skali należy uznać, że jest to punkt końcowy istotny klinicznie.</p> |
| <b>Profil bezpieczeństwa</b> |         |  |   |  |
| Bezpieczeństwo               | SUNFISH | <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> </ul> | <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu</p> | <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>  |



| Punkt końcowy | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian  | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--|---|---------------------|
|               |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia</li> </ul> | <p> płytek krwi/ANC<sup>12</sup>, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> |                     |

<sup>12</sup> bezwzględna liczba neutrofilii

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--|----------------|---------------------|
|               |         | hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> |                |                     |

**Tabela 6.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA typu 1-3 wcześniej leczonych**

| Punkt końcowy                | Badanie   | Definicja   | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna   |
|------------------------------|-----------|---|--|---|
| <b>Profil bezpieczeństwa</b> |           |   |  |   |
| Bezpieczeństwo               | JEWELFISH | <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> </ul> | <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> | <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p> |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--|----------------|---------------------|
|               |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> |                |                     |

**Tabela 7.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA w postaci bezobjawowej**

| Punkt końcowy      |                | Badanie     | Definicja  | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|--------------------|----------------|-------------|--|--|--|
| <b>Skuteczność</b> |                |             |  |  |  |
| HINE-2             | Kontrola głowy | RAINBOWFISH | Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> <li>niemożność utrzymania głowy prosto – 0 pkt.; <ul style="list-style-type: none"> <li>niewpewnie – 1 pkt.;</li> </ul> </li> <li>utrzymywanie głowy pionowo przez cały czas – 2 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul>           | Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia. | Ocena w skali HINE-2 uwzględnia różne etapy prowadzące do osiągnięcia kamieni milowych rozwoju, dlatego też jest skalą precyzyjną [Gierlak-Wójcicka 2018].<br><br>W badaniu <i>RAINBOWFISH</i> większość niemowląt leczonych RYS przez ≥12 miesięcy osiągnęło kamienie milowe zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci zgodnie z wartościami referencyjnymi WHO [ <i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2021_prez)].<br><br>Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż ocena w skali HINE-2 w populacji chorych z przedobjawowym SMA jest punktem końcowym istotnym klinicznie. |
|                    | Siedzenie      |             | Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> <li>nieosiągalne – 0 pkt.;</li> <li>siedzi z podparciem na biodrach – 1 pkt.;</li> <li>siedzi z podparciem – 2 pkt.;</li> <li>siedzi stabilnie – 3 pkt.;</li> <li>obraca się w siadzie – 4 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul> |  |  |
|                    | Obroty         |             | Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> <li>obroty nie występują – 0 pkt.;</li> <li>obraca się na bok – 1 pkt.;</li> <li>obrót z brzucha na plecy – 2 pkt.;</li> <li>obrót z pleców na brzuch – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul>                                  |  |  |
|                    | Raczkowanie    |             | Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> <li>unoszenie głowy nie występuje – 0 pkt.;</li> <li>podpiera się na łokciach (w 3 mies.) – 1 pkt.;</li> </ul>  |  |  |

| Punkt końcowy |           | Badanie            | Definicja  | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna   |
|---------------|-----------|--------------------|--|--|---|
|               |           |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• podpira się na wyprostowanych ramionach (w 4 mies.) – 2 pkt.;</li> <li>• czworakuje z podporem na brzuchu (pełzanie) (w 8 mies.) – 3 pkt.;</li> <li>• czworakuje na dłoniach i kolanach (w 10 mies.) – 4 pkt.</li> </ul> <p>[Gierlak-Wójcicka 2018].</p>  |  |   |
|               | Stanie    |                    | <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie utrzymuje ciężaru ciała – 0 pkt.;</li> <li>• utrzymuje ciężar ciała – 1 pkt.;</li> <li>• stoi z podparciem – 2 pkt.;</li> <li>• stoi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul>   |  |   |
|               | Chodzenie |                    | <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• buja się/podbija na nogach – 1 pkt.;</li> <li>• chodzi z podporem – 2 pkt.;</li> <li>• chodzi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul>  |  |   |
| CHOP-INTEND   |           | <i>RAINBOWFISH</i> | <p>Skala CHOP-INTEND składa się z 16 podpunktów, za które w sumie można zdobyć 64 punkty – minimalna ocena dla każdego podpunktu to 0, maksymalna 4. Wśród poszczególnych obszarów skali wyróżnia się: ruch spontaniczne kończyn górnych, ruchy spontaniczne kończyn dolnych, chwyt dłoniowy, odwiedzenie bioder, obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną, obracanie – inicjowane przez obręcz barkową, głowa w linii środkowej przy stymulacji wzrokowej, zgięcie ramienia i łokcia, zgięcie ramienia ze zgięciem łokcia i odwiedzeniem horyzontalnym, wyprost kolana, zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy, kontrola głowy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi, zgięcie</p> | <p>Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia</p> | <p>Wykazano, że wyniki w skali CHOP-INTEND są znacznie niższe w przypadku niemowląt z genetycznie potwierdzonym SMA w porównaniu z niemowlętami w podobnym wieku, których rozwój przebiega zgodnie z normami przyjętymi w danych okresach życia [Krosschell 2019].</p> <p>Skala ta jest skalą dokładną i rzetelną pozwalającą na analizę rozwoju dzieci z SMA typu 1 oraz niemowląt z problemami nerwowo-mięśniowymi [Gierlak-Wójcicka 2018].</p> |

| Punkt końcowy                | Badanie     | Definicja   | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|------------------------------|-------------|---|--|--|
|                              |             | boczne [Gierlak-Wójcicka 2018, Glanzman 2010].<br>W badaniu oceniano osiągnięcie wyniku $\geq 60$ pkt, $\leq 64$ pkt., równego 63 pkt. oraz 58 pkt.   |  | Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż ocena w skali CHOP-INTEND w populacji chorych z przedobjawowym SMA jest punktem końcowym istotnym klinicznie. |
| <b>Profil bezpieczeństwa</b> |             |   |  |  |
| Bezpieczeństwo               | RAINBOWFISH | <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> <li>definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna</li> </ul> | <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> | <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>                                |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja  | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--|----------------|---------------------|
|               |         | <p>obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> |                |                     |

### 3.6.4. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL Evrysdi®;
- FDA 2021 [FDA 2021];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO 2021];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2021].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 6 publikacji opisujących badania kliniczne, z czego żadne badanie nie zostało zakończone. Wśród zidentyfikowanych rekordów 3 dotyczą badań w toku, które aktualnie nie rekrutują uczestników, 2 badania będące w fazie rekrutacji oraz 1 rekord dotyczący programu rozszerzonego dostępu do ryśdyplamu mającego status zatwierdzonego dla celów marketingowych. Rekordy badań klinicznych *FIREFISH*, *SUNFISH*, *JEWELFISH* oraz *RAINBOWFISH* wykorzystano w celu uzupełnienia danych niezbędnych do przedstawienia w ramach krytycznej oceny badań włączonych.

Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

## 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Evrysdi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.13);
- nie dokonywano obliczeń własnych dla porównań pośrednich RYS względem komparatorów (dane wejściowe oraz wyniki porównań uzyskano z materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę);



- nie dokonywano obliczeń własnych w sytuacji, kiedy publikacja zawierała obliczenia wykonane przez jej autorów;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- nie ekstrahowano wyników w podgrupach jeśli nie było to uzasadnione klinicznie;
- odstąpiono od ekstrakcji wyników dla parametrów ciągłych dotyczących oceny bezpieczeństwa;
- nie ekstrahowano wyników badań przedstawionych w rejestrach badań klinicznych (dane z rejestrów wykorzystano do uzupełnienia brakujących danych w trakcie opracowywania krytycznej oceny każdego z badań włączonych);
- nie odczytywano z wykresów danych z badania *SUNFISH* dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące, co wynikało głównie z różnic w sposobie przedstawiania wyników w innych źródłach wyników tego badania dla okresu wynoszącego 12 miesięcy. W celu zaprezentowania danych dla dłuższego okresu obserwacji dane przedstawiono zgodnie z ich prezentacją przez autorów publikacji, tj. w postaci wykresów, na podstawie których możliwe było dodatkowo omówienie zmian wielkości uzyskiwanych efektów zdrowotnych w pełnym okresie obserwacji.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.12.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, losowym przydziałem chorych do grup, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *SUNFISH*, [REDACTED] ryzyko błędu związanego z wykluczeniem, selekcją oraz z raportowaniem określono jako niskie.

---

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z utajeniem kodu randomizacji oraz z błędów innego rodzaju w przypadku badania *SUNFISH* oceniono jako niskie, w przeciwności do [REDACTED]

Należy jednak podkreślić, że wyniki badania *SUNFISH* nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym wykorzystano dane pochodzące z posterów i protokołu do badania.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 8.**

**Ocena ryzyka błędów systematycznych badań *SUNFISH*, [redacted] zaleceń Cochrane**

| Domena   | Badanie   | Ocena ryzyka błędów  | [redacted] | Ocena ryzyka błędów | [redacted] | Ocena ryzyka błędów |
|--|---|----------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|
|  | <i>SUNFISH</i>  |                      | [redacted] |                     | [redacted] |                     |
| <b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b> |   |                      |            |                     |            |                     |
| Losowy przydział do grup<br>(ang. <i>random sequence generation</i> )        | Podano informację, że chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do trzech grup (stosujących odpowiednio rysdyplam lub placebo). Chorych stratyfikowano względem wieku chorych (od 2 do 5, 6 do 11, 12 do 17, 18 do 25 lat w momencie randomizacji). | Niskie ryzyko błędów | [redacted] | [redacted]          | [redacted] | [redacted]          |
| Utajnienie kodu randomizacji<br>(ang. <i>allocation concealment</i> )        | Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych / internetowych (IXRS). Wygenerowano osobne listy randomizacyjne dla 1 i 2 części badania   | Niskie ryzyko błędów | [redacted] | [redacted]          | [redacted] | [redacted]          |

| Domena  | Badanie  | Ocena ryzyka błędu  | ██████████ | Ocena ryzyka błędu | ██████████ | Ocena ryzyka błędu |
|---|--|---------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|
|   | SUNFISH  |                     | ██████████ |                    | ██████████ |                    |
| <b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>  |  |                     |            |                    |            |                    |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Badanie podwójnie zaślepione. Placebo podawano w postaci odpowiadającej kolorowi substancji czynnej i substancjom pomocniczym (z wyjątkiem kwasu askorbinowego i wersenianu disodowego) RYS. Wszystkie osoby mające bezpośredni kontakt z chorym w ośrodku pozostawali zaślepieni (z wyjątkiem farmaceuty, który nie był zaślepiony) | Niskie ryzyko błędu |            |                    |            |                    |



| Domena   | Badanie  | Ocena ryzyka błędu  | [REDACTED] | Ocena ryzyka błędu | [REDACTED] | Ocena ryzyka błędu |
|--|--|---------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|
|  | SUNFISH  |                     | [REDACTED] |                    | [REDACTED] |                    |
| <b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>  |  |                     |            |                    |            |                    |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Utrata chorych została przedstawiona w badaniu, Wyniki przedstawiono dla populacji ITT       | Niskie ryzyko błędu | [REDACTED] | [REDACTED]         | [REDACTED] | [REDACTED]         |
| <b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>   |  |                     |            |                    |            |                    |
| Wybiórcze raportowanie   | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników | Niskie ryzyko błędu | [REDACTED] | [REDACTED]         | [REDACTED] | [REDACTED]         |

| Domena  | Badanie | Ocena ryzyka błędu  | [REDACTED] | Ocena ryzyka błędu | [REDACTED] | Ocena ryzyka błędu |
|---|---------|---------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|
|   | SUNFISH |                     | [REDACTED] |                    | [REDACTED] |                    |
| Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i> ) |         |                     |            |                    |            |                    |
| Inne źródła błędów                            | Brak    | Niskie ryzyko błędu | [REDACTED] | —                  | [REDACTED] | —                  |

### 3.9. Analiza homogeniczności badań

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie bezpośredniej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania rysdyplamu względem NUS oraz względem BSC w populacji chorych na SMA typu 1 oraz dla porównania rysdyplamu względem NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3.

W związku z powyższym, w celu oceny zasadności przeprowadzenia porównań pośrednich, przeprowadzono ocenę homogeniczności:

- badania *FIREFISH* [REDACTED]
- badania *SUNFISH* [REDACTED]

Szczegółowe zestawienia danych wykorzystanych do oceny homogeniczności badań przedstawiono w rozdziale 12.6.

#### 3.9.1. SMA typu 1

Do analizy porównawczej rysdyplamu względem nusinersenu, jak również względem BSC włączono badanie *FIREFISH* [REDACTED]

Badanie *FIREFISH* jest badaniem jednoramiennym, podczas gdy [REDACTED]  
[REDACTED] Mimo różnic w metodyce należy podkreślić, iż obydwa badania cechują się wysoką jakością – badanie *FIREFISH* uzyskało 7 na 8 punktów w skali NICE, natomiast [REDACTED]  
[REDACTED]

Do obydwu badań włączano chorych w tym samym wieku (w tym również w tym samym wieku ciążowym), z potwierdzeniem choroby testem genetycznym, u których potwierdzono obecność 2 kopii genu SMN2. W badaniu *FIREFISH* kryteria włączenia jednoznacznie wskazywały, iż włączani mają być chorzy, u których stwierdzono obecność objawów klinicznych SMA typu 1, podczas gdy [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED] Co istotne, do badania *FIREFISH* nie włączano chorych wymagających wentylacji mechanicznej lub tracheostomii, podczas gdy [REDACTED]  
[REDACTED]



Mediany okresów obserwacji w grupach leczonych odpowiednio rysdyplamem i nusinersenem [REDACTED] W badaniu *FIREFISH* dodatkowo przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy oraz wyniki długookresowe dla rysdyplamu dla 24 miesięcy.

Uwzględniając zarówno podobieństwa, jak i zagadnienia, pod względem których zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami, homogeniczność oceniono na relatywnie wysoką. Nie zidentyfikowano źródeł heterogeniczności stanowiących przeciwwskazania do przeprowadzenia porównań pośrednich a te, które zaobserwowano są dodatkowo możliwe do zniwelowania w procesie dopasowywania populacji w trakcie wykonywania analizy MAIC.

### 3.9.2. SMA typu 2/3

Na potrzeby wykonania analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3 dokonano oceny homogeniczności badań *SUNFISH* [REDACTED]

Obydwa badania są wysokiej jakości badaniami randomizowanymi z grupami kontrolnymi, które uzyskały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. W badaniu *SUNFISH* chorych przydzielono do grupy poddanej terapii rysdyplamem oraz do grupy placebo, przy czym należy podkreślić, iż wszyscy chorzy w trakcie trwania badania przyjmowali leczenie objawowe w postaci m.in. leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych (paracetamol, ibuprofen), leków przeciwnadciężniczych i antycholinergicznym (tropikamid, cyklopentolan), leków rozszerzających oskrzela i przeciwastmatycznych (salbutamol, fenoterol), sterydów (budezonid) oraz antybiotyków (amoksycyliny). Chorzy korzystali również z fizjoterapii, terapii zajęciowej lub innych form terapii ruchowej. [REDACTED]

Do obydwu badań włączano chorych z rozpoznaniem SMA 5q, umiejętnością samodzielnego siedzenia a jednocześnie brakiem umiejętności samodzielnego chodzenia. Badania różniły się natomiast pod względem wieku kwalifikowanych chorych. Do badania *SUNFISH* włączano

bowiem chorych w wieku od 2 do 25 lat , podczas gdy [REDACTED]

[REDACTED] Różnice w kryteriach kwalifikacji dotyczyły także wartości początkowej dla wyniku w skali HFSME, która w badaniu *SUNFISH* nie była ograniczana a [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu *SUNFISH* nie zastosowano takich kryteriów. Badania różniły się pomiędzy sobą również okresem obserwacji, gdyż w badaniu *SUNFISH* wynosił on 12 miesięcy, [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe dane należy wnioskować, że nie ma podstaw do odstępiania od wykonania porównań pośrednich, gdyż badania cechują się względnie wysoką homogenicznością. Wydaje się, że zaobserwowane rozbieżności w większości są możliwe do zniwelowania w procesie dostosowywania populacji z badania *SUNFISH* do tej [REDACTED] [REDACTED] który będzie miał miejsce na etapie prac nad analizą MAIC.

### 3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W ramach raportu zaimplementowano porównanie pośrednie dla RYS względem NUS oraz RYS względem BSC w populacji chorych na SMA typu 1 oraz dla RYS względem NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3 otrzymane od Wnioskodawcy, czyli porównanie po korekcji o różnice w charakterystyce populacji – MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

Należy podkreślić, że analiza MAIC w hierarchii porównań pośrednich znajduje się na wyższej pozycji niż inne metody porównań pośrednich, jak np. NMA, porównanie pośrednie metodą Buchera czy proste zestawienie danych [Diels 2020] i tym samym, ze względu na dopasowanie

populacji z badań, jej wyniki cechują się w porównaniu z pozostałymi metodami znacznie wyższą wiarygodnością.

[Redacted text block]

Populacje chorych zakwalifikowanych do badań dla rysdyplamu tj. *FIREFISH* i *SUNFISH* [Redacted] Analizy zostały wykonane zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE DSU 2015* dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.

Dostosowanie wykonano [Redacted] dla SMA typu 1 i SMA typu 2/3.

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki badania zawierającego porównanie bezpośrednie w sytuacjach określonych w zasadach ekstrakcji dokonano obliczeń własnych zgodnie z informacjami opisanymi poniżej.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)<sup>13</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie

---

<sup>13</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

| Parametr       | Kiedy liczony   | Interpretacja   |
|----------------|---|---|
| OR             | Dla wyników o charakterze dychotomicznym  | Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej  |
| RR             | Dla wyników o charakterze dychotomicznym  | Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej  |
| HR             | Nie obliczany, podany w badaniu   | Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji   |
| <i>Peto</i> OR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej | Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt                       |
| RD             | Dla wyników o charakterze dychotomicznym  | Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej  |
| NNT            | Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie   | Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego |

| Parametr | Kiedy liczony   | Interpretacja  |
|----------|---|--|
| NNH      | Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie | Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |
| MD       | Dla wyników o charakterze ciągłym                     | Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach   |

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w

grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.



## 4. SMA typu 1

W poniższych rozdziałach przedstawiono kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1.

Dokonano omówienia wyników uzyskanych w badaniu *FIREFISH* dla analizowanej interwencji a następnie zaprezentowano wyniki porównań pośrednich dla:

- 1) rysdyplamu względem nusinersenu;
- 2) rysdyplamu względem BSC.

Porównania pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem badań *FIREFISH* (badanie jednoramienne dla RYS) [REDACTED]

Dla dychotomicznych punktów końcowych, dla których przeprowadzono porównania pośrednie, analizy przeprowadzono dla:

[REDACTED]

[REDACTED]

- 1) okresu obserwacji, dla którego dostępne są wyniki badania *FIREFISH*, tj. 12 m-cy.

Omówienie wyników badania *FIREFISH* przedstawiono zgodnie z ich prezentacją w zidentyfikowanych publikacjach, tj. dla okresu obserwacji wynoszącego 12 m-cy, natomiast wyniki porównań pośrednich przedstawiono [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przedstawiono również wyniki badania *FIREFISH* uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Ze względu na brak odpowiednich wyników w tak długim okresie

obserwacji z badań dla NUS nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla 24 miesięcy. [REDACTED]

Wyniki szczegółowo przedstawiono w poniższych rozdziałach.

## 4.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu na podstawie badania *FIREFISH*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w leczeniu chorych na SMA typu 1 została przeprowadzona na podstawie wyników badania *FIREFISH*.

Wykorzystano następujące źródła danych dla 12 miesięcy:

- *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster* – doniesienie konferencyjne zawierające łączne wyniki uzyskane od chorych z części 1 badania *FIREFISH* (kohorta B – dawka zgodna z zarejestrowaną) oraz z części 2 tego badania, dla daty odcięcia 14.11.2019 roku<sup>14</sup>;
- *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)* – publikacja pełnotekstowa zawierająca wyniki wyłącznie części 2 badania, dla daty odcięcia 14.11.2019 roku;
- *FIREFISH Part 2 (Servais 2020)* – doniesienie konferencyjne zawierające wyniki wyłącznie części 2 badania, dla daty odcięcia 14.11.2019 roku (dane uzupełniające dla publikacji Darras 2021).

Z publikacji Baranello 2021, w której przedstawiono wyniki wyłącznie części pierwszej badania z podziałem na kohortę A (niska dawka RYS) oraz kohortę B (wysoka dawka RYS – wybrana jako dawka odpowiednia do części 2 badania oraz zgodna z zarejestrowaną), ekstrahowano wyłącznie wyniki dla kohorty B i wyłącznie dla tych punktów końcowych, których nie

<sup>14</sup> dane wykorzystane w porównaniach pośrednich

raportowano w publikacjach wskazanych powyżej, ponieważ data odcięcia dla wyników przedstawionych w publikacji Baranello 2021 była wcześniejsza niż w tych źródłach (27.02.2019 r.).

Wyniki uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące przedstawiono w oparciu o następujące źródła:

- *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster* – doniesienie konferencyjne zawierające łączne wyniki uzyskane u chorych z części 1 badania *FIREFISH* (kohorta B – dawka zgodna z zarejestrowaną) oraz z części 2 tego badania, dla daty odcięcia 12.11.2020 roku;
- *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez* – doniesienie konferencyjne zawierające wyniki wyłącznie części 2 badania, dla daty odcięcia 12.11.2020 roku.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 4.1.1. Ocena skuteczności

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1 została oceniona na podstawie badania *FIREFISH* względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie chorych (w tym przeżycie bez trwałej wentylacji);
- ocena w skali BSID-III;
- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;
- częstość hospitalizacji.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 4.1.1.1. Przeżycie chorych

Ze względu na brak wystarczającej liczby zdarzeń nie oszacowano mediany czasu do wystąpienia zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji zarówno dla danych pochodzących łącznie z obydwu części badania, jak również dla danych pochodzących wyłącznie z części 2 [*FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster*/ *FIREFISH Part 2 (Servais 2020)* oraz *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster* oraz *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez*].

Uzyskane wyniki wskazują na bardzo wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania wentylacji. W przypadku chorych na SMA typu 1 uzyskanie tak korzystnych wyników świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji. Co więcej, należy podkreślić, że wyniki jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się wysokiej skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji.

W publikacjach *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster* oraz *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez* podano informację, że odpowiednio 91% i 93% niemowląt biorących udział w badaniu żyło w 24. mies. leczenia.

U odpowiednio 84,4% oraz 82,9% niemowląt w 24. miesiącu leczenia stwierdzono przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji (dane łącznie dla części 1 i 2 oraz wyłącznie 2 części badania *FIREFISH*).

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Ocena przeżycia całkowitego i przeżycia bez trwałej wentylacji**

| Badanie (publikacja)  | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy       | RYS         |        |
|---|---|---------------------|-------------|--------|
|   |   |                     | n (%)       | N      |
| <b>Przeżycie chorych</b>  |   |                     |             |        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                              | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Przeżycie całkowite | 54 (93,1)** | 58     |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>   |   |                     | 38 (92,7)   | 41     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                              |   | VFS***              | 51 (87,9)^  | 58     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>                               | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                     | 49 (84,4)\$ | 58\$\$ |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i><br><i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i> | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                     | 35 (85,4)^# | 41     |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>                                     | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                     | 34 (82,9)   | 41     |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*1 dodatkowy przypadek zgonu odnotowano ok. 3,5 m-ca po przerwaniu terapii RYS (zatrzymanie krążenia i niedotlenienie w przebiegu zapalenia płuc u niemowlęcia płci męskiej w wieku 3 miesięcy i 3

tygodni w momencie włączenia do badania, który przerwał leczenie rysdyplamem na skutek decyzji rodziców)

\*\*\*opisany jako EFS i definiowany jako przeżycie bez trwałej wentylacji (np. tracheostomia lub BiPAP  $\geq 16$  h/dobę przez  $\geq 3$  tyg. lub ciągła intubacja przez min. 3 tyg., w przypadku braku lub po wystąpieniu nagłego, odwracalnego zdarzenia)

^spośród pozostałych 7 chorych 3 spełniało kryteria trwałej wentylacji a u 4 odnotowano zdarzenia zakończone zgonem (1 dziecko: zatrzymanie krążenia z niewydolnością oddechową u dziecka wentylowanego w nocy – BiPAP  $< 16$  h/dobę, 2 dzieci: zapalenie płuc, 1 dziecko: ostra niewydolność oddechowa – związana z przebiegiem SMA1 i obciążeniem chorobami współistniejącymi); odnotowane zdarzenia zostały uznane za niezwiązane z RYS i wynikające wtórnie z przebiegu choroby

^spośród pozostałych 6 chorych 3 spełniało kryteria trwałej wentylacji (jak opisane powyżej) a u 3 odnotowano zdarzenia zakończone zgonem

#w publikacji podano informację, że odsetek chorych niewymagających stosowania ciągłej wentylacji wynosił 92% (oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 95% CI: od 78% do 97%), liczba chorych niewymagających stosowania nieinwazyjnego lub inwazyjnego wspomaganie oddychania wyniosła 10 (24,4%; 95% CI: 12%; 40%), przy czym w przypadku 27 (65,9%) niemowląt profilaktycznie zastosowano wentylację, a u 1 (2,4%) niemowlęcia, które wcześniej otrzymywało ciągłą wentylację, zastosowano BiPAP przez  $\geq 16$  h/dobę. Zmniejszenie kąta fazowego o co najmniej 30 stopni odnotowano u 14 (34,1%) niemowląt (95% CI: 20%; 51%).

\$liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (84%)

\$\$dane dla 6 chorych zostały ocenzone, ze względu na to, że w momencie odcięcia danych nie osiągnęli oni 30. miesiąca życia

#### 4.1.1.2. BSID-III

Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III stanowiła w badaniu *FIREFISH* pierwszorzędowy punkt końcowy. Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby u dzieci chorych na SMA typu 1 wskazują, że w przypadku braku leczenia nigdy nie osiągają samodzielności w siedzeniu bez podparcia. Jak wskazują wyniki uzyskane u chorych poddanych terapii RYS punkt końcowy zdefiniowany jako siedzenie bez podparcia przez co najmniej 5 sekund osiągnęło ok. 33% chorych w czasie 12. miesięcy a po 24 miesiącach liczba chorych, u których odnotowano uzyskanie tego efektu zdrowotnego była niemal dwukrotnie wyższa i wyniosła ok. 60%. Dane przedstawione oddzielnie dla części 2 badania są w pełni zgodne z tymi, które przedstawiono łącznie dla obydwu części badania.

Z kolei punkt końcowy zdefiniowany jako umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund osiągnęło 19% chorych w czasie 12 miesięcy i ok. 40% w czasie 24 miesięcy (wyniki łącznie dla obydwu części badania). Analogiczne rezultaty odnotowano w przypadku danych zaprezentowanych wyłącznie dla części 2 badania. W czasie 12 tygodni punkt końcowy odnotowano u ok. 17% chorych, podczas gdy po 24 tygodniach było to już ok. 44% chorych.

W publikacji *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)* podano informację, że żadne dziecko nie osiągnęło umiejętności czworakowania na brzuchu, samodzielnego stania oraz samodzielnego siedzenia. Podkreślono jednak, że wyniki zawarte w ww. publikacji omawiają

---

tylko 6 pozycji skali BSD-III, dlatego też nie odzwierciedlają najtrudniejszych osiągniętych kamieni milowych. Najtrudniejszym osiągniętym kamieniem milowym była umiejętność obrotu z boku na plecy, którą uzyskało 56,1% dzieci.

W publikacji Baranello 2021 (dotyczącej części 1 badania *FIREFISH*) wskazano ponadto, że mediana zmiany wyniku w skali BSID-III (podskala oceny motoryki dużej) w kohorcie B po 12 miesiącach względem wartości początkowej wyniosła 6,5 (zakres: -3,0; 11,0) punktów. Co istotne, autorzy badania wskazują, iż stopniowy wzrost tej wartości już od pierwszej wizyty kontrolnej po rozpoczęciu leczenia, która miała miejsce po 4 miesiącach do 12 miesiąca leczenia.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 11.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                           | RYS          |                 |
|--|--|---|--------------|-----------------|
|  |  |   | n (%)        | N               |
| <b>BSID-III</b>                                  |  |   |              |                 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Siedzenie bez podparcia przez ≥5 sek.** | 19 (32,8)*** | 58              |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |   | 35 (60,3)    | 58 <sup>^</sup> |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |   | 12 (29,3)    | 41              |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |   | 25 (61,0)    | 41              |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 12<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Siedzenie bez podparcia przez ≥30 sek.  | 11 (19,0)    | 58 <sup>^</sup> |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |   | 23 (39,7)    | 58 <sup>^</sup> |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |   | 7 (17,1)     | 41              |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |   | 18 (43,9)    | 41              |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*Ocena była przeprowadzana w ośrodkach badawczych i weryfikowana centralnie na podstawie nagrania wideo przez 2 niezależnych badaczy dane dla populacji ITT

\*\*\*ujęto wyniki dla 4 dzieci, które zmarły

<sup>^</sup>dane dla populacji ITT

W publikacji Darras 2021 opisującej wyniki badania *FIREFISH* z części 2 badania przedstawiono zmianę wyniku w skali BSID-III względem wartości początkowej. Mediana wzrostu wyniku w analizowanej skali wyniosła 7, co świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Zmiana funkcji motorycznych w skali BSID-III względem wartości początkowej**

| Badanie (publikacja)  | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy  | RYS                     |    |
|---|--|--|-------------------------|----|
|   |  |  | Mediana (zakres) [pkt.] | N  |
| Zmiana względem wartość początkowej w skali BSID-III [pkt.] |  |  |                         |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                        | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zmiana względem wartość początkowej w skali BSID-III, mediana (zakres) | 7 (-1; 21)              | 38 |

#### 4.1.1.3. HINE-2

Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 odnosi się do osiągnięcia przez chorych kolejnych kamieni milowych rozwoju.

Ogółem kamienie milowe w rozwoju motorycznym osiągnęło w czasie 12 miesięcy ok. 78% chorych poddanych terapii RYS, co świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji u chorych na SMA typu 1. Dane dla 24-miesięcznego okresu obserwacji wskazują, że odpowiednio u 83% niemowląt (48 spośród 58, które ukończyły 1 i 2 część badania) oraz u 85% niemowląt (35 spośród 41, które ukończyły 2 część badania) odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie według skali HINE-2<sup>15</sup>. Wyniki te wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji oraz wyraźny wzrost liczny chorych uzyskujących kontrolę choroby ogółem w czasie. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w poszczególnych domenach oceny w ramach każdej z kategorii w skali HINE-2 w przypadku, kiedy odsetek chorych, u którego odnotowano dane osiągnięcie był niższy w czasie 24 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy, należy zwrócić uwagę na najtrudniejszy w ramach analizowanej kategorii efekt zdrowotny – najczęściej redukcja odsetka chorych w czasie 24 miesięcy względem uzyskanego w czasie 12 miesięcy świadczyła wyłącznie o osiągnięciu przez chorych trudniejszego kroku milowego a nie o pogorszeniu stanu zdrowia. Świadczy o tym również wynik w skali HINE-2 ogółem, który osiągnęło więcej chorych w czasie 24 miesięcy niż w czasie 12 miesięcy.

W trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji zdolność do kontroli głowy uzyskano ogółem u ok. 76% chorych. Co istotne, utrzymanie głowy pionowo przez cały czas odnotowano u ok.

<sup>15</sup> Niemowlęta klasyfikowano jako odpowiadające na leczenie, jeśli w przypadku przeważających kamieni milowych odnotowano poprawę. Poprawę zdefiniowano jako  $\geq 2$ -punktowy wzrost zdolności do kopnięcia (lub osiągnięcie maksymalnego wyniku) lub  $\geq 1$ -punktowy wzrost w zakresie kontroli głowy, obracania się, siedzenia, raczkowania, stania lub chodzenia. Pogorszenie zdefiniowano jako  $\geq 2$  punktowy spadek zdolności do kopnięcia (lub osiągnięcie najniższego wyniku) lub  $\geq 1$ -punktowy spadek w zakresie kontroli głowy, obracania się, siedzenia, raczkowania, stania lub chodzenia.



47% chorych. Po 24 miesiącach odsetek ten wynosił ok. 64%. Umiejętność siedzenia ogółem stwierdzono po 12 miesiącach u ok. 62% chorych. Odsetek dzieci siedzących stabilnie w czasie 12 miesięcy wynosił ok. 21% a po 24 miesiącach wzrósł do ok. 28%.

Wynik skali HINE-2 w zakresie zdolności do obracania się również wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji – kamień milowy ogółem osiągnęło po 12 miesiącach ok. 57% dzieci.

W badaniu *FIREFISH* uczestnikami były najmłodsze dzieci, co jest istotne dla prawidłowej oceny osiągania przez nie takich kamieni milowych jak stanie oraz chodzenie. Ocenę tę bezwzględnie należy odnosić do dzieci zdrowych i prawidłowo rozwijających się, które w wieku ok. 7 miesięcy również często jeszcze nie stoją oraz najczęściej jeszcze nie chodzą samodzielnie. W badaniu wykazano, że po 12 miesiącach leczenia RYS ogółem kamień milowy w postaci stania ogółem odnotowano u ok. 17% dzieci a w postaci chodzenia – u ok. 2%. Po 24 miesiącach zaobserwowano znaczny wzrost odsetka dzieci, u których odnotowano osiągnięcie umiejętności stania z podparciem w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w czasie 12 miesięcy (wzrost z ok. 3,5% do ok. 12%).

Dodatkowo, z publikacji Baranello 2021 uzyskano wyniki oceny w skali HINE-2 dla pozostałych podskal, przy czym były to wyniki uzyskane wyłącznie w części 1 badania *FIREFISH*. Wykazano m.in., że sprawność chwytu w postaci używania palca wskazującego i kciuka (chwyt niedojrzały) stwierdzono u ok. 41% chorych a zdolność kopania w pozycji na plecach – u ok. 76% dzieci.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju)**

| Badanie (publikacja)                                   | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy               | RYS       |    |
|--|---|-----------------------------|-----------|----|
|  |   |                             | n (%)     | N  |
| <b>HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju)</b> |   |                             |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>       | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | <b>HINE-2: wynik ogółem</b> | 45 (77,6) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                             | 48 (82,8) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |                             | 32 (78,0) | 41 |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                 |  | RYS         |    |
|--|--|-------------------------------|--|-------------|----|
|  |  |                               |  | n (%)       | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               |  | 35 (85,4)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | <b>HINE-2: kontrola głowy</b> | Wynik ogółem                           | 44 (75,7)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |  |                               |  | 31 (75,6)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  |                               | Brak zdolności utrzymania głowy prosto | 3 (17,6)    | 17 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                               |  | 7 (17,1)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                               | Niepewnie                              | 17 (29,3)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               |  | 10 (17,2)** | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                               |  | 13 (31,7)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               |  | 8 (19,5)**  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                               |  | 27 (46,6)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               | Utrzymywanie głowy pionowo cały czas   | 37 (63,8)** | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                               |  | 18 (43,9)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               |  | 26 (63,4)** | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  |                               |  | 36 (62,1)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |  | <b>HINE-2: siedzenie</b>      | Wynik ogółem                           | 25 (61,0)   | 41 |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]   | Punkt końcowy |                                 | RYS                  |         |
|--|---|---------------|---------------------------------|----------------------|---------|
|  |   |               |                                 | n (%)                | N       |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)               |               | Nie siedzi                      | 5 (29,4)             | 17      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)               |               |                                 | 13 (31,7)            | 41      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              |               | Siedzi z podparciem na biodrach | 9 (15,5)             | 58      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |               |                                 | 3 (5,2)**            | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)               |               |                                 | 7 (17,1)             | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |               |                                 | 3 (7,3)***           | 41      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              |               |                                 | 11 (19,0)            | 58      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) – part 1 i 2. |               |                                 | 7 (12,1)**           | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)               |               | Siedzi z podparciem             | 8 (19,5)             | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |               |                                 | 4 (9,8)***           | 41      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              |               |                                 | 12 (20,7)            | 58      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |               |                                 | 16 (27,6)**          | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)               |               | Siedzi stabilnie                | 6 (14,6)             | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |               |                                 | 10 (24,4)***         | 41      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              |               |                                 | Obraca się w siadzie | 4 (6,9) |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy         |                          | RYS          |    |
|--|--|-----------------------|--------------------------|--------------|----|
|  |  |                       |                          | n (%)        | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                          | 15 (25,9)**  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                          | 4 (9,8)      | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                          | 12 (29,3)*** | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  | <b>HINE-2: obroty</b> | Nie obraca się           | 6 (35,3)     | 17 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                          | 15 (36,6)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Wynik ogółem             | 33 (56,9)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Obraca się na bok        | 18 (31,0)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                          | 18 (31,0)**  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                          | 13 (31,7)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                          | 12 (29,3)**  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Obrót z brzucha na plecy | 9 (15,5)     | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                          | 4 (6,9)**    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                          | 6 (14,6)     | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                          | 3 (7,3)**    | 41 |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy         |                             | RYS         |    |
|--|--|-----------------------|-----------------------------|-------------|----|
|  |  |                       |                             | n (%)       | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Obrót z pleców na brzuch    | 6 (10,3)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                             | 23 (39,7)** | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                             | 4 (9,8)     | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                             | 18 (43,9)** | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  | <b>HINE-2: stanie</b> | Nie utrzymuje ciężaru ciała | 15 (88,2)   | 17 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                             | 25 (61,0)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Wynik ogółem                | 10 (17,2)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       |                             | 9 (22,0)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Utrzymuje ciężar ciała      | 8 (13,8)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                             | 9 (15,5)**  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                             | 7 (17,1)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                             | 5 (12,2)**  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                       | Stoi z podparciem           | 2 (3,4)     | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                       |                             | 7 (12,1)**  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                       |                             | 2 (4,9)     | 41 |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                |                                       | RYS   |         |    |
|--|--|------------------------------|---------------------------------------|---|---------|----|
|  |  |                              |                                       | n (%)                                       | N       |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                              |                                       | 6 (14,6)**                                  | 41      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                              |                                       | Stoi bez podparcia                          | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                              |                                       | Nie można przetestować / nie wykonano       | 4 (9,8) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | <b>HINE-2:<br/>chodzenie</b> | Wynik ogółem                          | 1 (1,7)                                     | 58      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |  |                              |                                       | 1 (2,4)                                     | 41      |    |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  |                              | Chodzi z podparciem                   | 0 (0,0)                                     | 17      |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                              |                                       | 1 (1,7)**                                   | 58      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                              |                                       | 0 (0,0)                                     | 41      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                              |                                       | 1 (2,4)**                                   | 41      |    |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  |                              | Chodzi bez podparcia                  | 0 (0,0)                                     | 17      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                              |                                       | 0 (0,0)                                     | 41      |    |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>          | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)  |                              | Nie można przetestować / nie wykonano | 16 (94,1)                                   | 17      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                              |                                       | 37 (90,2)                                   | 41      |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                              | Buja się/podbija na nogach            | 1 (1,7)                                     | 58      |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             |  |                              |                                       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | 1 (2,4) | 41 |
|  |  |                              | <b>HINE-2:<br/>chwyt</b>              | Brak chwytu                                 | 1 (5,9) | 17 |

| Badanie (publikacja)             | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy  |   | RYS                                    |                   |           |    |
|----------------------------------|---|--|---|--|-------------------|-----------|----|
|                                  |   |  |   | n (%)                                  | N                 |           |    |
| FIREFISH Part 1 (Baranello 2021) | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.) |  | Używa całej ręki  | 3 (17,6)                               | 17                |           |    |
|                                  |   |  | Używa palca wskazującego i kciuka, ale chwyt jest niedojrzały | 7 (41,2)                               | 17                |           |    |
|                                  |   |  | Chwyt cęgowy  | 5 (29,4)                               | 17                |           |    |
|                                  |   | <b>HINE-2: zdolność kopania w pozycji na plecach</b> |   | Nie kopie                              | 4 (23,5)          | 17        |    |
|                                  |   |  |   | Kopie w poziomie (nogi nie unoszą się) | 7 (14,2)          | 17        |    |
|                                  |   |  |   | Kopie pionowo w górę                   | 3 (17,6)          | 17        |    |
|                                  |   |  |   | Dotyka nogi                            | 0 (0,0)           | 17        |    |
|                                  |   |  |   | Dotyka palców                          | 2 (11,8)          | 17        |    |
|                                  |   | FIREFISH Part 2 (Darras 2021)                        | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)                   |  | Nie podnosi głowy | 14 (82,4) | 17 |
|                                  |   |  |   |  |                   | 35 (85,4) | 41 |
| FIREFISH Part 1 (Baranello 2021) | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.) | <b>HINE-2: raczkowanie</b>                           | Na łokciu   | 2 (11,8)                               | 17                |           |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)    | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |  |   | 1 (2,4)                                | 41                |           |    |
| FIREFISH Part 1 (Baranello 2021) | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.) |  | Na wyciągniętej dłoni   | 0 (0,0)                                | 17                |           |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)    | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |  |   | 1 (2,4)                                | 41                |           |    |
| FIREFISH Part 1 (Baranello 2021) | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.) |  | Płasko na brzuchu   | 0 (0,0)                                | 17                |           |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)    | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |  |   | 0 (0,0)                                | 41                |           |    |
| FIREFISH Part 1 (Baranello 2021) | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.) |  | Na rękach i kolanach  | 0 (0,0)                                | 17                |           |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)    | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |  |   | 0 (0,0)                                | 41                |           |    |

| Badanie (publikacja)                 | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy |                                       | RYS     |    |
|--------------------------------------|--|---------------|---------------------------------------|---------|----|
|                                      |  |               |                                       | n (%)   | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |               | Nie można przetestować / nie wykonano | 1 (2,4) | 41 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\* liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji z dokładnością do 1 miejsca po przecinku (wartości zgodne)

#### 4.1.1.4. CHOP-INTEND

Wyniki badania *FIREFISH* wykazały istotną kliniczną poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND (poprawa o co najmniej 4 punkty) u ok. 90% chorych w czasie 12 miesięcy.

Uzyskanie wyniku w tej skali wynoszącego co najmniej 40 punktów można przypisać skuteczności terapii, ponieważ tak wysoki wynik u chorych na SMA typu 1 nie poddanych terapii obserwuje się bardzo rzadko (u ok. 7-9% chorych). Tak zdefiniowaną skuteczność leczenia odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12. miesięcy oraz u ok. 74% chorych w czasie 24 miesięcy.

Najwięcej chorych osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND wynoszący co najmniej 40 punktów w każdym analizowanym punkcie czasowym. Należy jednak podkreślić, że blisko połowa chorych w 24 miesiącu osiągnęła wynik wynoszący co najmniej 50 punktów. Żaden chory w 12 mies. leczenia nie osiągnął wyniku  $\geq 60$  punktów – w 24 miesiącu natomiast odsetek chorych z takim wynikiem wynosił ok. 9%.

Dodatkowo, na podstawie publikacji *Baranello 2021* wykazano również wysoką skuteczność terapii RYS w zakresie kontroli głowy w czasie 12 miesięcy, gdzie wynik wynoszący co najmniej 3 punkty stwierdzono u ok. 53% chorych. Z kolei w publikacji *Darras 2021*, w którym przedstawiono dla tego punktu końcowego wynik dla chorych z części 2 badania, odsetek ten wyniósł ok. 54%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 14.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                   | RYS             |    |
|--|--|---------------------------------|-----------------|----|
|  |  |                                 | n (%)           | N  |
| <b>CHOP-INTEND</b>                               |  |                                 |                 |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Poprawa o $\geq 4$ pkt.         | 52 (89,7)       | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                 | 37 (90,2)       | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Uzyskanie wyniku $\geq 40$ pkt. | 33 (56,9)       | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 43 (74,1)^      | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                 | 23 (56,1)       | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 31 (75,6)\$     | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 12<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Uzyskanie wyniku $\geq 50$ pkt. | 9 (15,5)^^^**   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 28 (48,3)^^^    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 8 (19,5)        | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 18 (43,9)\$\$\$ | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 12<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Uzyskanie wyniku $\geq 60$ pkt. | 0 (0,0)         | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 5 (8,6)^^^      | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 0 (0,0)         | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                 | 4 (9,8)\$\$\$\$ | 41 |

| Badanie (publikacja)                    | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy   | RYS       |    |
|---|---|---|-----------|----|
|   |   |   | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i> | 12<br>(data odcięcia danych: 27.02.2019 r.) | Kontrola głowy (uzyskanie wyniku $\geq 3$ pkt. w zakresie kontroli głowy) | 9 (52,9)  | 17 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>    | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |   | 22 (53,7) | 41 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*zgodnie z publikacją *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*\_prez 20% chorych uzyskało wynik  $\geq 50$  pkt.

^liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (74%)

^^liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (48%)

^^^liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (9%)

^^^liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (16%)

\$liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (76%)

\$\$liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (44%)

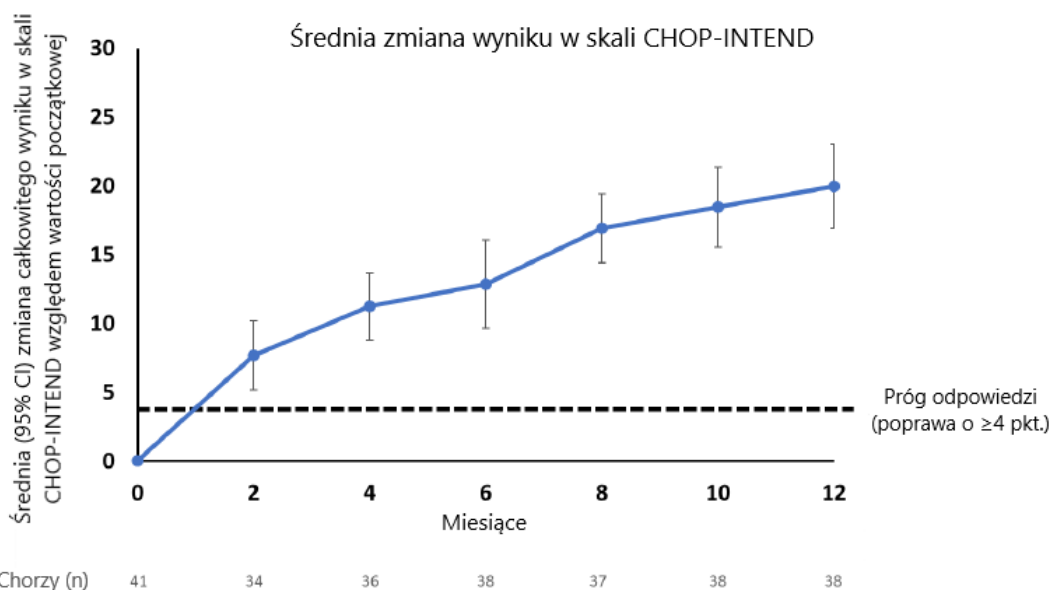
\$\$\$liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (10%)

W publikacji *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)*\_poster oraz *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*\_prez podano także informację, zgodnie z którą mediana zmiany wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 20 i 27 punktów, odpowiednio w 12. i 24. miesiącu leczenia.

Należy także podkreślić, że w przypadku wszystkich czterech niemowląt, które wymagały stosowania trwałej wentylacji (tj. stosowania tracheostomii lub BiPAP  $\geq 16$  godzin dziennie przez  $>3$  tygodnie lub ciągłej intubacji przez  $>3$  tygodnie, przy braku lub po ustąpieniu ostrego, odwracalnego zdarzenia niepożądanego), odnotowano poprawę w skali CHOP-INTEND w 24. miesiącu leczenia.

Zmianę wyniku w skali CHOP-INTEND w czasie 12 miesięcy leczenia przedstawiono na wykresie poniżej. Zaprezentowane dane przedstawiają jednoznaczny trend wzrostowy w zakresie poprawy wyniku w skali CHOP-INTEND w czasie.

**Rysunek 7.**  
**Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej**



Data odcięcia danych: 14.11.2019 r.  
Źródło: *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*

#### 4.1.1.5. Zachowanie zdolności przełykania oraz karmienia doustnego

Wyniki badania *FIREFISH* wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w zakresie odsetka chorych, u których w czasie 12 miesięcy zachowano zdolność przełykania. Umiejętność ta została zachowana w dłuższym, 24 miesięcznym okresie obserwacji.

W zakresie zachowania możliwości karmienia doustnego oceniano zarówno zachowanie tej umiejętności ogółem, jak i zachowanie zdolności do karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia. Wykazano, że w czasie pierwszych 12 miesięcy ok. 91% chorych mogła być karmiona doustnie a po 24 miesiącach odsetek ten wynosił 92,3%. Z kolei odsetki chorych, którzy mogli być karmieni doustnie przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia wyniosły w czasie 12 i 24 miesięcy odpowiednio ok. 76% i ok. 79%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Ocena zdolności przelknięcia i karmienia doustnego**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]   | Punkt końcowy   | RYS                      |                  |
|--|---|---|--------------------------|------------------|
|  |   |   | n (%)                    | N                |
| <b>Przelknięcie</b>                              |   |   |                          |                  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              | Zachowanie zdolności przelknięcia   | 51 (94,4)                | 54               |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |   | 50 (96,2)                | 52 <sup>^</sup>  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              |   | 36 (94,7)                | 38               |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |   | 36 (94,7)                | 38 <sup>^^</sup> |
| <b>Karmienie doustne</b>                         |   |   |                          |                  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              | Zdolność do karmienia doustnie  | 49 (90,7)                | 54               |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) – part 1 i 2. |   | 48 (92,3)                | 52 <sup>^</sup>  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)               |   | 34 (89,5)                | 38               |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |   | 35 (92,1)                | 38 <sup>^^</sup> |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              | Zdolność do karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia | 41 (75,9) <sup>**</sup>  | 54               |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |   | 41 (78,8) <sup>^^</sup>  | 52 <sup>^</sup>  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)              |   | 28 (73,7) <sup>***</sup> | 38               |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)               |   | 29 (76,3) <sup>#</sup>   | 38 <sup>^^</sup> |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*spośród nich 8 dzieci było karmionych w sposób mieszany z wykorzystaniem zgłębnika oraz 5 wyłącznie z wykorzystaniem zgłębnika

\*\*\*spośród nich 6 dzieci było karmionych w sposób mieszany z wykorzystaniem zgłębnika oraz 4 wyłącznie z wykorzystaniem zgłębnika

^dane są dostępne dla 52 chorych (17 niemowląt biorących udział w badaniu *FIREFISH* part 1 kohorta B oraz 41 niemowląt biorących udział w badaniu *FIREFISH* part 2), z związku z tym, iż odnotowano 6 zgonów przed przeprowadzeniem oceny skuteczności leczenia. Jedno niemowlę zmarło około 3,5 miesiąca po zaprzestaniu leczenia

^siedmiu niemowląt karmionych doustnie w połączeniu ze stosowaniem zgłębnika; cztery niemowlęta karmione wyłącznie przez zgłębnik

^^dane dla 38 chorych, którzy żyli w 24 miesiącu leczenia (w części 2 badania)

#sześćcioro niemowląt karmionych doustnie w połączeniu ze stosowaniem zgłębnika; troje niemowląt karmione wyłącznie przez zgłębnik

#### 4.1.1.6. Hospitalizacje

W badaniu *FIREFISH* hospitalizacje analizowano jako liczbę nocy spędzonych w szpitalu. W czasie 12 miesięcy ok. 48% chorych nie wymagała hospitalizacji a w czasie 24 miesięcy było to ok. 34% chorych.

W czasie 12 miesięcy około 10% chorych wymagała pobytu szpitalnego w zakresie od 1 do 3 nocy. Dodatkowo w publikacji *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster* podano także informację, że liczba hospitalizacji, zdefiniowana jako liczba pobytów w szpitalu trwających  $\geq 1$  noc, w 12-miesięcznym okresie obserwacji wyniosła 68, natomiast w okresie od 12. do 24. miesiąca odnotowano ogółem tylko 31 hospitalizacji<sup>16</sup>. Oznacza to, że liczba hospitalizacji zmniejszyła się około połowę między pierwszym a drugim 12-miesięcznym okresem leczenia, co wskazuje na długoterminową skuteczność rysdyplamu.

Najdłużej (powyżej 22 nocy) hospitalizacji wymagało 15,5% uczestników badania.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Ocena częstości hospitalizacji**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy | RYS       |    |
|--|--|---------------|-----------|----|
|  |  |               | n (%)     | N  |
| <b>Hospitalizacje [liczba nocy]**</b>            |  |               |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Brak          | 28 (48,3) | 58 |

<sup>16</sup> zgodnie z publikacją *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez* przedstawiającą wyniki dla uczestników części 2 badania, w okresie tym odnotowano dodatkowe (nowe) 22 hospitalizacje

| Badanie<br>(publikacja)                             | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy | RYS       |    |
|---|---|---------------|-----------|----|
|   |   |               | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Darras 2021)_poster  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |               | 20 (34,5) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Servais 2020)            | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |               | 20 (48,8) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021)_prez           | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |               | 14 (34,1) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2020)_poster | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | 1-3           | 6 (10,3)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Servais 2020)            |   |               | 3 (7,3)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2020)_poster |   | 4-7           | 2 (3,4)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Servais 2020)            |   |               | 2 (4,9)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2020)_poster |   | 8-14          | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Servais 2020)            |   |               | 5 (12,2)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2020)_poster |   | 15-21         | 3 (5,2)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Servais 2020)            |   |               | 3 (7,3)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2020)_poster |   | ≥22           | 9 (15,5)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Servais 2020)            |   |               | 8 (19,5)  | 41 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*hospitalizacje analizowano w przypadku pobytu szpitalnego trwającego co najmniej 1 noc

W publikacji dotyczącej łącznie wyników części 1 i 2 badania *FIREFISH* (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) przedstawiono wskaźnik hospitalizacji przypadający na pacjentolata, który był bardzo niski i wyniósł 1,24. Wartość tego wskaźnika zmniejszała się w czasie, osiągając po 24 miesiącach wskaźnik wynoszący 0,92. Analogiczne wyniki uzyskano wśród chorych uczestniczących wyłącznie w 2 części badania *FIREFISH*.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Ocena wskaźnika hospitalizacji**

| Badanie (publikacja)                            | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                     | RYS               |    |
|---|--|-----------------------------------|-------------------|----|
|   |  |                                   | Wskaźnik (95% CI) | N  |
| <b>Wskaźnik hospitalizacji</b>                  |  |                                   |                   |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i> | 12<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Liczba hospitalizacji/pacjentorok | 1,24 (b/d)        | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                   | 0,92 (b/d)        | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster</i>    | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                   | 1,3 (1,02; 1,65)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                   | 0,94 (b/d)        | 41 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

### 4.1.2. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1 zostało ocenione na podstawie badania *FIREFISH* względem następujących punktów końcowych:

Ocenę przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 4.1.2.1. Zgony

W badaniu *FIREFISH* w trakcie 24-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano łącznie 6 zgonów. Należy podkreślić, że w okresie między 12. a 24. miesiącem leczenia nie odnotowano żadnego zgonu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania zgonów**

| Badanie<br>(publikacja)                            | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy | RYS       |    |
|--|--|---------------|-----------|----|
|  |  |               | n (%)     | N  |
| <b>Zgony ogółem</b>                                |  |               |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Darras 2021)_poster | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) | Zgony ogółem  | 6 (10,3)* | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2</i> (Darras<br>2021)_prez       | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) |               | 3 (7,3)   | 41 |

\*jedno niemowlę zmarło około 3,5 miesiąca po zaprzestaniu leczenia

#### 4.1.2.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 98% chorych w czasie 12 miesięcy i u wszystkich chorych w czasie 24 miesięcy. U żadnego chorego nie stanowiły one przyczyny zakończenia leczenia a tylko u 3,4% chorych w czasie 24 miesięcy doprowadziły do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku. W czasie 24 miesięcy odnotowano ogółem ok. 9% chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane zakończone zgonem. W przypadku tych zdarzeń stwierdzono brak związku z leczeniem. Wystąpiły one w następstwie SMA.

Zdarzenia niepożądane w 3.-5. stopniu nasilenia odnotowano u ok. 54% w czasie 12 miesięcy oraz u ok. 59% w czasie 24 miesięcy.

Należy podkreślić, iż częstość występowania poszczególnych zaburzeń utrzymywała się na stałym poziomie lub nieznacznie wzrastała w czasie.

Zdarzeniami niepożądanymi, które odnotowywano najczęściej w czasie 24 miesięcy były zakażenia górnych dróg oddechowych (u ok. 55% chorych), gorączka (u ok. 53% chorych) oraz zapalenie płuc (u ok. 40%). Były to zdarzenia, które odnotowywano najczęściej również w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia. Należy podkreślić, że zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej.



W publikacji *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez* przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5$  chorych. Najczęściej raportowano wystąpienie zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowało u ok. 50% chorych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy  | RYS        |    |
|--|--|--|------------|----|
|  |  |  | n (%)      | N  |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>              |  |  |            |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zdarzenia niepożądane ogółem   | 57 (98,3)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |  | 58 (100,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |  | 41 (100,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |  | 41 (100,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia                          | 0 (0,0)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |  | 0 (0,0)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |  | 0 (0,0)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku | 2 (3,4)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |  | 2 (4,9)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |  | 1 (2,4)    | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem  | 5 (8,6)*** | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |  | 3 (7,3)**  | 41 |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                                   | RYS       |    |
|--|---|---|-----------|----|
|  |   |   | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 3 (7,3)** | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3.-5. | 34 (58,6) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   | 22 (53,7) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 25 (61,0) | 41 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>        |   |   |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zakażenie górnych dróg oddechowych              | 28 (48,3) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 32 (55,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |   | 19 (46,3) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 22 (53,7) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zapalenie płuc                                  | 18 (31,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 23 (39,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   | 16 (39,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 19 (46,3) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |   | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Zapalenie nosogardzieli                         | 12 (20,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |   | 5 (12,2)  | 41 |

| Badanie (publikacja)                               | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy             | RYS       |    |
|--|---|---------------------------|-----------|----|
|  |   |                           | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>          | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                           | 7 (17,1)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>   | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Nieżyt nosa               | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                           | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>              | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                           | 5 (12,2)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>          | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                           | 5 (12,2)  | 41 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                  |   |                           |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>   | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zaparcie                  | 11 (19,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                           | 15 (25,9) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>               | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |                           | 8 (19,5)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>   | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Biegunka                  | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                           | 12 (20,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>               | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |                           | 4 (9,8)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>   | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Wymioty                   | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                           | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>              | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                           | 3 (7,3)   | 41 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>        |   |                           |           |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>               | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  | Wysypka plamkowo-grudkowa | 4 (9,8)   | 41 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |   |                           |           |    |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy | RYS       |    |
|--|--|---------------|-----------|----|
|  |  |               | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>         | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Gorączka      | 27 (46,6) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>          | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 31 (53,4) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                     | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |               | 16 (39,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>                | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 18 (43,9) | 41 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |               |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>         | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Ząbkowanie    | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>                    |  |               | 3 (7,3)   | 41 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

\*\*zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 3 dzieci (przypadek 1: zapalenie płuc zakończone zgonem w dniu 51. u chłopca, który otrzymał 1 dawkę leku w wieku 4,5 m-ca; przypadek 2: ostra niewydolność oddechowa w dniu 68. u chłopca, który otrzymał 1 dawkę leku w wieku 6,9 m-ca, związany z SMA typu 1 oraz chorobami współistniejącymi; przypadek 3: zapalenie płuc zakończone zgonem w dniu 79. u chłopca który otrzymał 1 dawkę leku w wieku 4,6 m-ca)

\*\*\*nie obejmuje zdarzeń, które wystąpiły podczas okresu obserwacji dot. bezpieczeństwa

### 4.1.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 17%, chorych w czasie 12 miesięcy oraz u ok. 14% chorych w czasie 24 miesięcy. Należy podkreślić, że u żadnego chorego zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia, zmiany dawkowania, jak również do przerwania leczenia.

Nie odnotowano również oftalmologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią RYS.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

| Badanie<br>(publikacja)                           | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy  | RYS      |    |
|---|---|--|----------|----|
|   |   |  | n (%)    | N  |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |   |  |          |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>   | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem  | 8 (13,8) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>             | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |  | 7 (17,1) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>         | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |  | 7 (17,1) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>   | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia                          | 0 (0,0)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>             | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |  | 0 (0,0)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>         | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |  | 0 (0,0)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>   | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku | 0 (0,0)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>             | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |  | 0 (0,0)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>         | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |  | 0 (0,0)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>  | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zdarzenia niepożądane oftalmologiczne ogółem   | 0 (0,0)  | 58 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

#### 4.1.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12 miesięcy oraz u 69% chorych w czasie 24 miesięcy. U żadnego chorego w czasie 24 miesięcy wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie doprowadziło do zakończenia leczenia a tylko u 3,4% chorych było związane ze zmianą dawkowania lub przerwaniem stosowania leku.

Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym w czasie 12 miesięcy było zapalenie płuc, które odnotowano u ok. 26% chorych. Pozostałe zaburzenia z tej kategorii obserwowano u nielicznych chorych. Występowały one z częstością nie wyższą niż ok. 5%. W czasie 24 miesięcy również najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc, które odnotowano u 34,5% chorych. Należy podkreślić, że częstość występowania ciężkiego zapalenia płuc zmniejszyła się około 3-krotnie między pierwszym a drugim 12-miesięcznym okresem obserwacji (z 38,85 do 13,14 zdarzeń/100 pacjentolat).

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych w 3.-5. stopniu nasilenia w czasie 12 miesięcy zaliczono zapalenie płuc (ok. 24%), zapalenie oskrzelików i hipotonię (obydwa zdarzenia u ok. 5% chorych). Wszystkie pozostałe zdarzenia raportowano u ok. 2% chorych, a więc każde z nich występowało u 1 spośród 41 chorych.

Należy podkreślić, że ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                 | Stopień nasilenia | RYS       |    |
|--|--|-------------------------------|-------------------|-----------|----|
|  |  |                               |                   | n (%)     | N  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>      |  |                               |                   |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Ciężkie zdarzenia niepożądane | Ogółem            | 33 (56,9) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               |                   | 40 (69,0) | 58 |

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy   | Stopień nasilenia       | RYS       |    |
|--|---|---|-------------------------|-----------|----|
|  |   |   |                         | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   |                         | 24 (58,5) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   |                         | 28 (68,3) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia                          | Ogółem                  | 0 (0,0)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   |                         | 0 (0,0)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   |                         | 0 (0,0)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku | Ogółem                  | 2 (3,4)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   |                         | 1 (2,4)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   |                         | 1 (2,4)   | 41 |
| <b>CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>             |   |   |                         |           |    |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>        |   |   |                         |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zapalenie płuc  | Ogółem                  | 15 (25,9) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | Ogółem                  | 20 (34,5) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   | Ogółem                  | 13 (31,7) | 41 |
|  |   |   | 3.-5. stopień nasilenia | 10 (24,4) | 41 |

| Badanie (publikacja)                      | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy   | Stopień nasilenia       | RYS       |    |
|---|--|---|-------------------------|-----------|----|
|   |  |   |                         | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i> | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) |   | Ogółem                  | 16 (39,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>      | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zapalenie oskrzelików   | Ogółem                  | 2 (4,9)   | 41 |
|   |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 2 (4,9)   | 41 |
|   |  | Zapalenie oskrzeli  | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Zakażenie układu moczowego wywołane przez <i>Escherichia Coli</i> | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego                           | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Grypa   | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Zakażenie dolnych dróg oddechowych                                | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Zapalenie gardła  | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Bakteryjne zapalenie płuc   | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Wirusowe zapalenie płuc   | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Infekcja dróg oddechowych   | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4)   | 41 |
|   |  | Wirusowa infekcja dróg oddechowych                                | Ogółem                  | 1 (2,4)   | 41 |
| Zapalenie tchawicy                        | Ogółem   | 1 (2,4)   | 41                      |           |    |
| Zapalenie tchawicy i oskrzeli             | Ogółem   | 1 (2,4)   | 41                      |           |    |



| Badanie (publikacja)  | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy   | Stopień nasilenia       | RYS     |    |
|---|---|---|-------------------------|---------|----|
|   |   |   |                         | n (%)   | N  |
|   |   |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |   |   |                         |         |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  | Odwodnienie   | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|   |   |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |   |   |                         |         |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  | Zatrzymanie akcji serca                                       | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|   |   | Częstoskurcz zatokowy   | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |   |                         |         |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                      | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Niewydolność oddechowa<br>(ang. <i>respiratory distress</i> ) | Ogółem                  | 3 (5,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>                       | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | Ogółem                  | 5 (8,6) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                      | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |   | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|   |   |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | Ogółem                  | 3 (7,3) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                      | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Niewydolność oddechowa<br>(ang. <i>respiratory failure</i> )  | Ogółem                  | 3 (5,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>                       | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | Ogółem                  | 3 (5,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |   | Ogółem                  | 2 (4,9) | 41 |
|   |   | 3.-5. stopień nasilenia                                       | 1 (2,4)                 | 41      |    |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy   | Stopień nasilenia       | RYS     |    |
|--|--|---|-------------------------|---------|----|
|  |  |   |                         | n (%)   | N  |
| FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster                 | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) | Ostra niewydolność oddechowa (ang. <i>acute respiratory failure</i> ) | Ogółem                  | 3 (5,2) | 58 |
|  |  |   |                         | 1 (2,4) | 41 |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)                            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zaburzenia wdychania powietrza (ang. <i>aspiration</i> )              | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|  |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
|  |  | Niedodma  | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|  |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
|  |  | Zapalenie dróg oddechowych  | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|  |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
|  |  | Zespół bezdechu sennego   | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|  |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |  |   |                         |         |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)                            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Wymioty   | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |   |                         |         |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)                            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Hipotonia   | Ogółem                  | 2 (4,9) | 41 |
|  |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 2 (4,9) | 41 |
|  |  | Wodogłowie  | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |
|  |  |   | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
| <b>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</b>      |  |   |                         |         |    |
| FIREFISH Part 2 (Darras 2021)                            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Wnętrostwo (ang. <i>cryptorchism</i> )                                | Ogółem                  | 1 (2,4) | 41 |

| Badanie (publikacja)                      | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy | Stopień nasilenia       | RYS     |    |
|---|--|---------------|-------------------------|---------|----|
|   |  |               |                         | n (%)   | N  |
|   | danych:<br>14.11.2019 r.)                      |               | 3.-5. stopień nasilenia | 1 (2,4) | 41 |
| Inne SAE                                  |  |               |                         |         |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i> | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) | Inne*         | Ogółem                  | 2 (4,9) | 41 |

\*kategoria obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, zachłyśnięcie (ang. *aspiration*), zapalenie oskrzelików, odwodnienie, hipotonię i niewydolność oddechową (ang. *respiratory failure*)

#### 4.1.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zarówno w czasie 12., jak i 24. miesięcy nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**

**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

| Badanie (publikacja)                               | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy   | RYS     |    |
|--|---|---|---------|----|
|  |   |   | n (%)   | N  |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem |   |   |         |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>              | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |   | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>          | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |   | 0 (0,0) | 41 |

\*ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1)

## 4.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu i BSC

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
|            | [REDACTED] |            |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





|            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

## 5. SMA typu 2 i 3

W poniższych rozdziałach przedstawiono kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3

Dokonano omówienia wyników uzyskanych w badaniu *SUNFISH* dla analizowanej interwencji a następnie zaprezentowano wyniki porównań pośrednich dla:

- 1) rysdyplamu względem BSC;
- 2) rysdyplamu względem nusinersenu.

Wyniki porównania bezpośredniego rysdyplamu względem BSC opracowano na podstawie badania *SUNFISH*. Z kolei porównania pośrednie dla RYS względem NUS przeprowadzono z wykorzystaniem badań *SUNFISH* (badanie RCT dla RYS vs BSC) [REDACTED]

Wyniki szczegółowo przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 5.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem BSC na podstawie badania *SUNFISH*

Ocena skuteczności rysdyplamu względem BSC została przeprowadzona na podstawie badania *SUNFISH*. Wyniki dla tego porównania mogą być traktowane jako odzwierciedlenie porównania bezpośredniego RYS vs BSC w podgrupie chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania terapii nusinersenem. W badaniu *SUNFISH* ok. 67% chorych miało skoliozę, a ok. 32% miało skoliozę z kątem Cobba > 40 stopni. Ciężka skolioza stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do włączenia chorego do terapii NUS w ramach Programu lekowego.

Zestawienie wyników wraz z ich omówieniem przedstawiono w poniższych rozdziałach.



### 5.1.1. Ocena skuteczności

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3 w porównaniu do BSC została oceniona na podstawie badania *SUNFISH* względem następujących punktów końcowych:

- MFM32;
- RULM;
- HFMSE;
- SMAIS.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 5.1.1.1. MFM32

Wyniki analizy porównawczej dla rysdyplamu względem BSC wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność rysdyplamu w odniesieniu do poprawy funkcji motorycznej chorych ocenianej w skali MFM32<sup>17</sup> w czasie 12 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Ocena w skali MFM32**

| Badanie  | OBS [mies.]                                    | RYS            |     | BSC             |    | MD<br>(95% CI)       | IS                |
|--|--|----------------|-----|-----------------|----|----------------------|-------------------|
|  |  | LSM (SE)       | N   | LSM (SE)        | N  |                      |                   |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej      |  |                |     |                 |    |                      |                   |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster oraz ChPL Evrysdi</i> | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1,36<br>(0,38) | 115 | -0,19<br>(0,52) | 59 | 1,55<br>(0,30, 2,81) | TAK<br>(p=0,0156) |

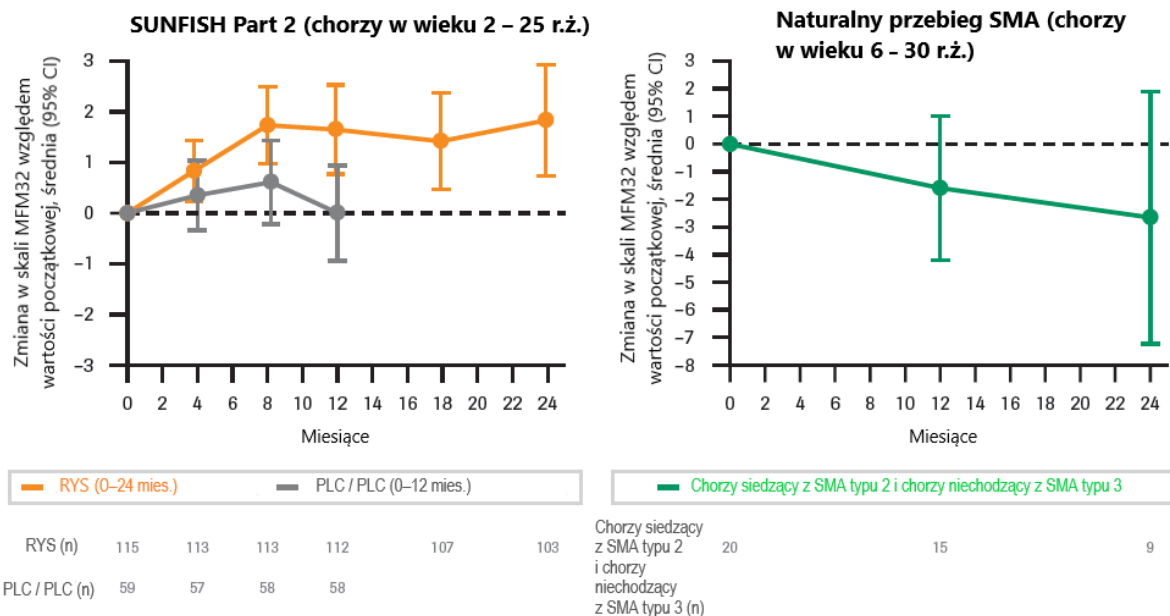
Wzrost całkowitego wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie w czasie do 24. miesiąca obserwacji w grupie chorych leczonych RYS. Ze względu na fakt, iż w badaniu *SUNFISH* wyniki dla porównania z grupą kontrolną są dostępne tylko do 12 miesiąca, w celu odniesienia wyników uzyskanych u chorych poddanych terapii RYS w czasie 24 miesięcy, autorzy posteru *SUNFISH Part 2 (Day 2021)*

<sup>17</sup> MFM32 (ang. *Motor Function Measure*) – skala pomiaru funkcji motorycznych składająca się 32 zadań

przedstawili dane dla naturalnego przebiegu choroby. Dane te wskazują, że w przypadku braku leczenia wynik w skali MFM32 ulega znaczącej redukcji w czasie.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 8.**  
**Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r. (dane dla 24 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu kontrolnym).

Zaprezentowano dane dla chorych w wieku 2 – 25 r.ż., ponieważ ok 31% (55/180) populacji ITT było w takim wieku na początku leczenia RYS.

Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali placebo przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.

Dane dla populacji ITT.

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

W czasie 12 miesięcy w badaniu *SUNFISH* dokonano również analizy częstości występowania zmiany wyniku w skali MFM32. Zmiana wyniku o co najmniej 3 punkty oznacza dużą poprawę funkcji motorycznych, natomiast zmiana wyniku  $\geq 0$  oznacza stabilizację lub jakąkolwiek poprawę w zakresie funkcji motorycznych. Ze względu na postępujący charakter choroby, zmiana wyniku  $\geq 0$  jest bardziej prawdopodobna do osiągnięcia w przypadku starszych dzieci, młodzieży i dorosłych.

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że u chorych poddanych terapii RYS istotnie statystycznie częściej dochodzi do stabilizacji i poprawy wyniku w skali MFM32 w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 o co najmniej 3 i  $\geq 0$  punktów**

| Badanie  | OBS [mies.]                                 | RYS          |     | BSC       |    | OR<br>(95% CI)                     | IS               |
|--|---|--------------|-----|-----------|----|------------------------------------|------------------|
|  |   | n (%)        | N   | n (%)     | N  |                                    |                  |
| <b>Chorzy ze zmianą w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o co najmniej 3 pkt.</b> |   |              |     |           |    |                                    |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020) poster oraz ChPL Evrysdi</i>  | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 44<br>(38,3) | 115 | 14 (23,7) | 59 | 2,35<br>(1,01; 5,44) <sup>18</sup> | TAK<br>(p=0,047) |
| <b>Chorzy ze zmianą w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o co najmniej 0 pkt.</b> |   |              |     |           |    |                                    |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020) poster</i>  | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 80<br>(69,6) | 115 | 32 (54,2) | 59 |                                    | TAK<br>(p=0,043) |

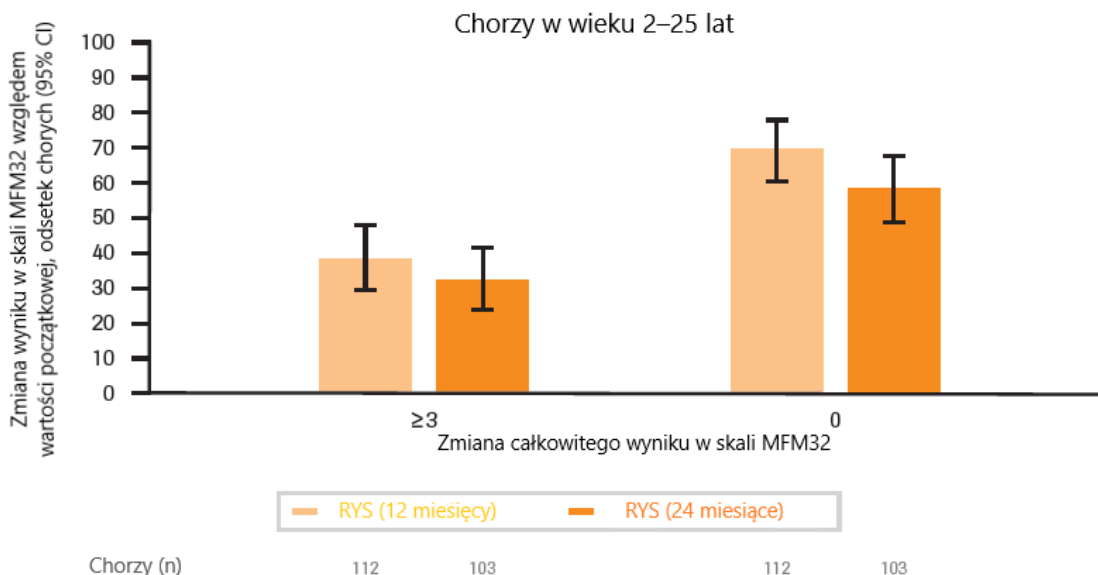
Odsetek chorych poddanych terapii RYS, u których raportowano poprawę wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowych o co najmniej 3 punkty w czasie 12 i 24 miesięcy był zbliżony. Porównywalne odsetki chorych odnotowano również w odniesieniu do utrzymywania się stałego wyniku w skali MFM32 w analizowanych okresach obserwacji.

Dane przedstawiono poniżej.

<sup>18</sup> wartość parametru OR uzyskana z ChPL Evrysdi® oraz zgodna z zaprezentowaną w materiałach od Wnioskodawcy. Dane analizowano wykorzystując regresję logistyczną dla całkowitego wyniku początkowego, leczenia i grupy wiekowej

### Rysunek 9.

**Odsetek chorych, u których odnotowano poprawę lub stabilizację całkowitego wyniku w skali MFM32 w czasie 12. i 24. miesiący leczenia**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r. (dane dla 24 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies.)

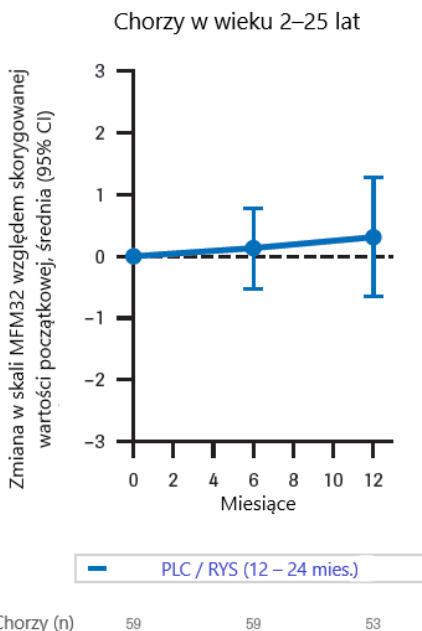
Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji. Dane dla populacji ITT.

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

Dokonano analizy zmiany wyniku w skali MFM32 w grupie kontrolnej, w której po 12 miesiącach przyjmowania PLC (stosowania leczenia wyłącznie objawowego) rozpoczęli leczenie RYS. Uzyskane wyniki wskazują na utrzymywanie się wyniku w skali MFM32 w czasie kolejnych 12 miesięcy na stałym poziomie.

Dane przedstawiono poniżej.

**Rysunek 10.**  
**Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 wśród chorych z grupy PLC / RYS**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.  
Wyniki przedstawiono dla chorych, dla które dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji.  
Dane dla populacji ITT.  
Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

**5.1.1.2. RULM**

Wykazano znamiennej statystycznie przewagę rysdyplamu nad grupą kontrolną w zakresie poprawy wyniku w skali RULM w czasie 12 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

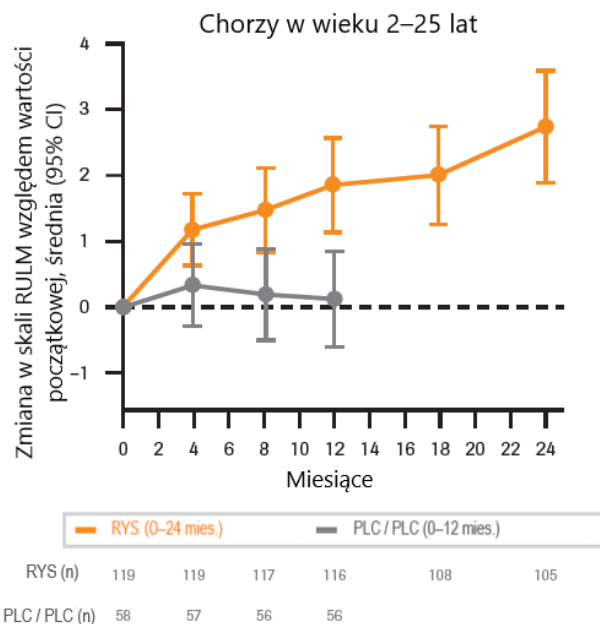
**Tabela 33.**  
**Ocena w skali RULM**

| Badanie  | OBS [mies.]                                 | RYS            |     | BSC            |    | MD (95% CI)          | IS               |
|--|---|----------------|-----|----------------|----|----------------------|------------------|
|  |   | LSM (SE)       | N   | LSM (SE)       | N  |                      |                  |
| Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej       |   |                |     |                |    |                      |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster oraz ChPL Evrysdi</i> | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 1,61<br>(0,31) | 119 | 0,02<br>(0,43) | 58 | 1,59<br>(0,55; 2,62) | TAK<br>(p=0,003) |

Średni całkowity wynik w skali RULM w czasie od 12. do 24 miesiąca systematycznie wzrastał, co świadczy o wysokiej wartości klinicznej analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji.

Wyniki przedstawiono poniżej.

**Rysunek 11.**  
**Średnia zmiana całkowitej oceny w skali RULM**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r. (dane dla 24 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu kontrolnym).

Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali placebo przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.

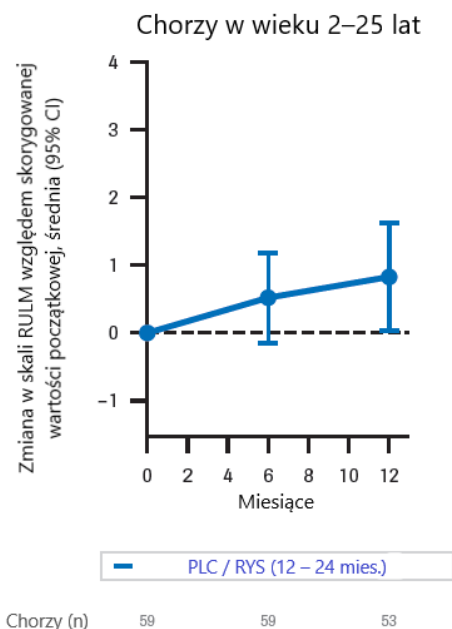
Dane dla populacji ITT.

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

W grupie chorych, którzy otrzymywali RYS po 12-miesięcznym okresie przyjmowania PLC (stosowania leczenia wyłącznie objawowego) całkowity wynik w skali RULM względem skorygowanej wartości początkowej pozostawał w do 24 miesiąca na stałym poziomie.

Dane przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 12.**  
**Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM wśród chorych z grupy PLC / RYS**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.

Wyniki przedstawiono dla chorych, dla które dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji. Dane dla populacji ITT.

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

### 5.1.1.3. HFMSE

Analiza statystyczna przeprowadzona dla zmiany wyniku w skali HFMSE w czasie 12 miesięcy względem wartości początkowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RYS i grupą kontrolną pomimo uzyskania znacznie wyższego wyniku w grupie chorych poddanych terapii RYS.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

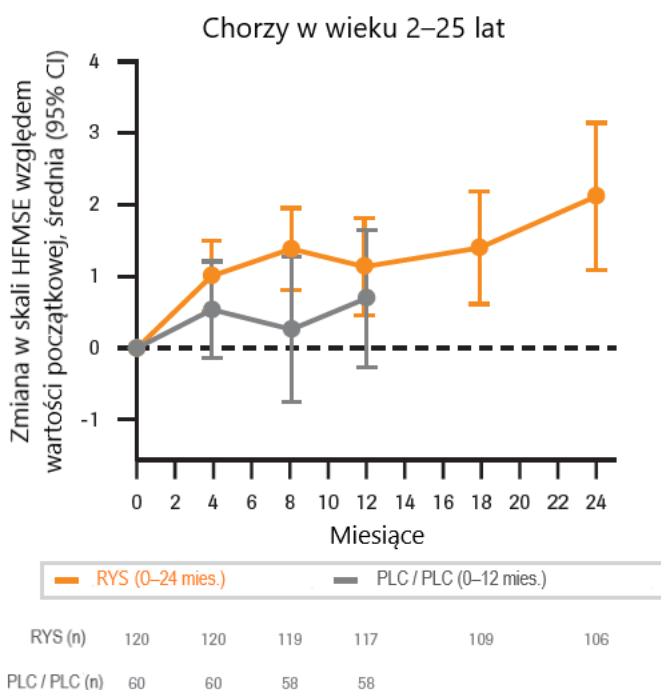
**Tabela 34.**  
**Ocena w skali HFMSE**

| Badanie   | OBS [mies.]                                 | RYS      |     | BSC      |    | MD (95% CI) | IS          |
|---|---|----------|-----|----------|----|-------------|-------------|
|   |   | LSM (SE) | N   | LSM (SE) | N  |             |             |
| Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej |   |          |     |          |    |             |             |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020) poster</i>               | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 0,95     | 120 | 0,37     | 60 | 0,58        | NIE (p=0,3) |

Tendencja ta utrzymywała się także w przypadku dłuższego okresu obserwacji. W grupie chorych otrzymujących RYS przez 24 miesiące średni całkowity wynik w skali HFMSE systematycznie od 12 do 24 miesiąca wzrastał, osiągając w czasie 24 miesięcy najwyższą od początku trwania leczenia wartość.

Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 13.**  
**Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r. (dane dla 24 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu kontrolnym).

Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali placebo przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.

Dane dla populacji ITT.

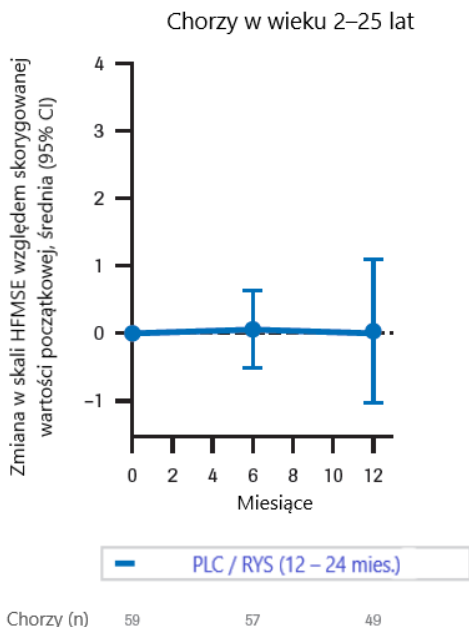
Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

Należy podkreślić, że w grupie chorych, którzy otrzymywali RYS po 12-miesięcznym okresie przyjmowania PLC (stosowania leczenia wyłącznie objawowego) całkowity wynik w skali HFMSE względem skorygowanej wartości początkowej pozostawał na stałym poziomie.

Dane szczegółowe przedstawiono na poniższym wykresie.



**Rysunek 14.**  
**Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE wśród chorych z grupy PLC / RYS**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.

Wyniki przedstawiono dla chorych, dla które dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji. Dane dla populacji ITT.

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*

**5.1.1.4. SMAIS**

Skala SMAIS dotyczy oceny stopnia samodzielności chorych. Obejmuje takie elementy oceny jak na przykład używanie sztućców w czasie jedzenia, mycie zębów czy używanie długopisu.

Dokonano analizy samodzielności chorych w ocenie ich opiekunów oraz w ocenie samych chorych, przy czym samoocena samodzielności została przeprowadzona wyłącznie w grupie chorych w wieku co najmniej 12 lat.

Wykazano znamiennej statystycznie poprawę samodzielności chorych w ocenie opiekunów w czasie 12 miesięcy względem wartości początkowych w grupie RYS w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki oceny przeprowadzonej przez chorych wskazują na znacznie lepsze wyniki uzyskiwane w grupie poddanej leczeniu RYS w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak analiza statystyczna nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

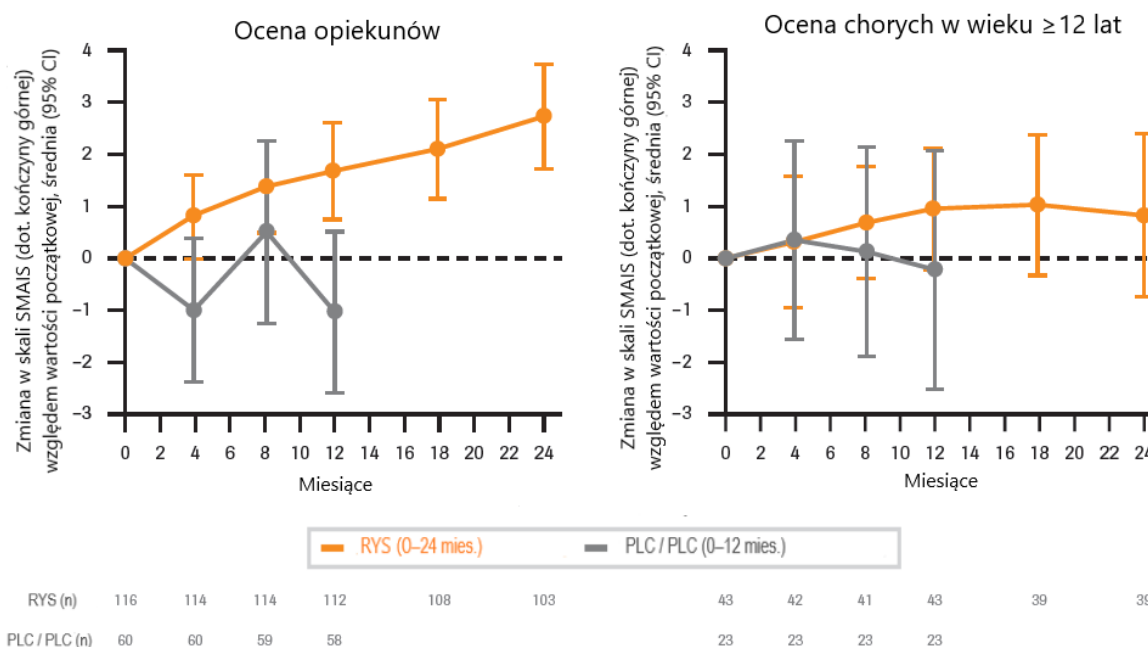
**Tabela 35.**  
**Ocena w skali SMAIS**

| Badanie  | OBS [mies.]                                   | RYS      |   | BSC      |   | MD (95% CI) | IS               |
|--|---|----------|---|----------|---|-------------|------------------|
|  |   | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N |             |                  |
| Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena opiekunów                |   |          |   |          |   |             |                  |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2020)_ poster   | 12<br>(data odjęcia danych:<br>06.09.2019 r.) |          |   |          |   |             | TAK<br>(p=0,002) |
| Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena chorych w wieku ≥ 12 lat |   |          |   |          |   |             |                  |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2020)_ poster   | 12<br>(data odjęcia danych:<br>06.09.2019 r.) |          |   |          |   |             | NIE<br>(p=0,18)  |

Ocena wyników w skali SMAIS została dokonana również w czasie 24 miesięcy leczenia RYS. W ocenie opiekunów nastąpiła znacząca poprawa wyniku w skali SMAIS, natomiast odpowiedzi udzielone przez chorych powyżej 12 r.ż. wskazują na stabilizację uzyskiwanych wyników.

Dane przedstawiono poniżej.

**Rysunek 15.**  
**Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej)**



Data odjęcia danych: 30.09.2020 r. (dane dla 24 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu kontrolnym).

Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali placebo przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.

Zmianę całkowitego wyniku względem wartości początkowej przedstawiono w postaci średniej oraz 95% CI. Dane dla populacji ITT.



W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki wraz z ich interpretacją.

### 5.1.2.1. Zgony

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano zgonu w czasie 12 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania zgonów**

| Badanie (publikacja)                         | OBS [mies.]                                 | RYS     |     | BSC     |    | OR (95% CI) | RD (95% CI)           | IS  |
|--|---|---------|-----|---------|----|-------------|-----------------------|-----|
|  |   | n (%)   | N   | n (%)   | N  |             |                       |     |
| <b>Zgony</b>                                 |   |         |     |         |    |             |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i> | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 0 (0,0) | 120 | 0 (0,0) | 60 | n/o         | 0,00<br>(-0,03; 0,03) | NIE |

### 5.1.2.2. Zdarzenia niepożądane

Dokonano porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń u chorych poddanych terapii RYS względem grupy kontrolnej w czasie 12 miesięcy. W odniesieniu do żadnego z poddanych analizie punktów końcowych nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Autorzy badania wskazali ponadto, iż wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe (tętno, temperatura ciała, ciśnienie krwi, parametry oddechowe) i EKG były również porównywalne pomiędzy grupami.

U żadnego chorego nie zaobserwowano zdarzeń związanych z bezpieczeństwem z przedklinicznej fazy badań (dotyczy oftalmologicznych zdarzeń niepożądanych uwidoczniionych w badaniach z udziałem małp).

Na podstawie zgromadzonych danych można również wnioskować, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w czasie kolejnych 12 miesięcy leczenia RYS była niższa w porównaniu z pierwszymi 12 miesiącami leczenia.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

| Badanie                                     | Pkt. końcowy                       | Stopień nasilenia | OBS [mies.]  | RYS/RYS->RYS |     | BSC/BSC->RYS |    | OR (95% CI)          | RD (95% CI)            | IS  |
|---|------------------------------------|-------------------|--|--------------|-----|--------------|----|----------------------|------------------------|-----|
|   |                                    |                   |  | n (%)        | N   | n (%)        | N  |                      |                        |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>         |                                    |                   |  |              |     |              |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem       | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 111 (92,5)   | 120 | 55 (91,7)    | 60 | 1,12<br>(0,36; 3,51) | 0,01<br>(-0,08; 0,09)  | NIE |
|   | Zdarzenia niepożądane ogółem       | 3.-4.             |  | 21 (17,5)    | 120 | 8 (13,3)     | 60 | 1,38<br>(0,57; 3,33) | 0,04<br>(-0,07; 0,15)  | NIE |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>   |                                    |                   |  |              |     |              |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i> | Zapalenie górnych dróg oddechowych | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 38 (31,7)    | 120 | 18 (30,0)    | 60 | 1,08<br>(0,55; 2,12) | 0,02<br>(-0,13; 0,16)  | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>     |                                    |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 19 (15,8)    | 120 | 6 (10,0)     | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i> |                                    | >3                | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 1 (0,8)      | 120 | 1 (1,7)      | 60 | 0,50<br>(0,03; 8,07) | -0,01<br>(-0,04; 0,03) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i> | Zapalenie nosogardzieli            | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 31 (25,8)    | 120 | 15 (25,0)    | 60 | 1,04<br>(0,51; 2,13) | 0,01<br>(-0,13; 0,14)  | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>     |                                    |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 26 (21,7)    | 120 | 10 (16,7)    | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i> |                                    | >3                | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           |                                    |                   |  |              |     |              |    |                      |                        |     |

| Badanie  | Pkt. końcowy | Stopień nasilenia | OBS [mies.]   | RYS/RYS->RYS |     | BSC/BSC->RYS |    | OR (95% CI)          | RD (95% CI)            | IS  |
|--|--------------|-------------------|---|--------------|-----|--------------|----|----------------------|------------------------|-----|
|  |              |                   |   | n (%)        | N   | n (%)        | N  |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        | Biegunka     | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 20 (16,7)    | 120 | 5 (8,3)      | 60 | 2,20<br>(0,78; 6,19) | 0,08<br>(-0,01; 0,18)  | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>            |              |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 9 (7,5)      | 120 | 6 (10,0)     | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        |              | >3                | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        | Wymioty      | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 17 (14,2)    | 120 | 14 (23,3)    | 60 | 0,54<br>(0,25; 1,19) | -0,09<br>(-0,22; 0,03) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>            |              |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 14 (11,7)    | 120 | 8 (13,3)     | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        |              | >3                | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |              |                   |   |              |     |              |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        | Gorączka     | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 25 (20,8)    | 120 | 10 (16,7)    | 60 | 1,32<br>(0,59; 2,96) | 0,04<br>(-0,08; 0,16)  | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>            |              |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 16 (13,3)    | 120 | 6 (10,0)     | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        |              | >3                | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                 |              |                   |   |              |     |              |    |                      |                        |     |

| Badanie   | Pkt. końcowy | Stopień nasilenia | OBS [mies.]  | RYS/RYS->RYS |     | BSC/BSC->RYS |    | OR (95% CI)          | RD (95% CI)            | IS  |
|---|--------------|-------------------|--|--------------|-----|--------------|----|----------------------|------------------------|-----|
|   |              |                   |  | n (%)        | N   | n (%)        | N  |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>                           | Ból głowy    | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 24 (20,0)    | 120 | 10 (16,7)    | 60 | 1,25<br>(0,55; 2,82) | 0,03<br>(-0,09; 0,15)  | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>                               |              |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 12 (10,0)    | 120 | 10 (16,7)    | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>                           |              | >3                | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |              |                   |  |              |     |              |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>                           | Kaszel       | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 17 (14,2)    | 120 | 12 (20,0)    | 60 | 0,66<br>(0,29; 1,49) | -0,06<br>(-0,18; 0,06) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>                               |              |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 12 (10,0)    | 120 | 5 (8,3)      | 60 | n/o                  | n/o                    | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>                           |              | >3                | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |

\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 0 do 12 miesiąca dotyczą porównania RYS względem BSC

\*\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 12 do 24 miesiąca odnoszą się do grupy chorych kontynuujących leczenie RYS (RYS->RYS) oraz do grupy chorych, którzy po pierwszych 12 miesiącach przyjmowania PLC (stosowania leczenia wyłącznie objawowego) rozpoczęli leczenie RYS (PLC->RYS). Dane zaprezentowano w celu porównania częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 2 kolejnych okresach obserwacji. Nie dokonywano obliczeń mających na celu oszacowanie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmującą przez 24 miesiące RYS a grupą chorych przyjmujących RYS po PLC.

### 5.1.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wśród chorych poddanych terapii RYS w porównaniu z grupą kontrolną nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do żadnego z poddanych ocenie punktów końcowych.

Zgromadzone wyniki świadczą o porównywalnej i bardzo niskiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Co istotne, żadne z odnotowanych zdarzeń nie prowadziło do modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia oraz nie zostało zaklasyfikowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Ponadto w zaślepionej fazie badanie nie odnotowano zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak podwyższone stężenie ALT lub AST w skojarzeniu z podwyższonym stężeniem bilirubiny lub kliniczna żółtaczka oraz podejrzenie przeniesienia czynnika zakaźnego przez badany lek.

Dodatkowo, zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z mniejszą częstością w czasie 12-24 mies. leczenia RYS w porównaniu z pierwszymi 12 mies. terapii (nie przedstawiono odsetków chorych w czasie 12-24 mies.).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 38.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

| Badanie   | Pkt. końcowy   | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                    | RYS       |     | BSC      |    | OR (95% CI)          | RD (95% CI)            | IS  |
|---|--|-------------------|--|-----------|-----|----------|----|----------------------|------------------------|-----|
|   |  |                   |  | n (%)     | N   | n (%)    | N  |                      |                        |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |  |                   |  |           |     |          |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i>      | Ogółem   |                   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 16 (13,3) | 120 | 6 (10,0) | 60 | 1,38<br>(0,51; 3,74) | 0,02<br>(-0,10; 0,14)  | NIE |
|   | Prowadzące do zakończenia leczenia                                       |                   |  | 0 (0,0)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
|   | Prowadzące do zakończenia leczenia/modyfikacji dawki/przerwania leczenia |                   |  | 0 (0,0)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>         |  |                   |  |           |     |          |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i>      | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                       | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 2 (1,7)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2) | 0,02<br>(-0,02; 0,05)  | NIE |
|   |  | >3                |  | 0 (0,0)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                 |  |                   |  |           |     |          |    |                      |                        |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i>      | Nudności   | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 2 (1,7)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2) | 0,02<br>(-0,02; 0,05)  | NIE |
|   |  | >3                |  | 0 (0,0)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
|   | Owrzodzenia w jamie ustnej   | Ogółem            |  | 2 (1,7)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2) | 0,02<br>(-0,02; 0,05)  | NIE |
|   |  | >3                |  | 0 (0,0)   | 120 | 0 (0,0)  | 60 | n/o                  | 0,00<br>(-0,03; 0,03)  | NIE |
|   | Ból w górnej części jamy brzusznej                                       | Ogółem            |  | 1 (0,8)   | 120 | 1 (1,7)  | 60 | 0,50<br>(0,03; 8,07) | -0,01<br>(-0,04; 0,03) | NIE |

| Badanie  | Pkt. końcowy | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                    | RYS     |     | BSC     |    | OR (95% CI)           | RD (95% CI)           | IS  |
|--|--------------|-------------------|--|---------|-----|---------|----|-----------------------|-----------------------|-----|
|  |              |                   |  | n (%)   | N   | n (%)   | N  |                       |                       |     |
|  |              | >3                |  | 0 (0,0) | 120 | 0 (0,0) | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2)  | 0,02<br>(-0,02; 0,05) | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>               |              |                   |  |         |     |         |    |                       |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2<br/>(Mercuri 2020)_ poster</i> | Ból głowy    | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 2 (1,7) | 120 | 1 (1,7) | 60 | 1,00<br>(0,09; 11,25) | 0,00<br>(-0,04; 0,04) | NIE |
|  |              | >3                |  | 0 (0,0) | 120 | 0 (0,0) | 60 | n/o                   | 0,00<br>(-0,03; 0,03) | NIE |

#### **5.1.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RYS w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.

W zakresie porównań przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych znamienne statystycznie, wyższą częstość występowania w grupie RYS w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano jedynie w stosunku do zapalenia płuc w czasie 12 miesięcy. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych chorych.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych RYS była niższa w czasie 12-24 miesiące w porównaniu z pierwszymi 12. miesiącami leczenia.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

| Badanie                                      | Pkt. końcowy   | OBS [mies.]   | RYS/RYS->RYS |     | BSC/BSC->RYS |    | OR<br>(95% CI)        | RD<br>(95% CI)                      | IS  |
|--|--|---|--------------|-----|--------------|----|-----------------------|-------------------------------------|-----|
|  |  |   | n (%)        | N   | n (%)        | N  |                       |                                     |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>  |  |   |              |     |              |    |                       |                                     |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i> | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 24 (20,0)    | 120 | 11 (18,3)    | 60 | 1,11<br>(0,50; 2,46)  | 0,02<br>(-0,10; 0,14)               | NIE |
|  | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia                  |   | 0 (0,0)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                   | 0,00<br>(-0,03; 0,03)               | NIE |
|  | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do przerwania leczenia/zmiany dawkowania |   | 4 (3,3)      | 120 | 2 (3,3)      | 60 | 1,00<br>(0,18; 5,62)  | 0,00<br>(-0,06; 0,06)               | NIE |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>    |  |   |              |     |              |    |                       |                                     |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i> | Zapalenie płuc   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 9 (7,5)      | 120 | 1 (1,7)      | 60 | 4,78<br>(0,59; 38,68) | 0,06<br>(0,001; 0,12) <sup>19</sup> | TAK |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_ poster</i>     |  | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 8 (6,7)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                   | n/o                                 | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i> | Zapalenie żołądka i jelit  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 2 (1,7)      | 120 | 2 (3,3)      | 60 | 0,49<br>(0,07; 3,58)  | -0,02<br>(-0,07; 0,03)              | NIE |
|  | Bakteremia   |   | 2 (1,7)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2)  | 0,02<br>(-0,02; 0,05)               | NIE |

<sup>19</sup> NNH=16 (95%CI: 8; 1 000)

| Badanie  | Pkt. końcowy | OBS [mies.]   | RYS/RYS->RYS |     | BSC/BSC->RYS |    | OR<br>(95% CI)       | RD<br>(95% CI)        | IS  |
|--|--------------|---|--------------|-----|--------------|----|----------------------|-----------------------|-----|
|  |              |   | n (%)        | N   | n (%)        | N  |                      |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        | Grypa        | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 2 (1,7)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2) | 0,02<br>(-0,02; 0,05) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>            |              | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 1 (0,8)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |              |   |              |     |              |    |                      |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster</i>        | Gorączka     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 2 (1,7)      | 120 | 0 (0,0)      | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2) | 0,02<br>(-0,02; 0,05) | NIE |

\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 0 do 12 miesiąca dotyczą porównania RYS względem BSC

\*\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 12 do 24 miesiąca odnoszą się do grupy chorych kontynuujących leczenie RYS (RYS->RYS) oraz do grupy chorych, którzy po pierwszych 12 miesiącach przyjmowania PLC (stosowania leczenia wyłącznie objawowego) rozpoczęli leczenie RYS (PLC->RYS). Dane zaprezentowano w celu porównania częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 2 kolejnych okresach obserwacji. Nie dokonywano obliczeń mających na celu oszacowanie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmującą przez 24 miesiące RYS a grupą chorych przyjmujących RYS po PLC.



| [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]  
[REDACTED]
- [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

\_\_\_\_\_

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

| [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 6. SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

Ocena bezpieczeństwa rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1-3, u których uprzednio zastosowano leczenie z zastosowaniem takich leków przyczynowych jak nusinersen, RG7800, olesoksym oraz AVXS-101 została przeprowadzona na podstawie wyników badania jednoramiennego *JEWELFISH*, wchodzącego w skład procesu badawczego dla rysdyplamu.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 6.1. Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *JEWELFISH* wskazano, że profil bezpieczeństwa RYS u chorych wcześniej leczonych jest spójny z profilem bezpieczeństwa u chorych wcześniej nieleczonych.

Ze względu na różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami w zależności od wcześniejszego leczenia nie jest możliwe porównanie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy tymi podgrupami.

Mediana czasu leczenia RYS wynosiła 3,02 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 31.01.2020 r.) oraz 15,2 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 29.01.2021 r.).

Zestawienia wyników przedstawiono dla częstości występowania;

- zgonów;
- zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

#### 6.1.1. Zgony

W czasie terapii rysdyplamem w 2 linii leczenia u żadnego z uczestnika badania nie doszło do zgonu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania zgonów u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                     | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |                 |                |                   |                            |
|--|--|-----------------------|-----------------|----------------|-------------------|----------------------------|
|  |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*)     | OLE (N=71)     | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)             |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.) | 23,69 (1,0-30,4)      | 3,04 (0,0-32,8) | 3,12 (0,1-8,8) | 2,14 (0,1-3,0)    | 3,02 (0,0-32,8)            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>  | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | b/d                   | b/d             | b/d            | b/d               | 15,2 (0,9-47,0) / N=173*** |
| <b>Zgony ogółem</b>                      |  |                       |                 |                |                   |                            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | Zgony, n (%) (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)                               | 0 (0,0)               | 0 (0,0)         | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           | 0 (0,0)                    |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>  | Zgony, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)                               | 0 (0,0)               | 0 (0,0)         | 0 (0,0) / N=70 | 0 (0,0)           | 0 (0,0) / N=173***         |

\* 3 chorych wcześniej leczonych również OLE

\*\*1 chory leczony AVXS-101 był również leczony wcześniej NUS

\*\*\*1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania

### 6.1.2. Zdarzenia niepożądane

W przypadku czasu leczenia RYS wynoszącego 3,02 mies. (mediana) u chorych poddanych terapii rysdyplamem w ramach 2 linii leczenia zdarzenia niepożądane ogółem stwierdzono u ok. 72% chorych. Nie odnotowano natomiast przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy, które odnotowano odpowiednio u ok. 13% i ok. 12% chorych ogółem.

W czasie 15,2 mies. terapii RYS (mediana) wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 91,9% chorych, a u 1 chorego odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do zakończenia leczenia. Podobnie jak w przypadku krótszego okresu

obserwacji, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 17% chorych).

Należy podkreślić, że u chorych poddanych terapii RYS, leczonych uprzednio AVXS-101 po 12. miesiącach terapii odnotowane zdarzenia niepożądane były podobne do zdarzeń, które raportowano w populacji ogólnej otrzymującej RYS.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryśdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                     | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |                 |                  |                   |                                      |
|--|--|-----------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------------------------|
|  |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*)     | OLE (N=71)       | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)                       |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.) | 23,69 (1,0-30,4)      | 3,04 (0,0-32,8) | 3,12 (0,1-8,8)   | 2,14 (0,1-3,0)    | 3,02 (0,0-32,8)                      |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>  | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | b/d                   | b/d             | b/d              | b/d               | 15,2 (0,9-47,0) / N=173 <sup>^</sup> |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>      |  |                       |                 |                  |                   |                                      |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)        | 11 (84,6)             | 60 (78,9)       | 44 (62,0)        | 10 (71,4)         | 125 (72,3)                           |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>  | Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)        | 12 (92,3)             | 71 (93,4)       | 63 (90,0) / N=70 | 13 (92,9)         | 159 (91,9) / N=173 <sup>^</sup>      |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, n (%) (data            | 0 (0,0)               | 0 (0,0)         | 0 (0,0)          | 0 (0,0)           | 0 (0,0)                              |

| Badanie (publikacja)                      | Punkt końcowy   | Wcześniejsze leczenie |             |                  |                   |                     |
|---|---|-----------------------|-------------|------------------|-------------------|---------------------|
|   |   | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*) | OLE (N=71)       | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)      |
|   | odcięcia danych: 31.01.2020 r.)   |                       |             |                  |                   |                     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | 0 (0,0)               | 1 (1,3)***  | 0 (0,0) / N=70   | 0 (0,0)           | 1 (0,6) / N=173***^ |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |   |                       |             |                  |                   |                     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | Zakażenie górnych dróg oddechowych (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)                              | 0 (0,0)               | 12 (15,8)   | 9 (12,7)         | 1 (7,1)           | 22 (12,6)           |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Zakażenie górnych dróg oddechowych (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)                              | 0 (0,0)               | 14 (18,4)   | 14 (20,0) / N=70 | 2 (14,3)          | 30 (17,3) / N=173^  |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | Zapalenie nosogardzieli (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)   | 1 (7,7)               | 5 (6,6)     | 5 (7,0)          | 1 (7,1)           | 12 (6,9)            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Zapalenie nosogardzieli (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)   | 2 (15,4)              | 7 (9,2)     | 6 (8,6) / N=70   | 2 (14,3)          | 17 (9,8) / N=173    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>         |   |                       |             |                  |                   |                     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | Nudności (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  | 0 (0,0)               | 9 (11,8)    | 3 (4,2)          | 0 (0,0)           | 12 (6,9)            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Nudności (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)  | 0 (0,0)               | 14 (18,4)   | 5 (7,1) / N=70   | 1 (7,1)           | 20 (11,6) / N=173^  |



| Badanie (publikacja)                               | Punkt końcowy                                   | Wcześniejsze leczenie |             |                 |                   |                    |
|--|---|-----------------------|-------------|-----------------|-------------------|--------------------|
|  |   | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*) | OLE (N=71)      | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>           | Biegunka (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  | 0 (0,0)               | 8 (10,5)    | 4 (5,6)         | 1 (7,1)           | 13 (7,5)           |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>            | Biegunka (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)  | 0 (0,0)               | 14 (18,4)   | 4 (5,7) / N=70  | 1 (7,1)           | 19 (11,0) / N=173^ |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>            | Wymioty (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)   | 1 (7,7)               | 5 (6,6)     | 6 (8,6) / N=70  | 2 (14,3)          | 14 (8,1) / N=173   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |   |                       |             |                 |                   |                    |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>           | Gorączka (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  | 1 (7,7)               | 8 (10,5)    | 2 (2,8)         | 3 (21,4)          | 14 (8,0)           |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>            | Gorączka (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)  | 1 (7,7)               | 17 (22,4)   | 8 (11,4) / N=70 | 4 (28,6)          | 30 (17,3) / N=173^ |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                 |   |                       |             |                 |                   |                    |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>           | Ból głowy (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.) | 0 (0,0)               | 13 (17,1)   | 7 (9,9)         | 0 (0,0)           | 20 (11,5)          |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>            | Ból głowy (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | 1 (7,7)               | 17 (22,4)   | 8 (11,4) / N=70 | 4 (28,6)          | 30 (17,3) / N=173^ |

\* 3 chorych wcześniej leczonych również OLE

\*\*1 chory leczony AVXS-101 był również leczony wcześniej NUS

\*\*\*jeden chory leczony uprzednio nusinersenem został wycofany z badania z powodu wystąpienia zespołu jelita drażliwego i napady paniki, które nie były związane ze stosowaniem rysdyplamu

^1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania; rysdyplam stosowało 173 chorych

### 6.1.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u ok. 13% i 19% chorych ogółem, odpowiednio w krótszym i dłuższym okresie leczenia.

Nie odnotowano przypadku wykluczenia z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w żadnym z analizowanych punktów czasowych.

Szczegółowe zestawienie wyników zawiera tabela poniżej.

**Tabela 53.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                                     | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |                 |                 |                   |                            |
|--|--|-----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|----------------------------|
|  |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*)     | OLE (N=71)      | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)             |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>                 | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)   | 23,69 (1,0-30,4)      | 3,04 (0,0-32,8) | 3,12 (0,1-8,8)  | 2,14 (0,1-3,0)    | 3,02 (0,0-32,8)            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>                  | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)   | b/d                   | b/d             | b/d             | b/d               | 15,2 (0,9-47,0) / N=173*** |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b> |  |                       |                 |                 |                   |                            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>                 | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)                             | 3 (23,1)              | 15 (19,7)       | 5 (7,0)         | 0 (0,0)           | 23 (13,2)                  |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>                  | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)                             | 6 (46,2)              | 19 (25,0)       | 8 (11,3) / N=70 | 0 (0,0)           | 33 (19,1) / N=173***       |
|  | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | 0 (0,0)               | 0 (0,0)         | 0 (0,0) / N=70  | 0 (0,0)           | 0 (0,0) / N=173***         |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy          | Wcześniejsze leczenie |             |            |                   |                |
|----------------------|------------------------|-----------------------|-------------|------------|-------------------|----------------|
|                      |                        | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*) | OLE (N=71) | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174) |
|                      | danych: 29.01.2021 r.) |                       |             |            |                   |                |

\* 3 chorych wcześniej leczonych również OLE

\*\*1 chory leczony AVXS-101 był również leczony wcześniej NUS

\*\*\*1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania; rysdyplam stosowało 173 chorych

#### 6.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie terapii RYS w 2 linii u 8% i 13,8% chorych ogółem odpowiednio w przypadku mediany leczenia RYS wynoszącej 3,02 mies. oraz 15,2 mies. Najczęściej stwierdzano je w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii nusinersenem (krótszy okres leczenia) i RG7800 (dłuższy okres leczenia). Pozostałe poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano z bardzo niską częstością, przy czym każde ze zdarzeń również najczęściej odnotowywano w podgrupie chorych poddanych uprzednio leczeniu NUS. Zależność ta występowała w obydwu analizowanych punktach czasowych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                        | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |                 |                |                   |                             |
|---|--|-----------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------------------|
|   |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*)     | OLE (N=71)     | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)              |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>    | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.) | 23,69 (1,0-30,4)      | 3,04 (0,0-32,8) | 3,12 (0,1-8,8) | 2,14 (0,1-3,0)    | 3,02 (0,0-32,8)             |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>     | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | b/d                   | b/d             | b/d            | b/d               | 15,2 (0,9-47,0) / N=173**** |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b> |  |                       |                 |                |                   |                             |

| Badanie (publikacja)                      | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |             |                 |                   |                       |
|---|--|-----------------------|-------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
|   |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*) | OLE (N=71)      | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)        |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  | 1 (7,7)               | 9 (11,8)    | 3 (4,2)         | 1 (7,1)           | 14 (8,0)              |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)  | 3 (23,1)              | 11 (14,5)   | 8 (11,3) / N=70 | 2 (14,3)          | 24 (13,8) / N=173**** |
|   | Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku, n (%) (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | 1 (7,7)               | 3 (3,9)     | 2 (2,9) / N=70  | 0 (0,0)           | 6 (3,5) / N=173****   |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |  |                       |             |                 |                   |                       |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | Zakażenie dolnych dróg oddechowych (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)   | 0 (0,0)               | 3 (3,9)     | 2 (2,8)         | 0 (0,0)           | 3 (1,7)               |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Zakażenie dolnych dróg oddechowych (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)   | 0 (0,0)               | 1 (1,3)     | 2 (2,9) / N=70  | 0 (0,0)           | 3 (1,7) / N=173***    |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | Zakażenie górnych dróg oddechowych (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)   | 0 (0,0)               | 1 (1,3)     | 0 (0,0)         | 0 (0,0)           | 3 (1,7)               |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>   | Zakażenie górnych dróg oddechowych (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)   | 0 (0,0)               | 3 (3,9)     | 0 (0,0) / N=70  | 0 (0,0)           | 3 (1,7) / N=173***    |
|   | Zapalenie płuc (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)   | 0 (0,0)               | 2 (2,6)     | 1 (1,4) / N=70  | 1 (7,1)           | 4 (2,3) / N=173***    |

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |             |                |                   |                    |
|---|--|-----------------------|-------------|----------------|-------------------|--------------------|
|   |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*) | OLE (N=71)     | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |                       |             |                |                   |                    |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>                              | Niewydolność oddechowa (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.) | 0 (0,0)               | 2 (2,6)     | 0 (0,0)        | 0 (0,0)           | 2 (1,1)            |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>                               | Niewydolność oddechowa (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | 0 (0,0)               | 3 (3,9)     | 0 (0,0) / N=70 | 0 (0,0)           | 3 (1,7) / N=173*** |

\* 3 chorych wcześniej leczonych również OLE

\*\*1 chory leczony AVXS-101 był również leczony wcześniej NUS

\*\*\*1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania; rysdyplam stosowało 173 chorych

### 6.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano w trakcie leczenia RYS w 2 linii leczenia tylko u jednego chorego uprzednio poddanego terapii z zastosowaniem olesoksymu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)   | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |                 |                |                   |                          |
|--|--|-----------------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------------------|
|  |  | RG7800 (N=13)         | NUS (N=76*)     | OLE (N=71)     | AVXS-101 (N=14**) | Ogółem (N=174)           |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>                         | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)                       | 23,69 (1,0-30,4)      | 3,04 (0,0-32,8) | 3,12 (0,1-8,8) | 2,14 (0,1-3,0)    | 3,02 (0,0-32,8)          |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez.</i>                          | Czas leczenia RYS, mediana (zakres) [m-ce] (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.)                       | b/d                   | b/d             | b/d            | b/d               | 15,2 (0,9-47,0) / N=173# |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b> |  |                       |                 |                |                   |                          |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>                         | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, n (%) (data odcięcia danych: 31.01.2020 r.) | 0 (0,0)               | 0 (0,0)         | 1 (1,4)***     | 0 (0,0)           | 1 (0,6)                  |

| Badanie<br>(publikacja)                         | Punkt końcowy  | Wcześniejsze leczenie |                |                                |                      |                                  |
|---|--|-----------------------|----------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|
|   |  | RG7800<br>(N=13)      | NUS<br>(N=76*) | OLE<br>(N=71)                  | AVXS-101<br>(N=14**) | Ogółem<br>(N=174)                |
| <i>JEWELFISH<br/>(Chiriboga<br/>2021)_prez.</i> | Ciężkie zdarzenia<br>niepożądane związane z<br>leczeniem ogółem, n (%)<br>(data odcięcia danych:<br>29.01.2021 r.) | 0 (0,0)               | 0 (0,0)        | 1 (1,4) /<br>N=70 <sup>^</sup> | 0 (0,0)              | 1 (0,6) /<br>N=173 <sup>^#</sup> |

\* 3 chorych wcześniej leczonych również OLE

\*\*1 chory leczony AVXS-101 był również leczony wcześniej NUS

\*\*\* Tachykardia nadkomorowa została uznana przez badacza jako związana ze stosowaniem RYS (w kontekście niedotlenienia) i wyleczona w czasie trwania terapii RYS

<sup>^</sup>1 SAE (częstoskurcz nadkomorowy) został uznany przez badacza za związany z leczeniem RYS oraz ustąpił wraz z trwającym leczeniem RYS

<sup>#</sup>1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania; rysdyplam stosowało 173 chorych

## 7. Chorzy przedobjawowi ze zdiagnozowanym SMA

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie *RAINBOWFISH*, które jest jednym z badań prowadzonych w ramach procesu badawczego dla rysdyplamu. Badanie to dotyczy chorych przedobjawowych, u których SMA zostało zdiagnozowane testem genetycznym. Aktualnie badanie jest w toku<sup>21</sup> a wyniki są obecnie dostępne łącznie dla 12 chorych, przy czym wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla tych, którzy byli leczeni RYS przez co najmniej 12 miesięcy (N=5).

W kontekście chorych przedobjawowych należy zauważyć, że obecnie program badań przesiewowych w Polsce obejmujący również diagnostykę w kierunku SMA dopiero zaczyna funkcjonować a na wdrożenie go w pełnym zakresie przewidziano kilkanaście miesięcy. W tym czasie chorzy ze względu na brak wczesnego rozpoznania SMA przed wystąpieniem objawów choroby obejmowani są leczeniem na późniejszym etapie, kiedy rozpoznanie najczęściej stawia się na podstawie objawów i potwierdza się je badaniem genetycznym. Ci sami chorzy w przypadku istnienia już teraz programu badań przesiewowych kwalifikowaliby się do Programu lekowego na etapie przedobjawowym choroby. Należy zatem wnioskować, że wprowadzenie programu przesiewowego spowoduje jedynie przesunięcie w czasie momentu, kiedy chorzy rozpoczynają leczenie. Chorzy przedobjawowi nie są zatem nowymi chorymi, którzy do tej pory nie byli leczeni.

Za taką argumentacją przemawia również fakt, że skoro w populacji najmłodszych chorych (badanie *FIREFISH*) uzyskiwane są tak dobre efekty to w populacji jeszcze młodszej, u której terapia RYS zostanie wdrożona przed wystąpieniem objawów spodziewane wyniki są tym lepsze. Fakt ten podkreślili eksperci kliniczni w procesie prowadzonym przez NICE [*NICE 2020*].

W ramach uwag konsultacyjnych zgłaszanych w procesie oceny rysdyplamu podkreślano, że:

- rekomendacja powinna uwzględniać podgrupy chorych (w oparciu o przebieg choroby i czas od diagnozy) oraz, że należy również uwzględnić przedobjawową postać SMA;

---

<sup>21</sup> charakterystyka badania została przedstawiona w załączniku

- populację docelową powinni stanowić zarówno dzieci, jak i dorośli z SMA 5q. Badania kliniczne dla RYS przeprowadzono także na niemowlętach z przedobjawowym SMA, więc istotne jest, aby tacy chorzy zostali włączeni do rozważanej populacji;
- uwzględniając zarówno specyfikę SMA, jak również brak wyraźnych podziałów między typami choroby, wszyscy chorzy (w tym chorzy przedobjawowi) powinni mieć równy dostęp do leczenia a rekomendacja powinna wyraźnie obejmować niemowlęta przedobjawowe z genetycznie potwierdzonym SMA 5q, stanowiące populację uczestników badania *RAINBOWFISH*.

Dla nusinersenu dostępne są wyniki badania *NURTURE*, które również jest prowadzone z udziałem chorych przedobjawowych. We wniosku refundacyjnym dla NUS w Polsce w 2017 roku, w dossier refundacyjnym uwzględniono jego wyniki. Wyjściowo w badaniu uczestniczyło 20 chorych, jednak w trakcie trwania badania nastąpiła znacząca utrata chorych i ostatecznie po 421 dniach obserwacji wyniki dostępne były już tylko dla 5 chorych. Wartość merytoryczna tych danych jest zatem ograniczona. Najnowsze wyniki badania *NURTURE*, które obejmują czas trwania leczenia wynoszący do 4,8 lat, nie zawierają informacji dot. mediany czasu leczenia czy informacji o rozkładzie chorych dla kolejnych punktów odcięcia. Istnieje zatem duża niepewność co do tego, czy uzyskane dla najdłuższego okresu obserwacji wyniki nie zostały przedstawione tylko dla pojedynczych chorych. Dlatego też wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania nusinersenu u chorych przedobjawowych na podstawie tych danych wydaje się być ryzykowne.

Istnieje ponadto niepewność w jaki sposób analizowano wyniki dotyczące chorych, u których w trakcie trwania badania *NURTURE* pojawiły się objawy SMA (o chorych bezobjawowych co do zasady można mówić w początkowym okresie leczenia). Co więcej, w przedstawionych danych nie zaprezentowano wyników dotyczących oceny czasu do wystąpienia objawów SMA.

Zidentyfikowano wyniki badania *NURTURE* opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej (publikacja *De Vivo 2019*), w której mediana okresu leczenia wynosiła 33,9 (zakres: 25,3–45,1) miesięcy, podczas gdy wyniki dla RYS z badania *RAINBOWFISH* dostępne są dla okresu leczenia, którego mediana wynosi 7,4 (zakres: 1,1–18,1) miesiąca. Ze względu na znaczące różnice w okresach leczenia, jak również brak w publikacji *De Vivo 2019* wyników dla punktów końcowych raportowanych w badaniu *RAINBOWFISH* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, nie było możliwe zaprezentowanie porównawczej analizy wyników RYS względem NUS w populacji chorych przedobjawowych. Wyniki z badania *RAINBOWFISH* zgromadzone do 20.02.2021 roku. przedstawiono w poniższych rozdziałach.



Zgromadzone dane dają podstawy do wnioskowania, iż rysdyplam powinien uzyskać pozytywną decyzję refundacyjną również w tej podgrupie chorych.

## 7.1.1. Ocena skuteczności

### 7.1.1.1. HINE-2

Większość niemowląt leczonych RYS przez  $\geq 12$  miesięcy osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci.

Dane przedstawiono w większości przypadków dla najtrudniejszych do osiągnięcia kamieni milowych w ramach każdej z zaprezentowanych kategorii oceny. Zaprezentowano wyniki osiągnięte przez każde niemowlę zgodnie ze skalą HINE-2 podczas ostatniej oceny przeprowadzonej przed datą odcięcia danych.

Należy podkreślić, że 100% niemowląt osiągnęło wszystkie kamienie milowe w zakresie motoryki w ramach dobrowolnego uścisku i zdolności kopania.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju)**

| Badanie (publikacja)                                   | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy                 |                                      | RYS       |   |
|--|--|-------------------------------|--------------------------------------|-----------|---|
|  |  |                               |                                      | n (%)     | N |
| <b>HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju)</b> |  |                               |                                      |           |   |
| <i>RAINBOWFISH</i><br>(Finkel 2021)_prez               | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | <b>HINE-2: kontrola głowy</b> | Utrzymywanie głowy pionowo cały czas | 5 (100,0) | 5 |
|  |  | <b>HINE-2: siedzenie</b>      | Obraca się w siadzie                 | 5 (100,0) | 5 |
|  |  | <b>HINE-2: obroty</b>         | Obrót z pleców na brzuch             | 5 (100,0) | 5 |
|  |  | <b>HINE-2: raczkowanie</b>    | Na rękach i kolanach                 | 5 (100,0) | 5 |
|  |  | <b>HINE-2: stanie</b>         | Stoi z podparciem                    | 1 (20,0)* | 5 |
|  |  |                               | Stoi bez podparcia                   | 4 (80,0)  | 5 |
|  |  | <b>HINE-2: chodzenie</b>      | Buja się/podbija na nogach           | 1 (20,0)* | 5 |
|  |  |                               | Chodzi bez podparcia                 | 4 (80,0)  | 5 |

\*niemowlę w wieku 15,47 mies. podczas ostatniej oceny przeprowadzonej przed datą odcięcia danych (wartość referencyjna rozwoju niemowlęcia zawiera się w przedziale od 1 do 99 centyla zgodnie z WHO)

### 7.1.1.1. CHOP-INTEND

W momencie odcięcia danych 4 z 5 niemowląt (80,0%), które otrzymywały ryśdyplam przez co najmniej 12 miesięcy osiągnęło maksymalny wynik w skali CHOP-INTEND (64 pkt.) a pozostałe dziecko uzyskało wynik w skali tylko o 1 punkt niższy, tj. 63 punkty.

Należy podkreślić, że już po 4 miesiącach leczenia 4 z 5 dzieci uzyskało wynik w skali CHOP-INTEND wynoszący co najmniej 60 punktów a 1 dziecko – wynik wynoszący 58 punktów. Zgromadzone dane świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji oraz szybkim jej uzyskiwaniu w populacji chorych przedobjawowych.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND**

| Badanie (publikacja)                     | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy                                  | RYS       |   |
|--|--|--|-----------|---|
|  |  |  | n (%)     | N |
| <b>CHOP-INTEND</b>                       |  |  |           |   |
| <i>RAINBOWFISH</i><br>(Finkel 2021)_prez | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Uzyskanie wyniku $\geq 60$ pkt.                | 5 (100,0) | 5 |
|  |  | Uzyskanie wyniku 64 pkt.<br>(wynik maksymalny) | 4 (80,0)  | 5 |
|  |  | Uzyskanie wyniku 63 pkt.                       | 1 (20,0)  | 5 |
| <i>RAINBOWFISH</i><br>(Finkel 2021)_prez | 4<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.)  | Uzyskanie wyniku $\geq 60$ pkt.                | 4 (80,0)  | 5 |
|  |  | Uzyskanie wyniku 58 pkt.                       | 1 (20,0)  | 5 |

### 7.1.2. Ocena bezpieczeństwa

#### 7.1.2.1. Zgony

W badaniu *RAINBOWFISH* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, zarówno w populacji ogółem, jaki i w podgrupach chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania zgonów**

| Badanie (publikacja)                     | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy | Subpopulacja              | RYS     |    |
|--|--|---------------|---------------------------|---------|----|
|  |  |               |                           | n (%)   | N  |
| <b>Zgony ogółem</b>                      |  |               |                           |         |    |
| <i>RAINBOWFISH</i><br>(Finkel 2021)_prez | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Zgony         | Ogółem                    | 0 (0,0) | 12 |
|  |  |               | 2 kopie genu <i>SMN2</i>  | 0 (0,0) | 5  |
|  |  |               | >2 kopie genu <i>SMN2</i> | 0 (0,0) | 7* |

\*5 z 7 chorych w podgrupie uczestników badania z >2 kopiami genu *SMN2* miało dokładnie 3 kopie genu

### 7.1.2.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *RAINBOWFISH* podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u ok. 83% chorych. Należy zauważyć, że żadne zdarzenie niepożądane nie doprowadziło do zakończenia leczenia RYS, przy czym u 1 chorego z >2 kopiami genu *SMN2* odnotowano pojawienie się zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku.

Dodatkowo w badaniu *RAINBOWFISH* przedstawiono także dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych u  $\geq 2$  chorych. Do najczęściej występujących zaliczono: przekrwienie błony śluzowej nosa (ok. 33% chorych ogółem), kaszel (ok. 25% chorych ogółem) oraz ząbkowanie (ok. 25% chorych ogółem).

Warto podkreślić, że w momencie odcięcia danych nie raportowano zmian okulistycznych i zmian skórnych związanych z rysdyplamem, a parametry hematologiczne utrzymywały się na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji.

Szczegółowe informacje podano w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych**

| Badanie (publikacja)                     | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy                | Subpopulacja              | RYS       |    |
|--|--|------------------------------|---------------------------|-----------|----|
|  |  |                              |                           | n (%)     | N  |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>      |  |                              |                           |           |    |
| <i>RAINBOWFISH</i><br>(Finkel 2021)_prez | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Zdarzenia niepożądane ogółem | Ogółem                    | 10 (83,3) | 12 |
|  |  |                              | 2 kopie genu <i>SMN2</i>  | 4 (80,0)  | 5  |
|  |  |                              | >2 kopie genu <i>SMN2</i> | 6 (85,7)  | 7* |

| Badanie (publikacja)  | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy  | Subpopulacja       | RYS      |    |
|---|---|--|--------------------|----------|----|
|   |   |  |                    | n (%)    | N  |
|   |   | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia                          | Ogółem             | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 0 (0,0)  | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 0 (0,0)  | 7* |
|   |   | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku | Ogółem             | 1 (8,3)  | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 0 (0,0)  | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 1 (14,3) | 7* |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |   |  |                    |          |    |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez  | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Ząbkowanie   | Ogółem             | 3 (25,0) | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 1 (20,0) | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 2 (28,6) | 7* |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |  |                    |          |    |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez  | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Przekrwienie błony śluzowej nosa   | Ogółem             | 4 (33,3) | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 1 (20,0) | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 3 (42,9) | 7* |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez  | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Kaszel   | Ogółem             | 3 (25,0) | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 0 (0,0)  | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 3 (42,9) | 7* |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |  |                    |          |    |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez  | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Wymioty  | Ogółem             | 3 (25,0) | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 1 (20,0) | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 2 (28,6) | 7* |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez  | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Ból brzucha  | Ogółem             | 2 (16,7) | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 2 (40,0) | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 0 (0,0)  | 7* |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez  | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Biegunka   | Ogółem             | 2 (16,7) | 12 |
|   |   |  | 2 kopie genu SMN2  | 0 (0,0)  | 5  |
|   |   |  | >2 kopie genu SMN2 | 2 (28,6) | 7* |

| Badanie (publikacja)                               | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy             | Subpopulacja       | RYS      |    |
|--|--|---------------------------|--------------------|----------|----|
|  |  |                           |                    | n (%)    | N  |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez                     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Zapalenie żołądka i jelit | Ogółem             | 2 (16,7) | 12 |
|  |  |                           | 2 kopie genu SMN2  | 1 (20,0) | 5  |
|  |  |                           | >2 kopie genu SMN2 | 1 (14,3) | 7* |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>        |  |                           |                    |          |    |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez                     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Egzema                    | Ogółem             | 2 (16,7) | 12 |
|  |  |                           | 2 kopie genu SMN2  | 1 (20,0) | 5  |
|  |  |                           | >2 kopie genu SMN2 | 1 (14,3) | 7* |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez                     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Grudka (ang. papule)      | Ogółem             | 2 (16,7) | 12 |
|  |  |                           | 2 kopie genu SMN2  | 2 (40,0) | 5  |
|  |  |                           | >2 kopie genu SMN2 | 0 (0,0)  | 7* |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |  |                           |                    |          |    |
| RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez                     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>20.02.2021 r.) | Gorączka                  | Ogółem             | 2 (16,7) | 12 |
|  |  |                           | 2 kopie genu SMN2  | 0 (0,0)  | 5  |
|  |  |                           | >2 kopie genu SMN2 | 2 (28,6) | 7* |

\*5 z 7 chorych w podgrupie uczestników badania z >2 kopiami genu SMN2 miało dokładnie 3 kopie genu

### 7.1.2.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 25% chorych (3 niemowlęta), w tym u 1 chorego z 2 kopiami genu SMN2 oraz u 2 chorych z >2 kopiami genu SMN2. Łącznie odnotowano pojawienie się czterech zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Były to zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej (obydwa zdarzenia u 1 niemowlęcia), biegunka (u 1 niemowlęcia) oraz przebarwienia skóry (u 1 niemowlęcia).

W momencie odcięcia danych ww. zdarzenia niepożądane ustąpiły lub ustępowały w trakcie leczenia rysdyplamem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy   | Subpopulacja              | RYS      |    |
|--|---|---|---------------------------|----------|----|
|  |   |   |                           | n (%)    | N  |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b> |   |   |                           |          |    |
| <i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>                    | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem   | Ogółem                    | 3 (25,0) | 12 |
|  |   |   | 2 kopie genu <i>SMN2</i>  | 1 (20,0) | 5  |
|  |   |   | >2 kopie genu <i>SMN2</i> | 2 (28,6) | 7* |
|  |   | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem prowadzące do zakończenia leczenia                          | Ogółem                    | 0 (0,0)  | 12 |
|  |   |   | 2 kopie genu <i>SMN2</i>  | 0 (0,0)  | 5  |
|  |   |   | >2 kopie genu <i>SMN2</i> | 0 (0,0)  | 7* |
|  |   | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku | Ogółem                    | 0 (0,0)  | 12 |
|  |   |   | 2 kopie genu <i>SMN2</i>  | 0 (0,0)  | 5  |
|  |   |   | >2 kopie genu <i>SMN2</i> | 0 (0,0)  | 7* |

\*5 z 7 chorych w podgrupie uczestników badania z >2 kopiami genu *SMN2* miało dokładnie 3 kopie genu

### 7.1.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Podczas 12 miesięcy obserwacji zgłoszono wystąpienie jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego – zapalenia żołądka i jelit o etiologii norowirusowej. Należy podkreślić, że zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem RYS.

Wyniki szczegółowe umieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**  
**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych**

| Badanie (publikacja)                        | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy                        | Subpopulacja              | RYS      |    |
|---|---|--------------------------------------|---------------------------|----------|----|
|   |   |                                      |                           | n (%)    | N  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b> |   |                                      |                           |          |    |
| <i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.) | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | Ogółem                    | 1 (8,3)  | 12 |
|   |   |                                      | 2 kopie genu <i>SMN2</i>  | 0 (0,0)  | 5  |
|   |   |                                      | >2 kopie genu <i>SMN2</i> | 1 (14,3) | 7* |

\*5 z 7 chorych w podgrupie uczestników badania z >2 kopiami genu *SMN2* miało dokładnie 3 kopie genu

### 7.1.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W trakcie 12-miesięcy obserwacji w badaniu *RAINBOWFISH* u żadnego chorego nie raportowano przypadku wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, zarówno w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**  
**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

| Badanie<br>(publikacja)  | OBS [mies.]                                       | Punkt końcowy   | Subpopulacja                 | RYS     |    |
|--|---|---|------------------------------|---------|----|
|  |   |   |                              | n (%)   | N  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b> |   |   |                              |         |    |
| <i>RAINBOWFISH</i><br>(Finkel 2021)_prez                         | 12<br>(data odcięcia<br>danych:<br>20.02.2021 r.) | Ciężkie zdarzenia<br>niepożądane związane<br>z leczeniem ogółem | Ogółem                       | 0 (0,0) | 12 |
|  |   |   | 2 kopie genu<br><i>SMN2</i>  | 0 (0,0) | 5  |
|  |   |   | >2 kopie genu<br><i>SMN2</i> | 0 (0,0) | 7* |

\*5 z 7 chorych w podgrupie uczestników badania z >2 kopiami genu *SMN2* miało dokładnie 3 kopie genu

## 8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Evrysdi® [ChPL Evrysdi®];
- FDA 2021 [FDA 2021];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO 2021];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2021].

### 8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód. Chorzy w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi® należy wykluczyć ciążę u chorych w wieku rozrodczym.

##### Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn

W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Evrysdi®. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi® należy omówić strategię zachowania płodności z chorymi płci męskiej w wieku rozrodczym. Wpływ produktu Evrysdi® na płodność mężczyzn nie był badany.

##### Toksyczny wpływ na siatkówkę

Wpływ produktu leczniczego Evrysdi® na strukturę siatkówki obserwowany w badaniach nieklinicznych bezpieczeństwa nie był obserwowany w badaniach klinicznych u chorych z SMA. Jednak dane z badań długoterminowych są nadal ograniczone. Z tego względu nie



ustalono, jakie jest znaczenie kliniczne tych wyników badań nieklinicznych w dłuższej perspektywie czasowej.

### **Stosowanie z terapią genową SMA**

Dane dotyczące skuteczności leczenia produktem Evrysdi® stosowanym u chorych, którzy wcześniej otrzymywali terapię genową z genem SMN1, nie są dostępne.

### **Substancje pomocnicze**

#### Izomalt

Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera izomalt (2,97 mg/ml). Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

#### Sód

Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera 0,375 mg benzoesu sodu/ml. Benzoesan sodu może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 5 mg, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Chorzy w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Zarówno chorzy, jak i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Przed rozpoczęciem terapii produktem Evrysdi® należy sprawdzić czy chora w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Evrysdi® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Evrysdi® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rysdyplam przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysdyplamu do mleka. Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

### Płodność

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że płodność u mężczyzn może zostać zmniejszona podczas leczenia. Na podstawie obserwacji w badaniach na zwierzętach należy oczekiwać, że wpływ na plemniki będzie odwracalny po zakończeniu leczenia rysdyplamem.

Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia lub po okresie bez leczenia trwającym co najmniej 4 miesiące. Mężczyźni, którzy chcieliby zostać ojcami powinni przerwać leczenie na minimum 4 miesiące. Leczenie można wznowić po poczęciu dziecka.

Na podstawie danych nieklinicznych można spodziewać się braku wpływu rysdyplamu na płodność kobiet.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

U chorych z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (48,4%), wysypka (27,4%) i biegunka (16,1%).

U chorych z SMA o późniejszym początku do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (21,7%), ból głowy (20,0%), biegunka (16,7%) i wysypka (16,7%).

Działania niepożądane wymienione wyżej występowały bez możliwości do określenia wzorca klinicznego lub czasowego oraz na ogół ustępowały pomimo kontynuowania leczenia u chorych z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania sklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ). Działania niepożądane z badań klinicznych wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

**Tabela 1.**

**Działania niepożądane występujące u chorych z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku leczonych produktem leczniczym Evrysdi®**

|   | Działanie niepożądane                                 | Częstość występowania |               |
|---|---|-----------------------|---------------|
|   |   | SMA1                  | SMA2 i SMA3   |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza) | Często                | Często        |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Ból głowy   | Nie dotyczy           | Bardzo często |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Biegunka  | Bardzo często         | Bardzo często |
|   | Nudności  | Nie dotyczy           | Często        |
|   | Owrzodzenia jamy ustnej i afty                        | Często                | Często        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka*  | Bardzo często         | Bardzo często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów  | Nie dotyczy           | Często        |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Gorączka (w tym bardzo wysoka)                        | Bardzo często         | Bardzo często |

\*obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, rumień, alergiczne zapalenie skóry

### 8.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Zaburzenia płodności

Leczenie rysdyplamem wiązało się z zatrzymaniem rozwoju męskich komórek rozrodczych u szczurów i małp. Wpływ rysdyplamu na plemniki jest prawdopodobnie związany z zakłócaniem przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek oraz jest charakterystyczny dla

etapu i należy spodziewać się, że będzie odwracalny. Nie obserwowano wpływu na narządy rozrodcze samic szczurów i małp po leczeniu rysdyplamem.

### **Wpływ na strukturę siatkówki**

Przewlekłe podawanie rysdyplamu małpom dostarczyło dowodów na wpływ leku na siatkówkę, polegający na degeneracji fotoreceptorów rozpoczynającej się na obwodzie siatkówki. Po przerwaniu leczenia skutki obserwowane w elektroretinografii były częściowo odwracalne, jednak degeneracja fotoreceptorów utrzymywała się. Działanie obserwowano przy narażeniu przekraczającym 2-krotność ekspozycji występującej u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej bez marginesu bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową przy poziomie narażenia NOAEL<sup>22</sup>.

### **Wpływ na tkanki nabłonka**

Wpływ na tkanki skóry, krtani i powiek oraz przewód pokarmowy był widoczny u szczurów i małp leczonych rysdyplamem. Zmiany były początkowo widoczne po podaniu dużych dawek w leczeniu trwającym 2 tygodnie i dłużej. W przypadku przewlekłej, trwającej 39 tygodni, terapii podawanej małpom, poziom narażenia NOAEL występował przy ekspozycji 2-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi osiąganą po podaniu dawek terapeutycznych.

### **Wpływ na parametry hematologiczne**

W teście mikrojądrowym z użyciem szpiku kostnego szczurów, dotyczącym toksyczności ostrej obserwowano ponad 50% zmniejszenie stosunku erytrocytów polichromatycznych (młodych) do normochromatycznych (dojrzałych), wskazujące na znaczny toksyczny wpływ na szpik kostny, przy dużych dawkach dla ekspozycji 15-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Podczas dłuższego leczenia szczurów trwającego 26 tygodni marginesy narażenia do poziomu narażenia NOAEL były około 4-krotnie większe od przeciętnej ekspozycji u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej.

### **Genotoksyczność**

Rysdyplam nie wykazuje mutagennego działania w teście Amesa. W komórkach ssaków *in vitro* i w szpiku kostnym szczurów rysdyplam zwiększa częstość występowania komórek

---

<sup>22</sup> ang. *no observed adverse effect level* – najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych

mikrojądrowych. Indukcję mikrojąder w szpiku kostnym obserwowano w kilku badaniach toksycznego działania na szczury (zwierzęta dorosłe i młode). Najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w badaniach jest związane z ekspozycją stanowiącą około 1,5-krotność ekspozycji przy dawkach terapeutycznych u ludzi.

### **Toksyczny wpływ na reprodukcję**

W badaniach na ciężarnych samicach szczura, którym podawano rysdyplam, wyraźne było toksyczne działanie na zarodek i płód w postaci mniejszej masy płodu i opóźnionego rozwoju. Wartość NOAEL dla tego działania około dwukrotnie przewyższała poziomy ekspozycji osiągnięte przy dawkach terapeutycznych rysdyplamu stosowanych u chorych.

W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym szczurów, którym codziennie podawano rysdyplam, rysdyplam powodował nieznaczne opóźnienie długości ciąży. Badania nad ciężarnymi szczurami i szczurami podczas laktacji wykazały, że rysdyplam przenika przez barierę łożyska oraz do mleka.

### **Rakotwórczość**

Obecnie trwa 2-letnie badanie rakotwórczego wpływu na szczury. Badanie przeprowadzone na transgenicznym myszom rasH2 trwające 6 miesięcy nie dostarczyło dowodów na potencjalne działanie rakotwórcze.

### **Badania na młodych zwierzętach**

Badania na młodych zwierzętach ujawniły brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

## **8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA**

W dokumencie FDA wydanym w 2021 r. nie zamieszczono sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, a więc nie przedstawiono informacji dotyczących możliwego ryzyka, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Evrysdi®.

W dokumencie przedstawiono informacje na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi. Na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro* stwierdzono, że produkt leczniczy Evrysdi® może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od MATE1 lub MATE2-K, takich jak metformina. Należy unikać jednoczesnego stosowania

produktu leczniczego Evrysdi® z substratami MATE. W przypadkach, w których jest to niemożliwe, należy monitorować działania toksyczne leku, a w razie potrzeby należy rozważyć zmniejszenie dawki leku podawanego jednocześnie, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania.

W dokumencie przedstawiono ponadto dane dotyczące częstości występowania zdarzeń / działań niepożądanych. Zwrócono uwagę na to, że badania kliniczne prowadzone są w różnych warunkach, dlatego bezpośrednie porównanie częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych prowadzonych dla jednego leku ze wskaźnikami pochodzącymi z badań klinicznych dla innego leku może nie być możliwe i z tego powodu może nie odzwierciedlać danych obserwowanych w rzeczywistej praktyce.

W badaniach klinicznych, w których badaną populację stanowiło łącznie 337 chorych (52% chorych płci żeńskiej, 72% rasy kaukaskiej) z SMA o początku w wieku niemowlęcym i o późniejszym początku, czas ekspozycji na produkt leczniczy Evrysdi® wynosił maksymalnie 32 miesiące, przy czym 209 chorych otrzymywało leczenie przez ponad 12 miesięcy. Czterdziestu siedmiu (14%) chorych było w wieku  $\geq 18$  lat, 74 (22%) chorych było w wieku od 12 do  $< 18$  lat, 154 (46%) chorych było w wieku od 2 do  $< 12$  lat, a 62 (18%) chorych było w wieku od 2 miesięcy do  $< 2$  lat.

Badanie obejmujące chorych z SMA o późniejszym początku (typu 2 lub 3, N=180, część druga badania) było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupą kontrolną placebo<sup>23</sup>. Wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia rysdyplamem zawierał się w przedziale 2-25 lat. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem (zgłoszonych u co najmniej 10% chorych leczonych produktem leczniczym Evrysdi® oraz z częstością większą niż w grupie placebo) zaliczono: gorączkę, biegunkę i wysypkę. W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych leczonych produktem leczniczym Evrysdi® i z częstością występowania większą o  $\geq 5\%$  niż w grupie placebo.

---

<sup>23</sup> w obydwu grupach chorzy stosowali leczenie objawowe

**Tabela 20.**

**Działania niepożądane występujące u co najmniej  $\geq 15\%$  chorych leczonych produktem leczniczym Evrysdi® w badaniu klinicznym *SUNFISH* część 2\* i z częstością występowania większą o  $\geq 5\%$  niż w grupie placebo<sup>24</sup>**

| Działania niepożądane          | Rysdyplam, N=120, % | Placebo, N=60, % |
|--------------------------------|---------------------|------------------|
| Gorączka**                     | 22                  | 17               |
| Biegunka                       | 17                  | 8                |
| Wysypka***                     | 17                  | 2                |
| Owrzodzenia jamy ustnej i afty | 7                   | 0                |
| Bóle stawów                    | 5                   | 0                |
| Infekcja dróg moczowych****    | 5                   | 0                |

\* w dokumencie FDA badanie to nazywane jest „część 2 badania 2”

\*\* obejmuje pyreksję i hiperpyreksję

\*\*\* obejmuje wysypkę, rumień, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, alergiczne zapalenie skóry i zapalenie mieszków włosowych

\*\*\*\* obejmuje zakażenie dróg moczowych i zapalenie pęcherza

Badanie obejmujące chorych z SMA o początku w wieku niemowlęcym przeprowadzono w populacji wynoszącej 62 chorych, z czego 21 chorych brało udział w części pierwszej badania, a 41 w części drugiej. Czas ekspozycji na produkt leczniczy Evrysdi® wynosił maksymalnie 30 miesięcy, z czego w przypadku 31 chorych okres ten wynosił więcej niż 12 miesięcy. Wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia rysdyplamem zawierał się w przedziale od 2 do 7 miesięcy (masa ciała chorych wynosiła od 4,1 kg do 10,6 kg). Najczęściej występujące działania niepożądane w tej grupie chorych były podobne do najczęściej występujących działań niepożądanych u chorych z SMA o późniejszym początku. Ponadto, do działań niepożądanych zgłoszonych u co najmniej 10% chorych leczonych produktem leczniczym Evrysdi® zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa, zakażenie dróg oddechowych), zapalenie płuc, zaparcia i wymioty.

## Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Evrysdi® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach podczas ciąży lub przez cały okres ciąży i laktacji wykazały szkodliwy wpływ na rozwój (śmiertelność zarodków, wady rozwojowe, zmniejszenie masy ciała płodu i zaburzenia rozrodczości u potomstwa) przy klinicznie istotnej lub większej niż istotna klinicznie ekspozycji

<sup>24</sup> uczestnicy badania otrzymywali leczenie objawowe

na lek. Szacowane ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych i poronienia dla populacji docelowej jest nieznane. W Stanach Zjednoczonych w ogólnej populacji szacowane podstawowe ryzyko wystąpienia poważnej wady wrodzonej i poronienia w klinicznie rozpoznanych ciąży wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

### Laktacja

Brak danych dotyczących obecności rysydylamu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysydylamu do mleka samic szczurów. Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na produkt leczniczy Evrysdi® oraz wszelkie potencjalne niekorzystne skutki produktu leczniczego Evrysdi® na karmione piersią niemowlę lub wynikające z choroby matki.

### Płodność

Wyniki badań rysydylamu na młodych i dorosłych szczurach i małpach wykazały niekorzystny wpływ na narządy rozrodcze, w tym komórki rozrodcze, u samców przy klinicznie istotnych ekspozycjach w osoczu.

Testy ciążowe są zalecane dla kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi®. Produkt leczniczy Evrysdi® może powodować uszkodzenie zarodka i płodu po podaniu kobiecie w ciąży.

Należy doradzić chorym kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Evrysdi® i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność mężczyzn może zostać zaburzona przez leczenie produktem leczniczym Evrysdi®. Należy poinformować chorych płci męskiej w wieku rozrodczym otrzymujących produkt leczniczy Evrysdi® o potencjalnym wpływie na płodność. Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia.

### **Stosowanie u dzieci i osób starszych**

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy nie zostały ustalone.



Badania kliniczne produktu leczniczego Evrysdi® nie obejmowały chorych w wieku 65 lat i starszych w celu ustalenia, czy reagują oni inaczej niż młodszy dorośli chorzy.

### 8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rysdyplamem**

| Kategoria zaburzeń   | Liczba przypadków |
|--|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | 67                |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 2                 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | -                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | 2                 |
| Zaburzenia endokrynologiczne   | 3                 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 15                |
| Zaburzenia psychiczne  | 28                |
| Zaburzenia układu nerwowego  | <b>92</b>         |
| Zaburzenia w obrębie oka   | 9                 |
| Zaburzenia ucha i błędnika   | 3                 |
| Zaburzenia serca   | 15                |
| Zaburzenia naczyniowe  | 10                |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia        | 43                |
| Zaburzenia żołądka i jelit   | <b>223</b>        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | 3                 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | 68                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | 71                |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | 23                |

| Kategoria zaburzeń  | Liczba przypadków |
|---|-------------------|
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                      | 1                 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                                  | 13                |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne                            | 2                 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                             | <b>183</b>        |
| Badania diagnostyczne   | 52                |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                               | <b>82</b>         |
| Uwarunkowania społeczne   | 2                 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne                                       | 2                 |
| Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> ) | 25                |
| Ogółem  | 588               |

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2021 r.

U chorych leczonych ryśdyplamem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (223 zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (183 zdarzenia), zaburzenia układu nerwowego (92 zdarzenia) oraz zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (82 zdarzenia).

## 8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych RYS, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do 14 sierpnia 2021 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak **nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Tabela 64.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryśdyplamem

| Kategoria zaburzeń   | Liczba przypadków |
|--|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | <b>19</b>         |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 1                 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | 0                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | 1                 |

| Kategoria zaburzeń   | Liczba przypadków |
|--|-------------------|
| Zaburzenia endokrynologiczne   | 1                 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                      | 5                 |
| Zaburzenia psychiczne  | 4                 |
| Zaburzenia układu nerwowego  | 11                |
| Zaburzenia w obrębie oka   | 1                 |
| Zaburzenia ucha i błędnika   | 0                 |
| Zaburzenia serca   | 6                 |
| Zaburzenia naczyniowe  | 2                 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia           | 12                |
| Zaburzenia żołądka i jelit   | <b>26</b>         |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                     | 0                 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                     | 13                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                        | 3                 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych  | 4                 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                       | 1                 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                                   | 2                 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne                             | 1                 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                              | <b>18</b>         |
| Badania diagnostyczne  | <b>15</b>         |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                | 9                 |
| Uwarunkowania społeczne  | 2                 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne  | 1                 |
| Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i> ) | 2                 |

Data przeszukania: 16.08.2021 r.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit (26 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (19 przypadków), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (18 przypadków), oraz zaburzeń badań diagnostycznych (15 przypadków).



- 
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla MFM32, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *SUNFISH* [REDACTED]
  - brak możliwości wykonania porównania RYS względem NUS w dłuższym okresie obserwacji ze względu na brak wyników dla komparatora w czasie 24 miesięcy.
-

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rysdyplamu względem nusinersenu i względem BSC w leczeniu chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2/3 w czasie 12 miesięcy. Przedstawiono również wyniki uzyskane w populacji chorych nie poddanych uprzednio terapii przyczynowej SMA oraz oceniono bezpieczeństwo rysdyplamu u chorych na SMA typu 1-3 w II linii leczenia po uprzednio zastosowanej innej terapii w leczeniu SMA. W ramach niniejszej analizy oceniono również długookresową skuteczność i bezpieczeństwo RYS w populacji chorych na SMA typu 1 oraz SMA typu 2/3.

Przedstawiono także wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa rysdyplamu.

### 10.1. Ocena skuteczności

Analiza skuteczności została przeprowadzona oddzielnie dla populacji chorych na SMA typu 1 i chorych na SMA typu 2/3. Wynika to z odmiennego początku choroby i ciężkości jej przebiegu, jak również innych skal stosowanych do oceny sprawności ruchowej chorych.

#### 10.1.1. SMA typu 1

##### Ocena skuteczności rysdyplamu

Ocena skuteczności rysdyplamu u chorych na SMA typu 1 została przeprowadzona z wykorzystaniem wyników badania jednoramiennego, eksperymentalnego *FIREFISH*, na podstawie którego przedstawiono wyniki uzyskane w czasie 12 i 24 miesięcy.

W badaniu *FIREFISH* zarówno w czasie 12, jak i 24 miesięcy zastosowanie terapii RYS było związane z uzyskiwaniem przez chorych bardzo wysokich wskaźników przeżycia i przeżycia wolnego od wentylacji. Wykazano również, że ok. 33% dzieci w czasie 12 miesięcy osiąga umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 5 sekund (ocena w skali BSID-III) a po 24 miesiącach liczba chorych, u których odnotowano uzyskanie tego efektu zdrowotnego była niemal dwukrotnie wyższa i wyniosła ok. 60%. Z kolei punkt końcowy zdefiniowany jako umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund osiągnęło 19% chorych w czasie 12 miesięcy i ok. 40% w czasie 24 miesięcy. W przypadku chorych nieleczonych nie byłoby to możliwe.

Szerokiej oceny osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego dokonano za pomocą skali HINE-2, na podstawie której wykazano wysoką skuteczność rysdyplamu. Dane dla 24-miesięcznego okresu obserwacji wskazują, że u ok. 83% niemowląt odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie według skali HINE-2. Wyniki te wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji oraz wyraźny wzrost liczny chorych uzyskujących kontrolę choroby ogółem w czasie. Świadczy o tym również wynik w skali HINE-2 ogółem, który osiągnęło więcej chorych w czasie 24 miesięcy niż w czasie 12 miesięcy.

W trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji zdolność do kontroli głowy uzyskano ogółem u ok. 76% chorych. Co istotne, utrzymanie głowy pionowo przez cały czas odnotowano u ok. 47% chorych. Po 24 miesiącach odsetek ten wynosił ok. 64%. Umiejętność siedzenia ogółem stwierdzono po 12 miesiącach u ok. 62% chorych. Odsetek dzieci siedzących stabilnie w czasie 12 miesięcy wynosił ok. 21% a po 24 miesiącach wzrósł do ok. 28%.

O wysokiej skuteczności RYS można wnioskować również na podstawie odsetka dzieci, które uzyskały zdolność obracania się. Ten kamień milowy osiągnęło w czasie 12 miesięcy ogółem ok. 57% chorych.

Ze względu na fakt, że uczestnikami badania były najmłodsze dzieci, wnioskowanie o skuteczności RYS w stosunku do takich kamieni milowych jak stanie czy chodzenie należy odnosić do populacji dzieci zdrowych, prawidłowo rozwijających się. Dzieci wieku ok. 7 miesięcy również często jeszcze nie stoją oraz najczęściej jeszcze nie chodzą samodzielnie. W badaniu wykazano, że po 12 miesiącach leczenia RYS ogółem kamień milowy w postaci stania ogółem odnotowano u ok. 17% dzieci a w postaci chodzenia – u ok. 2%. Po 24 miesiącach zaobserwowano znaczny wzrost odsetka dzieci, u których odnotowano osiągnięcie umiejętności stania z podparciem w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w czasie 12 miesięcy (wzrost z ok. 3,5% do ok. 12%).

W czasie 12 miesięcy uzyskano również bardzo wysokie efekty zdrowotne w ocenie w skali CHOP-INTEND, w której klinicznie istotną poprawę wyniku w czasie 12 miesięcy osiągnęło ok. 90% chorych a wynik powyżej 40 punktów, który u chorych na SMA typu 1 nie poddanych terapii obserwuje się bardzo rzadko (u ok. 7-9% chorych) odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12. miesięcy oraz u ok. 74% chorych w czasie 24 miesięcy. Dodatkowo wykazano, że ok. 53% chorych uzyskało w czasie 12 miesięcy co najmniej 3 punkty w odniesieniu do kontroli głowy. O korzystnym wpływie rysdyplamu na poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND świadczą również dane dotyczące zmiany wyniku w tej skali. Mediana poprawy wyniku wynosiła odpowiednio 20 i 27 punktów, odpowiednio w 12. i 24. miesiącu leczenia.

Zgromadzone dane jednoznacznie wskazują na systematyczną poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND wraz z czasem leczenia RYS.

O wysokiej skuteczności RYS świadczy także wysoki odsetek chorych, którzy zachowali w czasie 12 miesięcy zdolność przełykania (ok. 94%) oraz możliwość karmienia doustnego (ok. 91% chorych). W czasie 24 miesięcy umiejętności te obserwowano odpowiednio u ok. 96% i ok. 92%. Z kolei zdolność do karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia zachowana została u ok. 76% chorych w czasie 12 miesięcy i ok. 79% w czasie 24 miesięcy.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono również częstość hospitalizacji. Wykazano, że w czasie 12 miesięcy ok. ok. 48% chorych nie wymagała hospitalizacji a w czasie 24 miesięcy było to ok. 34% chorych. W czasie 12 miesięcy ok. 10% chorych wymagała pobytu szpitalnego w zakresie od 1 do 3 nocy. Zgromadzone dane wskazują również, że liczba hospitalizacji definiowana jako pobyt w szpitali trwający co najmniej 1 noc uległa redukcji o ok. połowę pomiędzy okresem do 12 miesiąca a tym od 12. do 24 miesiąca leczenia.

Wskaźnik liczby hospitalizacji na pacjentorok był bardzo niski i wyniósł 1,24 w czasie 12 miesięcy a następnie uległ dalszej redukcji osiągając po 24 miesiącach wartość 0,92.

### Ocena skuteczności rysdyplamu względem komparatorów – porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 10.1.2. SMA typu 2/3

#### Ocena skuteczności rysdyplamu względem BSC – porównanie bezpośrednie

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3 w porównaniu do BSC została oceniona na podstawie badania *SUNFISH* w czasie 12 i 24 miesięcy.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na znamiennej statystycznie wyższą korzyść z leczenia rysdyplamem w porównaniu do BSC w odniesieniu do poprawy wyniku w skali MFM32 w czasie 12 miesięcy. Wzrost całkowitego wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie w czasie do 24. miesiąca obserwacji w grupie chorych leczonych RYS. Ze względu na fakt, iż w badaniu *SUNFISH* wyniki dla porównania z grupą kontrolną są dostępne tylko do 12 miesiąca, w celu odniesienia wyników uzyskanych u chorych poddanych terapii RYS w czasie 24 miesięcy, przedstawiono dane dla naturalnego przebiegu choroby, które wskazują, że w przypadku braku leczenia wynik w skali MFM32 ulega znaczącej redukcji w czasie.

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że w czasie 12 miesięcy u chorych poddanych terapii RYS istotnie statystycznie częściej dochodzi do stabilizacji i poprawy wyniku w skali MFM32 w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei odsetek chorych poddanych terapii RYS, u których raportowano poprawę wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowych o co najmniej 3 punkty w czasie 12 i 24 miesięcy był zbliżony. Porównywalne odsetki chorych odnotowano również w odniesieniu do utrzymywania się stałego wyniku w skali MFM32.

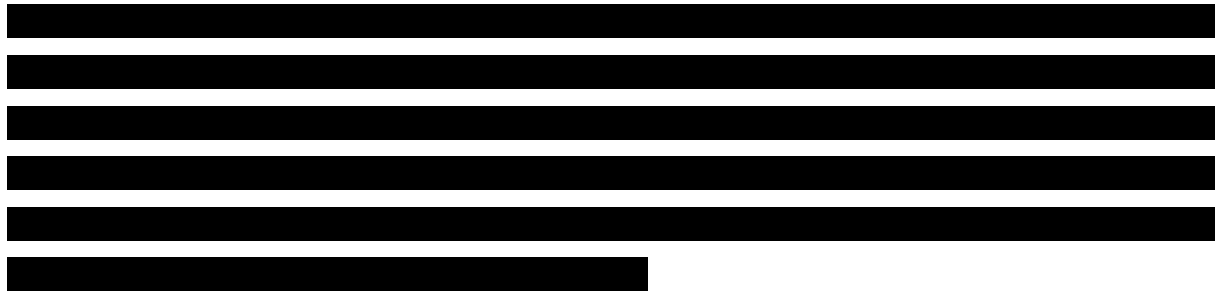
Wykazano również znamiennej statystycznie przewagę rysdyplamu nad grupą kontrolną w zakresie poprawy wyniku w skali RULM w czasie 12 miesięcy. Uzyskane wyniki stanowią wsparcie dla wyników dla MFM32. Średni całkowity wynik w skali RULM dla RYS w czasie od 12. do 24 miesiąca systematycznie wzrastał, co świadczy o wysokiej wartości klinicznej analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji.

Ocena skuteczności przeprowadzona w skali HFMSE w czasie 12 miesięcy, pomimo uzyskania znacznie wyższego wyniku w grupie chorych poddanych terapii RYS w porównaniu z BSC, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zgromadzone wyniki wskazują, że trend wzrostowy utrzymywał się od 12 do 24 miesiąca, osiągając w 24 miesiącu najwyższą od początku trwania leczenia wartość.

Dokonano również oceny samodzielności chorych na podstawie skali SMAIS. Ocena ta została przeprowadzona w ocenie ich opiekunów oraz w ocenie samych chorych, przy czym samoocena samodzielności została przeprowadzona wyłącznie w grupie chorych w wieku co najmniej 12 lat. Uzyskane wyniki wskazują na znamiennej statystycznie wyższą poprawę samodzielności w ocenie opiekunów u chorych poddanych terapii RYS w porównaniu z grupą kontrolną. Pomimo uzyskania w grupie RYS znacznie wyższych wyników, w przypadku oceny przeprowadzonej u chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Ocena wyników w skali SMAIS została dokonana również w czasie 24 miesięcy leczenia RYS. W ocenie opiekunów nastąpiła znacząca poprawa wyniku w skali SMAIS, natomiast odpowiedzi udzielone przez chorych powyżej 12 r.ż. wskazują na stabilizację uzyskiwanych wyników.

### Ocena skuteczności rysdyplamu względem nusinersenu – porównanie pośrednie

[Redacted content]



### **10.1.3. SMA w postaci przedobjawowej**

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na przedobjawową postać SMA oceniono na podstawie badania *RAINBOWFISH*.

W 12. miesiącu leczenia RYS większość niemowląt osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą HINE-2, w tym 100% niemowląt zdobyło umiejętność utrzymywania głowy pionowo cały czas, jak również umiejętności obrotu w siadzie, obrotu z pleców na brzuch oraz raczkowania na rękach i kolanach.

Zgodnie z oceną funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND w 12. miesiącu terapii 80% dzieci uzyskało wynik wynoszący 64 punktów, natomiast 20% – 63 punktów. Co więcej, już po 4 miesiącach leczenia RYS 80% dzieci osiągnęło wynik wynoszący co najmniej 60 punktów.

Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności RYS w populacji chorych z SMA w postaci przedobjawowej. Należy wskazać także na krótki okres potrzebny do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, takiego jak uzyskanie wysokiego wyniku w skali CHOP-INTEND.

## **10.2. Ocena bezpieczeństwa**

### **10.2.1. SMA typu 1**

#### **Ocena bezpieczeństwa rysdyplamu**

Bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1 zostało ocenione na podstawie badania *FIREFISH*.

W badaniu *FIREFISH* w trakcie 24-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano łącznie 6 zgonów, przy czym należy podkreślić, że w okresie między 12. a 24. miesiącem leczenia nie odnotowano żadnego zgonu.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 98% chorych. Co istotne, u żadnego chorego nie stanowiły one przyczyny zakończenia leczenia a tylko u 3,4% chorych w czasie 24 miesięcy doprowadziły do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku. Zdarzenia niepożądane w 3.-5. stopniu nasilenia odnotowano u ok. 54% w czasie 12 miesięcy oraz u ok. 59% w czasie 24 miesięcy.

Należy podkreślić, iż częstość występowania poszczególnych zaburzeń utrzymywała się na stałym poziomie lub nieznacznie wzrastała w czasie.

Zdarzeniami niepożądanymi, które odnotowywano najczęściej w czasie 24 miesięcy były zakażenia górnych dróg oddechowych (u ok. 55% chorych), gorączka (u ok. 53% chorych) oraz zapalenie płuc (u ok. 40%). Były to zdarzenia, które odnotowywano najczęściej również w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia. Należy podkreślić, że zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej. W przypadku zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem stwierdzono brak związku z leczeniem. Wystąpiły one w następstwie SMA.

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 17% chorych w czasie 12 miesięcy oraz u ok. 14% chorych w czasie 24 miesięcy. U żadnego chorego zdarzenia te nie doprowadziły w czasie 12 miesięcy do zakończenia leczenia, zmiany dawkowania, jak również do przerwania leczenia. Nie odnotowano również oftalmologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią RYS.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12 miesięcy oraz u 69% chorych w czasie 24 miesięcy. U żadnego chorego w czasie 24 miesięcy wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie doprowadziło do zakończenia leczenia a tylko u 3,4% chorych było związane ze zmianą dawkowania lub przerwaniem stosowania leku. U żadnego chorego, zarówno w czasie 12., jak i 24. miesięcy, nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Najczęściej spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowywano zapalenie płuc (u ok. 26% chorych w czasie 12 miesięcy i u 34,5% chorych w czasie 24 miesięcy). Pozostałe zaburzenia z tej kategorii obserwowano w czasie 12 miesięcy u nielicznych chorych, z

częstością nie wyższą niż ok. 5%. Ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej. Należy podkreślić, że częstość występowania ciężkiego zapalenia płuc zmniejszyła się około 3-krotnie między pierwszym a drugim 12-miesięcznym okresem obserwacji (z 38,85 do 13,14 zdarzeń/100 pacjentolat).

### Ocena bezpieczeństwa rysdyplamu względem komparatorów – porównanie pośrednie



### 10.2.2. SMA typu 2/3

#### RYS vs BSC

Ocena bezpieczeństwa dla porównania RYS względem BSC w populacji chorych na SMA typu 2/3 została przeprowadzona na podstawie badania *SUNFISH*.

W czasie 12 miesięcy nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu. W żadnej z grup nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń u chorych poddanych terapii RYS względem grupy kontrolnej. Wykazano również, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń

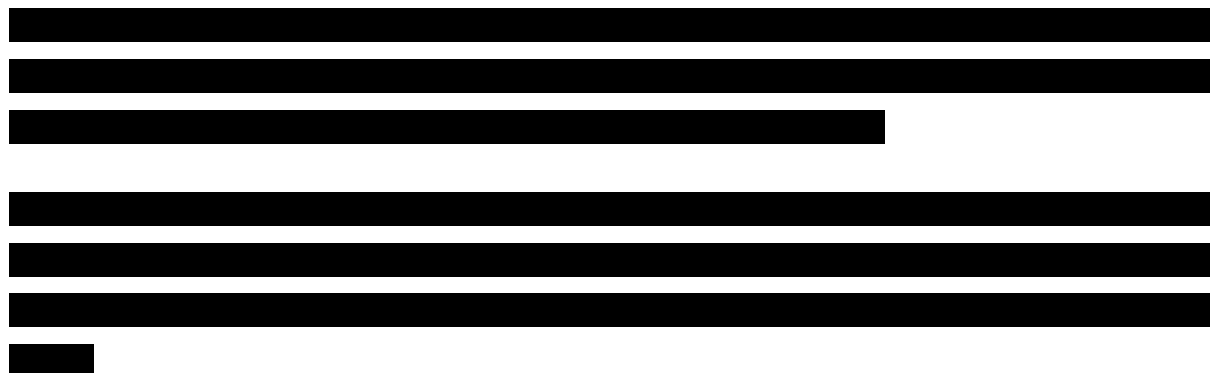
niepożądanych w czasie kolejnych 12 miesięcy leczenia RYS była niższa w porównaniu z pierwszymi 12 miesiącami leczenia.

Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w czasie 12 miesięcy a uzyskane dane wskazują ponadto, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z mniejszą częstością w czasie 12-24 mies. leczenia RYS w porównaniu z pierwszymi 12 mies. terapii. Zgromadzone wyniki świadczą o porównywalnej pomiędzy grupami i bardzo niskiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w czasie 12 miesięcy. Co istotne, żadne z odnotowanych zdarzeń nie prowadziło do modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia oraz nie zostało zaklasyfikowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Ponadto w zaślepionej fazie badania nie odnotowano zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak podwyższone stężenie ALT lub AST w skojarzeniu z podwyższonym stężeniem bilirubiny lub kliniczna żółtaczka oraz podejrzenie przeniesienia czynnika zakaźnego przez badany lek.

W ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 miesięcy wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RYS i BSC. Istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zapalenia płuc wykazano u chorych poddanych terapii RYS w porównaniu do grupy kontrolnej. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych chorych. Wyniki badań wskazują ponadto, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych RYS była niższa w czasie 12-24 miesiące w porównaniu z pierwszymi 12. miesiącami leczenia.

W czasie 12 miesięcy w żadnej z grup nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

### **Ocena bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu – porównanie pośrednie**



The table content is completely redacted with black bars.

### 10.2.3. SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

Ocena bezpieczeństwa dla porównania RYS stosowanego w populacji chorych na SMA typu 1-3, u których uprzednio zastosowano leczenie z zastosowaniem takich leków przyczynowych jak nusinersen, RG7800, olesoksym oraz AVXS-101 została przeprowadzona na podstawie wyników badania jednoramiennego *JEWELFISH*.

Wyniki zaprezentowano dla chorych ogółem oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowane leczenie. Mediana czasu leczenia RYS wynosiła 3,02 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 31.01.2020 r.) oraz 15,2 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 29.01.2021 r.).

W czasie terapii RYS nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu. W przypadku czasu leczenia RYS wynoszącego 3,02 mies. (mediana) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 72% chorych a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem – u ok. 13% chorych ogółem. W żadnym przypadku zdarzenia te nie stanowiły powodu zakończenia leczenia. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy, które odnotowano odpowiednio u ok. 13% i ok. 12% chorych ogółem. W czasie 15,2 mies. terapii RYS (mediana) wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 91,9% chorych, a u 1 chorego odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do zakończenia leczenia. Podobnie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 17% chorych).

Należy podkreślić, że u chorych poddanych terapii RYS, leczonych uprzednio AVXS-101 po 12. miesiącach terapii odnotowane zdarzenia niepożądane były podobne do zdarzeń, które raportowano w populacji ogólnej otrzymującej RYS.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u ok. 13% i 19% chorych ogółem, odpowiednio w krótszym i dłuższym okresie leczenia.

Nie odnotowano przypadku wykluczenia z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w żadnym z analizowanych punktów czasowych.



Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 8% i 13,8% chorych ogółem odpowiednio w przypadku mediany leczenia RYS wynoszącej 3,02 mies. oraz 15,2 mies. Najczęściej stwierdzano je w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii nusinersenem (krótszy okres leczenia) i RG7800 (dłuższy okres leczenia). Pozostałe poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano z bardzo niską częstością. Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano tylko u jednego chorego (uprzednio poddany terapii olesoksymem).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u pojedynczych chorych.

Wykazano, że profil bezpieczeństwa RYS u chorych wcześniej leczonych jest spójny z profilem bezpieczeństwa u chorych wcześniej nieleczonych.

#### **10.2.4. SMA w postaci przedobjawowej**

W badaniu *RAINBOWFISH* analizowano bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych na SMA w postaci przedobjawowej. Wyniki podano w populacji ogółem oraz w podziale na liczbę kopii genu *SMN2* (2 i >2 kopie genu *SMN2*).

W czasie 12. miesięcy obserwacji nie raportowano żadnego przypadku zgonu, zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanych subpopulacjach wyróżnionych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 83,3% chorych. Występowały one ze zbliżoną częstością w populacji chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*. W przypadku 1 chorego z >2 kopiami genu *SMN2* raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmiany dawkowania lub przerwania stosowania RYS. Nie odnotowano natomiast zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: przekrwienie błony śluzowej nosa (ok. 33% chorych ogółem), kaszel (ok. 25% chorych ogółem) oraz ząbkowanie (ok. 25% chorych ogółem). W badaniu *RAINBOWFISH* nie odnotowano pojawienia się zmian okulistycznych, zmian skórnych związanych z RYS, a także nieprawidłowości w parametrach hematologicznych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 25% chorych, w tym u 1 chorego z 2 kopiami genu *SMN2* oraz u 2 chorych z >2 kopiami genu *SMN2* i obejmowały zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, biegunkę

i przebarwienia skóry. Należy podkreślić, że zdarzenia te ustąpiły lub ustępowały podczas leczenia RYS. Co istotne, w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji nie raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zakończenia leczenia, zmiany dawkowania czy przerwania stosowania leku.

W badaniu *RAINBOWFISH* u ok. 8% chorych, czyli u 1 chorego z >2 kopiami genu *SMN2*, zgłoszono obecność ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zapalenie żołądka jelit o etiologii norowirusowej, uznane jako niezwiązane z leczeniem rysdyplamem).

Podczas 12. miesiący leczenia nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, zarówno w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*.

W badaniu *RAINBOWFISH* nie odnotowano pojawienia się zmian okulistycznych, zmian skórnych związanych z RYS, a także nieprawidłowości w parametrach hematologicznych.

Nie odnotowano również żadnego przypadku wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w czasie 12 miesięcy, zarówno w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*.

### **10.2.5. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Evrysdi®, dokumentu FDA 2021, danych z rekordu WHO UMC oraz strony ADRReports..

Na podstawie danych pochodzących z ChPL Evrysdi® wykazano, że działaniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach klinicznych dla rysdyplamu, występującymi najczęściej w przypadku chorych na SMA były: gorączka, ból głowy, wysypka i biegunka.

W dokumencie FDA 2021 wskazano analogicznie jak w ChPL Evrysdi®, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, zgłoszonych u co najmniej 10% chorych z SMA typu 2 lub 3 leczonych produktem leczniczym Evrysdi® oraz z częstością występowania większą niż w grupie placebo były: gorączka, biegunka i wysypka. W dokumencie tym wskazano ponadto, że w grupie chorych z SMA typu 1 najczęściej występujące działania niepożądane w tej grupie chorych były podobne do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych z SMA o późniejszym początku. Natomiast działaniami niepożądanymi występującymi w tej grupie chorych u co najmniej 10% niemowląt

leczonych produktem leczniczym Evrysdi® były: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zaparcia, a także wymioty.

Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC stwierdzono, że u chorych leczonych rysdyplamem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego. Dane te są zasadniczo spójne z tymi przedstawionymi w bazie ADRReports. Do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit, a następnie zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

### 10.3. Wnioski

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji chorych na SMA typu 1 dla rysdyplamu względem nusinersenu i BSC wykazała znamienne przewagę rysdyplamu dla kluczowych efektów zdrowotnych [REDACTED]

Wyniki analiz przeprowadzonych dla chorych na SMA typu 2/3 wskazują przewagę RYS nad BSC w porównaniu bezpośrednim [REDACTED]

[REDACTED] Korzystne efekty zdrowotne, które zostały uzyskane przez chorych poddanych terapii RYS w czasie 12 miesięcy utrzymywały się lub ulegały dalszej poprawie w czasie 24 miesięcy. Należy dodatkowo zwrócić uwagę na wysoką skuteczność RYS w populacji chorych na przedobjawową postać SMA i fakt, że poprawę kliniczną uzyskano już po relatywnie krótkim czasie terapii.

Analiza profilu bezpieczeństwa rysdyplamu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest zasadniczo porównywalna (zarówno w populacji chorych na SMA typu 1, jak i dla chorych na SMA typu 2/3), [REDACTED]

[REDACTED] Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w czasie 24 miesięcy dają podstawę do wnioskowania, iż częstość występowania poszczególnych zaburzeń w przypadku chorych na SMA typu 1 utrzymywała się na stałym poziomie lub nieznacznie wzrastała, natomiast w przypadku

---

chorych na SMA typu 2/3 stwierdzono, że odnotowywane zdarzenia występowały z mniejszą częstością w czasie 12-24 mies. leczenia RYS niż w czasie pierwszych 12 mies. terapii.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania rysdyplamu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka wynikające z jego zastosowania, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Należy również podkreślić, że charakter zdarzeń niepożądanych wynika w znacznej mierze z charakteru choroby.

Zgromadzone dane wskazują ponadto, że stosowanie rysdyplamu w II linii leczenia jest bezpieczne a profil bezpieczeństwa w tej grupie chorych nie różni się od profilu bezpieczeństwa u chorych leczonych rysdyplamem w I linii leczenia.

Na podstawie zgromadzonych danych wydaje się również zasadne objęcie finansowaniem rysdyplamu również w populacji chorych przedobjawowych, zwłaszcza w kontekście uruchamiania programu przesiewowego noworodków poszerzonego o diagnostykę SMA.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rysdyplamu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na SMA. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia rysdyplamu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych na SMA oraz doustna droga podania leku.

---

## 11. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu względem nusinersenu oraz względem BSC w leczeniu chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2/3 nie poddanych uprzednio terapii przyczynowej SMA oraz bezpieczeństwo rysdyplamu u chorych na SMA typu 1-3 w II linii leczenia po uprzednio zastosowanej innej terapii SMA. Dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane wśród chorych przedobjawowych, u których wdrożono leczenie RYS oraz dokonano dodatkowej analizy bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Przedstawiono również dane dotyczące długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa RYS (24 miesiące) uzyskane m.in. z badań *FIREFISH* i *SUNFISH*. Uzyskane przez chorych poddanych terapii RYS w czasie 12 miesięcy efekty zdrowotne utrzymywały się lub ulegały dalszej poprawie w czasie 24 miesięcy. Należy dodatkowo zwrócić uwagę na wysoką skuteczność RYS w populacji chorych na przedobjawową postać SMA i fakt, że poprawę kliniczną uzyskano już po relatywnie krótkim czasie terapii.

Wyniki przeprowadzonych analiz jednoznacznie wskazują na wyższą skuteczność rysdyplamu względem nusinersenu i BSC dla klinicznie istotnych punktów końcowych w populacji chorych na SMA typu 1. Wyniki analiz przeprowadzonych dla chorych na SMA typu 2/3 wskazują przewagę RYS nad BSC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Ciężkie zdarzenia

niepożądane raportowano u niewielkiej liczby chorych oraz co istotne wskazano, że nie zaobserwowano zdarzeń związanych z bezpieczeństwem z przedklinicznej fazy badań. Dotyczy to szczególnie oftalmologicznych zdarzeń niepożądanych [Sergott 2021]. Wyniki oceny bezpieczeństwa w czasie 24 miesięcy umożliwiają stwierdzenie, iż częstość występowania poszczególnych zaburzeń w przypadku chorych na SMA typu 1 utrzymywała się na stałym poziomie lub nieznacznie wzrastała, natomiast w przypadku chorych na SMA typu 2/3 zdarzenia te występowały z mniejszą częstością w czasie 12-24 mies. leczenia RYS niż w czasie pierwszych 12 mies. terapii.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania rysdyplamu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka wynikające z jego zastosowania, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy również podkreślić, że charakter zdarzeń niepożądanych wynika w znacznej mierze z charakteru choroby, dlatego wysoka skuteczność terapii rysdyplamem będzie się przekładać na ograniczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych bezpośrednio z progresją choroby.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Jej wyniki oparte zostały zarówno na wysokiej jakości badaniach randomizowanych z grupą kontrolną, jak również na wysokiej jakości eksperymentalnych badaniach jednoramiennych dla RYS, które w kontekście częstości występowania SMA, obejmują stosunkowo liczną grupę chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest relatywnie wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono dla interwencji badanej wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych. Należy jednak podkreślić, że program badawczy dla rysdyplamu obejmuje szeroką populację dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na SMA, tj. chorych przedobjawowych, chorych na SMA typu 1-3 leczonych rysdyplamem w I linii oraz chorych na SMA typu 1-3 leczonych rysdyplamem w 2 linii leczenia. Rysdyplam jako pierwszy lek wykazał skuteczność w zakresie umożliwienia zachowania funkcji motorycznych i niezależności motorycznej u chorych na SMA typu 2/3.

Populacja chorych uczestniczących w badaniach dla rysdyplamu jest w pełni zgodna z populacją rejestracyjną a tym samym odpowiada populacji wnioskowanej.

W kontekście definiowania populacji chorych na SMA ogółem wyróżnia się chorych zdiagnozowanych zgodnie z typami choroby, tj. SMA typu 1, 2, 3, 4. Równolegle, diagnozę SMA stawia się na podstawie danych o liczbie kopii genu SMN2, gdzie im wyższa liczba tych kopii, tym przebieg choroby łagodniejszy. Stąd zapisy wnioskowanego Programu lekowego wskazują, że populacja docelowa dla rysdyplamu obejmuje chorych na SMA typu 1, 2, 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Jako że określenie liczby kopii genu SMN2 odnosi się do wszystkich chorych, to może dotyczyć zarówno takich chorych, u których objawy jeszcze nie występują, jak również chorych objawowych. W tym miejscu należy również zwrócić uwagę na odpowiednie nazewnictwo.

Chorzy, u których objawy jeszcze nie wystąpiły a jednocześnie mają oznaczoną liczbę kopii genu *SMN2* to chorzy przedobjawowi, co oznacza, że objawy choroby w większości przypadków dopiero wystąpią. Z tego wynika, że populacja chorych przedobjawowych zawiera się w populacji chorych, dla których wykonano przedłożony raport HTA.

Wnioskowana populacja, oprócz populacji z określonym typem SMA, obejmuje pacjentów z potwierdzoną obecnością od jednej do czterech kopii genu *SMN2* – czyli grupy pacjentów, u których nie można jeszcze postawić typowo fenotypowej diagnozy: SMA typ 1, 2 lub 3. Aktualnie trudno oszacować, ilu pacjentów z określoną w badaniu genetycznym liczbą kopii genu *SMN2* posiada już w momencie badania objawy SMA. Według opublikowanych danych z polskiego rejestru, 97% pacjentów z potwierdzoną obecnością od 1 do 4 kopii *SMN2* ma stawianą diagnozę SMA 1, 2 lub 3. Tylko 3% osób z obecnością 4 kopii genu *SMN2* rozwija postać o późniejszych objawach – czyli SMA 4 [Polski Rejestr SMA 2021]. Aktualne wytyczne międzynarodowe jasno wskazują konieczność jak najszybszego leczenia chorych na SMA, zaraz po potwierdzeniu diagnozy badaniem genetycznym, zarówno z zakresie genu *SMN1*, jak i badaniu określających ilość kopii od 1 do 4 [Glascock 2020].

Należy wyraźnie podkreślić, iż aktualnie liczba chorych kwalifikowanych do leczenia nusinersenem w ramach programu lekowego przed wystąpieniem objawów klinicznych SMA jest znikoma i obejmuje przede wszystkim rodzeństwo dzieci objawowych. Ze względu na fakt, iż program badań przesiewowych w kierunku SMA funkcjonuje od niedawna i nie obejmuje jeszcze znacznej części województw, zasadnym jest stwierdzenie, że nadal kwestia rozpoczęcia leczenia u chorych przedobjawowych ma charakter marginalny. Co więcej, należy wskazać, iż chorzy przedobjawowi nie stanowią de facto nowej, odrębnej grupy chorych. W obliczu poszerzania się wczesnej diagnostyki SMA nastąpi jedynie przesunięcie momentu kwalifikacji do leczenia z etapu rozpoznania określonego typu SMA po objawach klinicznych w kierunku kwalifikacji chorych do programu lekowego przed ich wystąpieniem. Obecnie nie istnieje sposób różnicowania chorych na etapie diagnostyki na osoby z SMA, u których z całą pewnością wystąpią objawy choroby i tych, u których one się nie pojawią. Biorąc ten fakt pod uwagę należy stwierdzić, że nie jest tym samym możliwe przedstawienie dowodów w tak zdefiniowanej populacji.

W ramach programu badawczego dla rysdyplamu chorzy przedobjawowi są włączani do badania *RAINBOWFISH*. Ze względu na fakt, iż z klinicznego punktu widzenia nie jest to nowa, odrębna grupa pacjentów, należy przyjąć wyniki tego badania jako uzupełnienie wniosku na temat skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w populacji wnioskowanej. Zgromadzone



w analizie dane świadczą jednoznacznie o tym, iż im wcześniej rozpoczęte zostanie leczenie, tym uzyskiwane efekty zdrowotne będą korzystniejsze. Skoro zatem wykazano bardzo wysoką skuteczność rysdyplamu na podstawie danych z badania *FIREFISH* obejmującego dzieci w wieku do 7 miesięcy to należy spodziewać się, że rozpoczęcie u nich leczenia rysdyplamem jeszcze przed wystąpieniem objawów wiązałoby się z uzyskaniem jeszcze lepszych wyników. Dostępne wyniki wydają się potwierdzać przedstawione wnioskowanie.

Warto również zwrócić uwagę, że w procesie refundacyjnym dla nusinersenu kwestia chorych przedobjawowych nie była szeroko poruszana a zapisy programu lekowego w żaden sposób nie wykluczają możliwości włączenia również chorych przedobjawowych.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla rysdyplamu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim. Badania kliniczne dla rysdyplamu nadal są w toku i ich wyników nie można jeszcze uznać za ostateczne, jednak te, które już zostały zaprezentowane jednoznacznie wskazują na wysoką wartość kliniczną tej terapii.

Terapia rysdyplamem stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną chorych na SMA. W związku z tym już w 2018 roku otrzymał on od EMA status PRIME a konsultacje z pacjentami stanowiły ważny głos w procedurze rejestracji leku. W Polsce refundacją w leczeniu SMA objęty jest obecnie wyłącznie nusinersen, którego inwazyjny sposób podawania jest związany z licznymi niedogodnościami zarówno dla samych chorych, jak również dla ich opiekunów. Rysdyplam jest natomiast opcją terapeutyczną podawaną doustnie i można ją stosować w warunkach domowych, co w trakcie pandemii COVID-19 jest bardzo istotne. Dla chorych, dla których do tej pory jedyną realnie dostępną opcją terapeutyczną był nusinersen, podjęcie leczenia było równoznaczne m.in. z problemami z organizacją transportu chorego do ośrodka koordynującego, koniecznym dużym zaangażowaniem opiekunów, bólem, ryzykiem wynikającym z wielokrotnych nakłuć lędźwiowych oraz związanym z procedurą znieczulenia miejscowego lub ogólnego. Co więcej, u części chorych istnieje konieczność podania leku pod kontrolą RTG/TK, co jest związane z narażeniem ich na naświetlanie. Całokształt działań niezbędnych do podjęcia w związku z każdorazowym podaniem leku wiąże się ze znacznym obciążeniem psychicznym chorych i ich opiekunów. W przypadku uzyskania przez rysdyplam pozytywnej decyzji refundacyjnej zyskują oni opcję leczenia, która całkowicie eliminuje te problemy. Istnieje ponadto grupa chorych, u których nusinersen nie może zostać zastosowany



(m.in. chorzy z przeciwwskazaniem bezwzględny w postaci zaawansowanej skoliozy, drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego czy zrostów międzykręgowych) i tym samym obecnie jedyną opcją pozostaje dla nich leczenie objawowe (BSC).

W Polsce prowadzona jest szeroka debata na temat dostępnych opcji leczenia SMA oraz możliwości objęcia ich finansowaniem. Eksperci kliniczni wskazują na istnienie 3 opcji leczenia przyczynowego SMA, czyli na objęty już finansowaniem w ramach Programu lekowego nusinersen, terapię genową (Zolgensma®) oraz rysdyplam. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów nie ma dowodów klinicznych na przewagę jednej ze wskazanych opcji nad pozostałymi. Nie opublikowano również do tej pory żadnych wytycznych klinicznych w tej sprawie. Dodatkowo, rozpoczyna się realizacja poszerzonego o diagnostykę w kierunku SMA programu badań przesiewowych noworodków. Toczące się zmiany wydają się kształtować coraz korzystniejszą sytuację dla chorych na SMA, natomiast dynamika tych zmian znacznie utrudnia przewidzenie najbardziej realnych scenariuszy wydarzeń i tym bardziej – umiejscowienie ich w czasie.

W ramach niniejszej analizy porównania pośrednie względem nusinersenu przeprowadzono z wykorzystaniem analizy MAIC, która w hierarchii porównań pośrednich znajduje się na wyższej pozycji niż m.in. NMA [Diels 2020] i tym samym, ze względu na dopasowanie populacji z badań, jej wyniki cechują się wysoką wiarygodnością. [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach porównań pośrednich nie było możliwe przeprowadzenie porównania dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *SUNFISH*, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Porównanie rysdyplamu względem nusinersenu w populacji chorych na SMA typu 1

[Redacted text block]

Badanie *FIREFISH* jest badaniem otwartym. Metodyka ta nie wpływa jednak na osiągnięte wyniki w zakresie przeżycia,

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu dopasowania badań *SUNFISH* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W badaniu *SUNFISH* w ramach grupy kontrolnej chorzy otrzymywali doustny roztwór placebo, odpowiadający kolorowi substancji czynnej i substancjom pomocniczym (z wyjątkiem kwasu askorbinowego i wersenianu disodowego). Biorąc pod uwagę różnice w sposobie podawania leków między nusinersenem (dooponowo) a rysdyplamem (doustnie), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie korekty o różnice w charakterystyce populacji badań *SUNFISH* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rysdyplamu. w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na SMA. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia rysdyplamu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych na SMA oraz doustna droga podania leku. Na podstawie zgromadzonych danych wydaje się również zasadne objęcie finansowaniem rysdyplamu również w populacji chorych przedobjawowych, zwłaszcza w kontekście uruchamiania programu przesiewowego noworodków poszerzonego o diagnostykę SMA.

## 12. Załączniki

---

## 12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 65

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rysdyplamu w populacji docelowej

| Tytuł  | Numer identyfikacyjny                                      | Status                | Sponsor           | Metodyka  | Cel   | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|--|--|-----------------------|-------------------|---|---|------------------|------------------|
| <i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>   |  |                       |                   |   |   |                  |                  |
| An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Rysdyplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy | NCT03032172<br>[JEWELFISH]<br>EudraCT:<br>2016-004184-39   | W toku, nie rekrutuje | Hoffmann-La Roche | Badanie eksperymentalne, jednoramienne, faza 2, otwarte | Ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakodynamiki, farmakokinetyki rysdyplamu u chorych (dorosłych, dzieci i niemowląt) z SMA uprzednio leczonych RO6885247 w ramach badania MOONFISH, nusinersenem, olesoksymem lub AVXS-101 | 3.03.2017 r.     | 27.12.2024 r.    |
| An Open-Label Study of Rysdyplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy  | NCT03779334<br>[RAINBOWFISH]<br>EudraCT:<br>2018-002087-12 | W trakcie rekrutacji  | Hoffmann-La Roche | Badanie eksperymentalne, jednoramienne, faza 2, otwarte | Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu u niemowląt w wieku od 0 do 6 tyg. z potwierdzonym genetycznie SMA w stadium przedobjawowym  | 7.08.2019 r.     | 21.01.2029 r.    |

| Tytuł   | Numer identyfikacyjny                                   | Status                                 | Sponsor                                 | Metodyka  | Cel  | Data rozpoczęcia                                  | Data zakończenia |
|---|---|--|---|---|--|---|------------------|
| A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy   | NCT02913482<br>[FIREFISH]<br>EudraCT:<br>2016-000778-40 | W toku, nie rekrutuje                  | Hoffmann-La Roche                       | Badanie eksperymentalne, jednoramienne, faza 2/3, otwarte | Ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności rysdyplamu u niemowląt z SMA typu 1  | 24.12.2016 r.                                     | 17.11.2023 r.    |
| A Two Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Rysdyplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients | NCT02908685<br>[SUNFISH]<br>EudraCT:<br>2016-000750-35  | W toku, nie rekrutuje                  | Hoffmann-La Roche                       | Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, faza 2/3     | Ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności rysdyplamu u chorych (dorosłych i dzieci) z SMA typu 2 i 3   | 20.10.2016 r.                                     | 2.09.2023 r.     |
| An Expanded Access Program for Rysdyplam in Patients With Type 1 or Type 2 Spinal Muscular Atrophy  | NCT04256265   | Zaakceptowano dla celów marketingowych | Genentech, Inc.                         | n/d   | Program rozszerzonego dostępu do terapii RYS   | n/d<br>(pierwsza publikacja danych: 5.02.2020 r.) | n/d              |
| French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy  | NCT04177134   | W trakcie rekrutacji                   | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris | Badanie obserwacyjne, kohortowe                           | Zgromadzenie danych dot. przeżycia i wyników leczenia wszystkich chorych z 5q SMA typu od 1 do 4, leczonych w referencyjnych ośrodkach badawczych we Francji. w okresie od 1 września 2016 r. do 31 sierpnia 2024 r. | 31.01.2020 r.                                     | 31.01.2029 r.    |

Data ostatniego wyszukiwania: 19.08.2021 r.

## 12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 12.2.1. Rysdyplam

Tabela 66.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – rysdyplam

| Nr | Zapytanie   | Wynik w bazie Medline [All fields] | Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw, tn] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] |
|----|---|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| #1 | risdyplam OR Evrysdi OR "RG7916" OR "RG-7916" OR "RG 7916" OR "RO7034067" OR "RO-7034067" OR "RO 7034067" | 52                                 | 99 <sup>^</sup>                       | 29 <sup>^^</sup>                               |

<sup>^</sup>liczba trafień z zawężeniem do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

<sup>^^</sup>The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0  
Data wyszukiwania: 26.07.2021 r.

### 12.2.2. Nusinersen

Tabela 67.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – nusinersen

| Nr | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline | Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw, tn] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] |
|----|--|-----------------------|---------------------------------------|--|
| #1 | nusinersen OR Spinraza OR "ASO-10-27" OR "biib 058" OR "biib058" OR "bib-058" OR "ionis smnrx" OR "ionis-smnrx" OR "isis smnrx" OR "ISIS-SMN(Rx)" OR "ISIS-SMNRx" OR "isis-smnrx" OR "ISIS 396443" OR "isis396443" | 465                   | 592 <sup>^</sup>                      | 60 <sup>^^</sup>                               |
| #2 | Filtr: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial   | 15                    | 88                                    | n/d  |

<sup>^</sup>liczba trafień z zawężeniem do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

<sup>^^</sup>przedstawiono ogólną liczbę trafień dla zapytania, z czego liczba trafień w ramach Cochrane Reviews wyniosła 3, natomiast w ramach Clinical Answers wyniosła 1

Data wyszukiwania: 27.07.2021 r.

## 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 68.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

| Baza   | Strategia              | Wynik |
|--|------------------------|-------|
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>   | risdiplam              | 33    |
|  | Evrysdi                | 14    |
| <b>ADRReports</b><br>(Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)<br><a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>   | (risdiplam OR Evrysdi) | 1     |
| <b>WHO UMC</b><br>(centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)<br><a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> | (risdiplam OR Evrysdi) | 1     |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>  | (risdiplam OR Evrysdi) | 24    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health</b><br><a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>   | (risdiplam OR Evrysdi) | 14    |
| <b>EU Clinical Trials Register</b><br><a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>   | (risdiplam OR Evrysdi) | 4     |
| <b>URPLWMIPB*</b><br>(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)<br><a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>  | rysdiplam              | 0     |
|  | Evrysdi                | 0     |

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 17.08.2021 r.



## 12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 69.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

| Badanie        | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2                                | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)   | Cel przeglądu  | Wnioski   |
|----------------|--|---|--|---|
| Wadman<br>2020 | Cook: 5/5<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT: IB<br>Skala AMSTAR 2:<br>przeгляд o wysokiej<br>jakości | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baza Medline;</li> <li>• Baza Embase;</li> <li>• Baza Cochrane:<br/>Cochrane Central<br/>Register of Studies<br/>(CENTRAL) (przez:<br/><i>Cochrane Register of<br/>Studies Online (CRSO)</i>);</li> <li>• Cochrane Neuromuscular<br/>Specialized Register<br/>(przez: <i>Cochrane Register<br/>of Studies (CRS)</i>);</li> <li>• Konferencje indeksowane<br/>w <i>ISI Web of Science</i> od<br/>1991 r. do października<br/>2018 r.;</li> <li>• Strona <i>clinicaltrials.gov</i><br/>(<i>clinical trials registry of<br/>the US National Institute<br/>of Health</i>);</li> <li>• Baza WHO (<i>the WHO<br/>international Clinical trials<br/>Registry</i>).</li> </ul> <p>Data przeszukania baz: 22<br/>października 2018 r.</p> | Celem przeglądu było zidentyfikowanie efektów terapeutycznych związanych z terapiami stosowanymi u chorych z SMA typu 2 i 3, obejmujących ocenę niepełnosprawności, siły mięśni, zdolności do stania lub chodzenia, jakości życia oraz analizę danych dotyczących czasu do śmierci chorego lub konieczności stosowania ciągłej wentylacji w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. Celem przeglądu była również analiza efektów terapeutycznych leków stosowanych w ramach badań klinicznych. | <p>Do przeglądu włączono 10 randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną stosującą placebo lub leczenie pozorowane dotyczącą leczenia chorych z SMA typu 2 i 3. Badania te dotyczyły stosowania: kreatyny, gabapentyny, hydroksymocznika, nusinersenu, olesoksymu, fenylomaślanu, somatotropiny, hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH), kwasu walproinowego i skojarzenia terapii kwasem walproinowym i acetylo-L-karnityny (ALC).</p> <p>Na podstawie odnalezionych doniesień naukowych o umiarkowanej jakości stwierdzono, że stosowanie nusinersenu przynosi korzyść terapeutyczną w postaci poprawy funkcji motorycznych w SMA typu 2. Stwierdzono również, że stosowanie kreatyny, gabapentyny, hydroksymocznika, fenylomaślanu, kwasu walproinowego oraz skojarzenia kwasu walproinowego i ALC prawdopodobnie nie wiąże się z uzyskaniem klinicznie istotnej poprawy w zakresie funkcji motorycznych w SMA typu 2 lub 3 (lub obu) lub też dowody naukowe analizujące ich działanie były niepewne. W badaniu dotyczącym skuteczności TRH nie mierzono funkcji motorycznych. W przeglądzie wysunięto też wniosek, że stosowanie olesoksymu i somatotropiny wykazuje słaby lub nie wykazuje istotnie klinicznego wpływu na zmianę funkcji motorycznych, jednak stwierdzenie to oparto na dowodach określonych jako niepewne.</p> |

| Badanie                       | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2   | Przeszukane bazy (data ich przeszukania)  | Cel przeglądu   | Wnioski   |
|-------------------------------|--|---|---|---|
|                               |  |   |   | <p>W przeglądzie zidentyfikowano również badania dotyczące rysydylamu – <i>JEWELFISH</i>, <i>SUNFISH</i>, <i>RAINBOWFISH</i>, jednak nie spełniały one kryteriów włączenia badań do przeglądu (badanie <i>JEWELFISH</i> nie jest badaniem randomizowanym, badanie <i>SUNFISH</i> było badaniem ciągle toczącym się w momencie przygotowywania przeglądu, natomiast badanie <i>RAINBOWFISH</i> nie rozpoczęło się w momencie przygotowywania przeglądu).</p>   |
| <p><i>Wadman</i><br/>2019</p> | <p>Cook: 5/5<br/>Klasyfikacja AOTMIT: IA<br/>Skala AMSTAR 2: przegląd o wysokiej jakości</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baza Medline;</li> <li>• Baza Embase;</li> <li>• Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Studies (CENTRAL) (przez: <i>Cochrane Register of Studies Online (CRSO)</i>);</li> <li>• Cochrane Neuromuscular Specialized Register (przez: <i>Cochrane Register of Studies (CRS-Web)</i>);</li> <li>• Konferencje indeksowane w <i>ISI Web of Science</i> od 1991 r. do października 2018 r.;</li> <li>• Strona <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (<i>clinical trials registry of the US National Institute of Health</i>);</li> <li>• Baza WHO (<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i>).</li> </ul> | <p>Celem przeglądu była ocena efektów terapeutycznych dotyczących leczenia farmakologicznego stosowanego u chorych z SMA typu 1, obejmujących wiek zgonu chorego lub konieczności stosowania ciągłej wentylacji i zdolność do osiągnięcia kamieni milowych, takich jak: obroty, siad lub stanie w ciągu jednego roku od rozpoczęcia leczenia. Analizowano także występowanie zdarzeń niepożądanych.</p> | <p>Zidentyfikowano dwa badania spełniające kryteria przeglądu: jedno randomizowane badanie dotyczące stosowania nusinersenu podawanego dooponowo w porównaniu z leczeniem pozorowanym (grupa kontrolna), obejmujące 121 niemowląt z SMA typu 1 oraz jedno randomizowane badanie porównujące leczenie riluzolem z placebo, w którym grupę badaną stanowiło 10 dzieci z SMA typu 1.</p> <p>W przeglądzie podkreślono, że nie wszystkie wyniki opisujące skuteczność nusinersenu zostały zaprezentowane dla tego samego okresu obserwacji, ponieważ badanie zostało przerwane, zanim niektórzy uczestnicy badania ukończyli planowany okres terapii. W porównaniu z grupą kontrolną, nusinersen prawdopodobnie zmniejszył o 47% ryzyko śmierci chorego lub wystąpienia progresji choroby rozumianej jako konieczność stosowania ciągłej wentylacji. Stwierdzono również, że odsetek dzieci, u których odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie w zakresie poprawy funkcji motorycznych był wyższy w grupie stosującej nusinersen względem grupy stosującej placebo (51% w porównaniu z 0% w skali HINE-2 i 71% w porównaniu z 3% w skali CHOP-INTEND) – stwierdzenie to oparto na dowodach o umiarkowanie dobrej jakości. Niemowlęta leczone nusinersenem</p> |

| Badanie | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2 | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)    | Cel przeglądu | Wnioski   |
|---------|---|--|---------------|---|
|         |   | Data przeszukania baz: 22 października 2018 r. |               | <p>prawdopodobnie będą w stanie osiągnąć kamienie milowe w rozwoju dziecka: spośród 73 leczonych dzieci 16 osiągnęło zdolność kontroli głowy, 6 uzyskało zdolność samodzielnego siedzenia, 7 osiągnęło zdolność do obracania się, a 1 osiągnęło umiejętność stania. Żadne spośród 37 niemowląt z grupy kontrolnej nie osiągnęło żadnego z wyżej wymienionych kamieni milowych rozwoju. Profil bezpieczeństwa nusinersenu i leczenia pozorowanego był podobny; u większości chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane.</p> <p>Prawdopodobnie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie była większa w grupie dzieci stosujących nusinersen niż w grupie dzieci stosujących leczenie pozorowane.</p> <p>W przeglądzie zamieszczono informację, zgodnie z którą dowody pochodzące z badania porównującego leczenie riluzolem z placebo (leczenie nieaktywne), obejmującego 10 chorych z SMA typu 1, oceniono jako bardzo niskie, głównie z tego powodu, że badana populacja była zbyt mała, aby móc wykryć lub wykluczyć wystąpienie danego efektu zdrowotnego. W badaniu tym 3 spośród 3 dzieci stosujących placebo i 4 spośród 7 dzieci stosujących riluzol zmarło w ciągu 12 miesięcy trwania badania. Troje z siedmiorga dzieci leczonych riluzolem nadal żyło w wieku 30, 48 i 64 miesięcy. Zdolności siedzenia nie osiągnęło żadne dziecko, zarówno stosujące riluzol, jak i placebo. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie można ani potwierdzić ani wykluczyć skuteczności riluzolu w leczeniu dzieci z SMA typu 1, ze względu na liczebność próby i ograniczenia badania.</p> <p>W przeglądzie zidentyfikowano również badania dotyczące rysdyplamu – <i>FIREFISH</i> i <i>RAINBOWFISH</i>, jednak nie spełniały one kryteriów włączenia badań do przeglądu (badanie <i>FIREFISH</i> nie jest badaniem randomizowanym lub z grupą kontrolną, natomiast</p> |

| Badanie | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2 | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski  |
|---------|---|---|---------------|--|
|         |   |   |               | badanie <i>RAINBOWFISH</i> nie rozpoczęło się w momencie przygotowywania przeglądu). |

## 12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 70.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

| Domena*<br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) |  | Publikacja  |             |
|--|--|-------------|-------------|
|  |  | Wadman 2020 | Wadman 2019 |
| 1.   | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?  | TAK         | TAK         |
| 2.   | <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u> | TAK         | TAK         |
| 3.   | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?   | NIE         | NIE         |
| 4.   | <u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>   | TAK         | TAK         |
| 5.   | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?  | TAK         | TAK         |
| 6.   | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?  | TAK         | TAK         |
| 7.   | <u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>   | TAK         | TAK         |
| 8.   | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?   | TAK         | TAK         |

| Domena*<br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) |   | Publikacja         |             |
|--|---|--------------------|-------------|
|  |   | Wadman 2020        | Wadman 2019 |
| 9.   | <u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>   | TAK                | TAK         |
| 10.  | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?   | TAK                | TAK         |
| 11.  | <u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>  | Nie ma metaanalizy | TAK         |
| 12.  | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | Nie ma metaanalizy | TAK         |
| 13.  | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>   | TAK                | TAK         |
| 14.  | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?   | TAK                | TAK         |
| 15.  | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>         | Nie ma metaanalizy | TAK         |
| 16.  | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?  | TAK                | TAK         |

| <b>Domena*</b><br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) | <b>Publikacja</b>                  |                                    |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
|   | <i>Wadman 2020</i>                 | <i>Wadman 2019</i>                 |
| <b>Jakość przeglądu systematycznego</b>   | <b>Przegląd o wysokiej jakości</b> | <b>Przegląd o wysokiej jakości</b> |

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

## 12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 12.6.1. Badanie FIREFISH

| Badanie FIREFISH <sup>25</sup><br>[FIREFISH (Baranello 2021) <sup>26</sup> , FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster, FIREFISH Part 2 (Darras 2021), FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez, FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482 <sup>27</sup> , jak również w dokumentach od ██████████]  |
|--|
| METODYKA   |
| <p><b>Badanie jednoramiennie, eksperymentalne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte;</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do części 1 badania włączono chorych (niemowlęta w wieku od 1 do 7 miesięcy) z potwierdzonym genetycznie 5q SMA typu 1 w stadium objawowym, posiadających dwie kopie genu SMN2. Chorych przydzielono do 2 kohort, stosując stratyfikację ze względu na wysokość przyjmowanej dawki ryśdyplamu (chorzy przydzieleni do kohorty B otrzymywali ryśdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®). Do części 2 badania włączono niemowlęta, które brały udział w części 1 badania i otrzymywały ryśdyplam przez 12 miesięcy w ramach kohorty B;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, dane dotyczące utraty chorych przedstawiono w podziale na dwie części badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w kohorcie B części 1 badania spośród 17 chorych utracono łącznie 2 chorych (11,8%), w tym: 2 chorych (11,8%) zmarło z powodu wystąpienia powikłań oddechowych związanych z SMA odpowiednio w trakcie 12-miesięcznego i &lt;24 miesięcznego okresu leczenia<sup>28</sup>;</li> <li>• w części 2 badania spośród 41 chorych utracono łącznie 3 chorych (7,3%), w tym 2 chorych (4,9%) zmarło, a u 1 chorego (2,4%) odnotowano progresję choroby*;</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann–La Roche;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> część 1 badania została przeprowadzona w 7 ośrodkach badawczych w 5 krajach; część 2 badania została przeprowadzona w 14 ośrodkach badawczych w 10 krajach*;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> ekspozycja na RYS (mediana) wyniosła w części 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 m-ca (zakres: 7,7–27,4) a w części 2 badania: 15,24 m-ca (zakres: 1,6–20,1);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d, przedziały ufności zostały obliczone przy użyciu metody log-log (dla obliczenia wskaźników dotyczących przeżycia i przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)) lub metody Cloppera-Pearsona (dla obliczenia pozostałych wskaźników skuteczności). Podano informację, że w części 1 badania oszacowano, że wielkość próby potrzebna do wykrycia AE u co najmniej jednego chorego z ponad 80%</p> |

<sup>25</sup> Badanie FIREFISH jest badaniem składającym się z dwóch części, z której część pierwsza stanowi etap badania dawki, natomiast druga ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu

<sup>26</sup> Publikacja pełnotekstowa FIREFISH (Baranello 2021) opisuje wyłącznie pierwszą część badania FIREFISH, w której uczestnicy badania zostali podzieleni na dwie kohorty. Uwzględniono dane dotyczące chorych z kohorty B, ze względu na to, że chorzy przydzieleni do tej grupy otrzymywali ryśdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®

<sup>27</sup> Wyniki części 2, a także łącznie części 1 i 2 nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Wykorzystano dane pochodzące z posterów lub, w drugiej kolejności, z protokołu do badania FIREFISH, a w przypadku braku danych opisujących metodologię badania czy charakterystykę chorych, informacji poszukiwano w bazie clinicaltrials.gov

<sup>28</sup> Zgodnie z informacją podaną w clinicaltrials.gov, jeden chory zmarł, a drugi został utracony z badania z powodu wystąpienia progresji choroby; powód rozbieżności nie jest znany





**Badanie FIREFISH<sup>25</sup>**

[FIREFISH (Baranello 2021)<sup>26</sup>, FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster, FIREFISH Part 2 (Darras 2021), FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez, FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482<sup>27</sup>, jak również w dokumentach od ██████████]

- przyjmowanie następujących leków (przez matkę karmiącą piersią lub niemowlę): jakiegokolwiek inhibitor CYP3A4 przyjęty w ciągu 2 tygodni (lub w ciągu 5-krotności okresu półtrwania w fazie eliminacji, w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed przyjęciem pierwszej dawki leku; jakiegokolwiek induktor CYP3A4 przyjęty w ciągu 4 tygodni (lub w ciągu 5-krotności okresu półtrwania w fazie eliminacji, w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed przyjęciem pierwszej dawki leku); leki przenoszone przez transporter kationów organicznych-2 (OCT-2) oraz leki będącymi substratami wielolekowymi i substratami do wyłaczania toksyn (MATE); a także inhibitory i substraty z grupy monooksygenaz flawinowych (FMO1 i FMO3);
- klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;
- choroba współistniejąca lub stan chorobowy, który w opinii badacza mógłby interferować z leczeniem lub z prowadzeniem badania;
- stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na rysdyplam lub na którykolwiek z jego składników;
- stosowanie następujących leków przez okres dłuższy niż 8 tygodni w ciągu 90 dni przed rejestracją do badania: riluzol, kwas walproinowy, hydroksymocznik, fenylomaślan sodu, pochodne maślanu, kreatyna, karnityna, hormon wzrostu, sterydy anaboliczne, probenecyd, środki zwiększające lub zmniejszające siłę mięśni, środki o znanym lub prawdopodobnym działaniu hamującym deacetylazę histonów, leki o znanym lub prawdopodobnym działaniu oddziałującym toksycznie na siatkówkę (np. deferoksamina, topiramata, latanoprost, niacyna, rozyglitazon, tamoksyfen, kantaksantyna, sylденаfil i interferon), leki mogące doprowadzić do wywołania reakcji fototoksycznych (np. doustne retinoidy); stosowanie tych leków w okresie krótszym niż 90 dni przed rejestracją zostało indywidualnie przeanalizowane dla każdego przypadku przez badacza i sponsora badania;
- rozpoczęcie leczenia doustnym salbutamolem lub innym agonistą receptora  $\beta_2$  -adrenergicznego w ciągu <6 tygodni przed włączeniem do badania;
- uprzednie stosowanie (w dowolnym momencie) i / lub przewidywana konieczność stosowania chinoliny (chlorochina i hydroksychlorochina), tiorydazyny, wigabatryny, retygabiny lub innego leku działającego toksycznie na siatkówkę;
- choroby oczu w wywiadzie, przebyte w niedługim okresie przed rejestracją do badania, które zakłócałyby przebieg badania według oceny okulisty.

**Dane demograficzne**

| Parametr                                      |  | Część 1, Kohorta B | Część 2         | Część 1+2       |
|---|--|--------------------|-----------------|-----------------|
| Liczba chorych                                |  | 17                 | 41              | 58              |
| Mężczyźni, n (%)                              |  | 6 (35,3)           | 19 (46,3)       | 25 (43,1)       |
| Wiek, mediana (zakres) [miesiące]             | Wiek w momencie pojawienia się objawów | 1,5 (0,9–3,0)      | 1,5 (1,0–3,0)   | 1,5 (0,9–3,0)   |
|   | Wiek w momencie diagnozy               | 3,0 (0,9–5,4)      | 2,8 (0,9–6,1)   | 2,8 (0,9–6,1)   |
|   | Wiek w momencie włączenia do badania   | 6,3 (3,3–6,9)      | 5,3 (2,2–6,9)   | 5,5 (2,2–6,9)   |
| Rasa, n (%) <sup>*</sup>                      | Biała                                  | 9 (52,9)           | 22 (53,7)       | b/d****         |
|   | Azjatycka                              | 4 (23,5)           | 14 (34,1)       | b/d****         |
|   | Nieznana                               | 4 (23,5)           | 5 (12,2)        | b/d****         |
| Pochodzenie etniczne, n (%) <sup>*</sup>      | Hiszpańskie lub latynoskie             | 0 (0,0)            | 5 (12,2)        | b/d****         |
|   | Inne niż hiszpańskie i latynoskie      | 17 (100,0)         | 36 (87,8)       | b/d****         |
| Funkcje motoryczne, mediana (zakres) [punkty] | Wynik w skali CHOP-INTEND              | 24 (16–34)         | 22,0 (8,0–37,0) | 23,0 (8,0–37,0) |

| Badanie FIREFISH <sup>25</sup>  |                             |                  |               |               |
|---|-----------------------------|------------------|---------------|---------------|
| [FIREFISH (Baranello 2021) <sup>26</sup> , FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster, FIREFISH Part 2 (Darras 2021), FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez, FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482 <sup>27</sup> , jak również w dokumentach od ██████████]   |                             |                  |               |               |
|   | Wynik w skali HINE-2        | 1 (0–2)          | 1,0 (0,0–5,0) | 1,0 (0,0–5,0) |
| Stężenie białka SMN we krwi, mediana (zakres) [ng/ml]   |                             | 2,54 (1,10–6,40) | b/d           | b/d           |
| Konieczność korzystania z metod wspomaganie oddychania, n (%)   |                             | 5 (29,4)**       | b/d           | b/d           |
| Czas trwania choroby***   | mediana (zakres) [miesiące] | 4,0 (2,0–5,8)    | 3,4 (1,0–6,0) | 3,4 (1,0–6,0) |
|   | ≤3 miesiące n (%)           | 6 (35,3)         | 14 (34,1)     | 20 (34,5)     |
|   | >3 miesiące, n (%)          | 11 (64,7)        | 27 (65,9)     | 38 (65,5)     |
| INTERWENCJA   |                             |                  |               |               |
| <b>Interwencja badana: RYS</b>  |                             |                  |               |               |
| Rysdyplam podawano doustnie raz dziennie w przypadku niemowląt posiadających zdolność do polykania, w przypadku niemowląt nieposiadających zdolności do polykania RYS podawano za pomocą strzykawki lub przez sondę do karmienia.   |                             |                  |               |               |
| <b>Część 1 badania FIREFISH</b> składała się z okresu ustalania dawki, po którym następowała otwarta faza rozszerzona badania.  |                             |                  |               |               |
| W ramach części pierwszej badania chorych przydzielono do dwóch kohort:   |                             |                  |               |               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorta A: RYS w dawce 0,08 mg / kg mc. na końcu w 12 miesiącu leczenia (kohorta niskodawkowa);</li> <li>• Kohorta B: RYS w dawce 0,2 mg / kg mc. w 12 miesiącu leczenia (kohorta wysokodawkowa).</li> </ul>   |                             |                  |               |               |
| W pierwszej części badania RYS podawano w następujących dawkach: pojedyncza dawka 0,00106 mg / kg mc., następnie 0,0106 mg, 0,04 mg, 0,08 mg, 0,2 mg i 0,25 mg w przeliczeniu na kilogram masy ciała raz dziennie.  |                             |                  |               |               |
| <b>Część 2 badania FIREFISH</b> stanowiła fazę badania skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu, podawanego w dawce takiej, jak stosowano w kohorcie B w części 1 podczas 12-miesięcznego okresu leczenia, czyli 0,2 mg/kg mc.. Część 2 składała się z otwartej fazy badania trwającej 24 miesiące, po którym następowała otwarta faza rozszerzona badania, trwająca 36 miesięcy.   |                             |                  |               |               |
| Badanie skryningowe oraz oceny dokonywane przez rozpoczęciem badania zostały przeprowadzone w ciągu 30 dni przed dniem 1 badania.   |                             |                  |               |               |
| Badanie będzie kontynuowane do momentu dopuszczenia rysdyplamu do obrotu na terytorium kraju zamieszkania chorego lub decyzji o zakończeniu badania podyktowanej lokalnymi regulacjami prawnymi lub decyzją sponsora badania. Czas trwania badania nie będzie dłuższy niż 4 lata liczone od momentu włączenia ostatniego chorego do badania.  |                             |                  |               |               |
| Dyskontynuacja leczenia nastąpić może w dowolnym momencie z powodu decyzji podjętej przez badacza lub opiekuna chorego. Przyczyny dyskontynuacji obejmują m.in. wycofanie zgody przez opiekuna chorego, stan chorobowy, który w opinii badacza może zagrażać bezpieczeństwu chorego w przypadku kontynuowania badania, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub jeśli dyskontynuacja leczenia będzie dla chorego korzystniejsza (w opinii badacza lub sponsora badania).  |                             |                  |               |               |
| W części drugiej ocenę skuteczności rysdyplamu przeprowadzono przy użyciu następujących skal w odpowiednich zakresach czasowych:  |                             |                  |               |               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w skali CHOP-INTEND: 12 i 24 miesiąc leczenia;</li> <li>• ocena w skali BSID-III: 12 i 24 miesiąc leczenia;</li> <li>• ocena w skali HINE-2: 12 i 24 miesiąc leczenia;</li> <li>• ocena najwyższego kamień milowy w zakresie rozwoju ruchowego: 12 i 24 miesiąc leczenia;</li> <li>• przeżycie i przeżycie bez wentylacji: 12 i 24 miesiąc leczenia;</li> <li>• skuteczność w zakresie funkcji oddechowych: 12 miesiąc leczenia;</li> <li>• elektrofizjologia mięśni: 12 i 24 miesiąc leczenia.</li> </ul> |                             |                  |               |               |
| Ocena profilu bezpieczeństwa rysdyplamu została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące od wszystkich niemowląt, które przyjęły co najmniej jedną dawkę RYS. Informacje na temat występowania zdarzeń niepożądanych gromadzono przez badacza podczas każdej formy kontaktu badacza z opiekunem chorego.  |                             |                  |               |               |

**Badanie FIREFISH<sup>25</sup>**

[FIREFISH (Baranello 2021)<sup>26</sup>, FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster, FIREFISH Part 2 (Darras 2021), FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez, FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482<sup>27</sup>, jak również w dokumentach od ██████████]

Wszystkie zdarzenia niepożądane występujące po rozpoczęciu leczenia rysdyplamem będą zgłaszane do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

Harmonogram wizyt, podczas których dokonywano ocen poszczególnych zmiennych obejmował co najmniej jedną wizytę w każdym z wymienionych tygodni w części 1 badania oraz w części 2 badania: tydzień 1 – tydzień 13, następnie tydzień 16 – 18, tydzień 25-27, tydzień 34-36, tydzień 42-44, tydzień 51-53, tydzień 60-62, tydzień 69-71, tydzień 77-79, tydzień 86-88, tydzień 95-97, tydzień 103-104. Wizyty kontrolne (ang. *follow-up visits*) odbyły się w 8, 26 i 52 tygodniu. Możliwe było również przeprowadzanie wizyt dodatkowych.

**Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe i wszelkie interwencje nefarmakologiczne (np. fizjoterapia, terapia fizykalna, rehabilitacja) stosowane przez chorego w okresie 30 dni od badania przesiewowego do wizyty kontrolnej, o ile nie określono inaczej. Stosowanie leczenia wspomagającego oraz przyjmowanie leków / terapii stosowanych z powodu pojawiających się zdarzeń niepożądanych powinno być zgłoszone badaczowi i odpowiednio odnotowane. O ile nie określono inaczej, chorzy leczeni przewlekłe powinni stosować leczenie w stabilnych dawkach przez 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania.

Poniżej zamieszczono listę przykładowych leków dozwolonych do stosowania:

- wziewne kortykosteroidy;
- pozostałe leki wziewne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych (np. leki przeciwcholinergiczne i środki przeciwalergiczne);
- Inne leki ogólnoustrojowe stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych (np. antagoniści receptorów leukotrienowych);
- środki przeczyszczające i inne leki stosowane w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego;
- leki przeciwbólowe stosowane sporadycznie, w tym opioidy (np. hydromorfonu lub kodeina);
- wszelkie antybiotyki, z wyjątkiem tych, które są silnymi inhibitorami CYP3A4;
- leki przeciwhistaminowe.
- Inhibitory pompy protonowej.
- każda szczepionka wchodząca w skład standardowego schematu postępowania w miejscu leczenia chorego.

Poniżej zamieszczono listę leków niedozwolonych do stosowania w trakcie badania i przez co najmniej 90 dni przed rejestracją do badania:

- riluzol;
- kwas walproinowy;
- hydroksymocznik;
- fenylomaślan sodu;
- pochodne maślanu;
- kreatyna;
- karnityna;
- hormony wzrostu;
- sterydy anaboliczne;
- probenecyd
- przewlekłe stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie lub dojelitowo (stosowanie wziewnych kortykosteroidów jest dozwolone);
- środki, mogące wywołać zwiększenie lub zmniejszenie siły mięśni lub środki o znanym lub prawdopodobnym działaniu hamującym aktywność HDAC.

Poniżej zamieszczono listę leków niedozwolonych do stosowania przez chorych i matki karmiące piersią:

- dowolny inhibitor CYP3A4, w tym między innymi: ketokonazol, mikonazol, itrakonazol, flukonazol, erytromycyna, klarytromycyna, ranitydyna, cymetydyna;
- dowolny induktor CYP3A4, w tym między innymi: ryfampicyna, ryfabutyna, glukokortykoidy, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca;
- zaleca się unikanie substratów OCT-2 i MATE, w tym między innymi: amantadyna, cymetydyna, memantyna, amiloryd, famotydyna, metformina, pindolol, ranitydyna, prokainamid, wareniklina, acyklowir, gancyklowir, oksaliplatyna, cefaleksyna, cefradyna, feksofenadyna;
- inhibitory lub substraty FMO1 lub FMO3.

**Badanie FIREFISH<sup>25</sup>**

[*FIREFISH (Baranello 2021)*<sup>26</sup>, *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster*, *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster*, *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*, *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez*, *FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster* oraz uzupełniająco dane zawarte w *NCT02913482*<sup>27</sup>, jak również w dokumentach od ██████████

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- przeżycie chorych (w tym przeżycie bez trwałej wentylacji);
- ocena w skali BSID-III;
- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;
- częstość hospitalizacji;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wszystkie punkty końcowe niespełniające kryteriów przedstawionych w ekstrakcji;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w pacjentolatach i podziale na okresy od 0-6 miesięcy i 6-12 m-cy;
- punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS.

\* dane pochodzące z [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

\*\* w przypadku 4 niemowląt metodę wspomaganą oddychania stosowano profilaktycznie

\*\*\* czas trwania badania zdefiniowano jako czas między wystąpieniem objawów choroby a rozpoczęciem leczenia

\*\*\*\* na [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) zamieszczono dane dla N=62





| Badanie SUNFISH<br>[SUNFISH Part 1 (Mercuri 2018)_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster, SUNFISH Part 1 (Day 2020)_poster), SUNFISH Part 2 (Day 2021)_ poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02908685 i w dokumentach od ██████████  |                                     |                          |                                     |
|--|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| → chorzy ze SMA typ 2 lub 3 (chodzący lub niechodzący <sup>30</sup> );<br>→ chorzy ze SMA typ 2 lub 3 (niechodzący);<br>→ wynik w skali RULM (część A) $\geq 2$ ;<br>→ umiejętność samodzielnego siedzenia oceniana w punkcie 9 MFM;<br>• negatywny wynik testu ciążyowego, zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych oraz ograniczenia w dawstwie nasienia.   |                                     |                          |                                     |
| <b>Kryteria wykluczenia*:</b>  |                                     |                          |                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania;</li> <li>• wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej;</li> <li>• hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 m-cy lub planowana w czasie skryningu;</li> <li>• terapia komórkowa w wywiadzie;</li> <li>• operacja skoliozy lub stabilizacji stawu biodrowego w roku poprzedzającym badanie przesiewowe lub planowana w ciągu następnych 18 m-cy;</li> <li>• obecność chorób systemowych uznanych za klinicznie istotne przez badacza;</li> <li>• obecność istotnych klinicznie zaburzeń w EKG;</li> <li>• chorzy wymagający inwazyjnej wentylacji lub tracheostomii;</li> <li>• choroba oftalmologiczna w wywiadzie w czasie ostatnich 12 m-cy;</li> <li>• obecność poważnej choroby w okresie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym lub występowanie gorączki w okresie 1 tygodnia przed badaniami przesiewowymi i do podania pierwszej dawki rysdyplamu;</li> <li>• rozpoczęcie leczenia (6 m-cy przed randomizacją) salbutamolem (p.o.) lub innym lekiem z grupy beta-2 adrenergików p.o.;</li> <li>• wcześniejsze leczenie chlorochiną, hydroksychlorochiną, wigabatryną, retygabiną lub thiorydazydem;</li> <li>• stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na rysdyplam lub na którykolwiek z jego składników.</li> </ul> |                                     |                          |                                     |
| Dane demograficzne dla części 1 badania (SUNFISH Part 1 (Mercuri 2018)_poster)   |                                     |                          |                                     |
| Parametr   | Chorzy w wieku 2-11 lat             | Chorzy w wieku 12-24 lat | Ogółem                              |
| Liczba chorych   | 21                                  | 14                       | 35                                  |
| Wiek w momencie skryningu, mediana (zakres) [lata]   | 5 (2–11)                            | 14 (12–24)               | 8 (2–24)                            |
| Mężczyźni, n (%)   | 9 (42,9)                            | 4 (28,6)                 | 13 (37,1)                           |
| Czas trwania leczenia RYS, mediana (zakres) [dni]  | b/d                                 | b/d                      | 540 (287–677) <sup>^</sup>          |
| Typ SMA, n (%)   | SMA typu 2                          | 16 (76,2)                | 10 (71,4)                           |
|  | SMA typu 3                          | 5 (23,8)                 | 4 (28,6)                            |
| Stan sprawności, n (%)   | Chorzy chodzący                     | 4 (19,0)                 | 1 (7,1)                             |
|  | Chorzy niechodzący                  | 17 (81,0)                | 13 (92,9)                           |
| Skolioza, n (%)  | 11 (52,4)                           | 11 (78,6)                | 22 (62,9)                           |
| Wynik w skali MFM32, mediana (zakres) [punkty]   | 37,5 (29,2–81,3)/N=17 <sup>^^</sup> | 38,54 (10,4–74,0)        | 37,5 (10,4–81,3)/N=31 <sup>^^</sup> |
|  |                                     |                          |                                     |

<sup>30</sup> Chorych niechodzących zdefiniowano jako osoby niezdolne do samodzielnego chodzenia na dystansie  $\geq 10$  metrów







**Badanie SUNFISH**

[SUNFISH Part 1 (Mercuri 2018)\_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)\_ poster, SUNFISH Part 1 (Day 2020\_poster), SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_ poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02908685 i w dokumentach od ██████████]

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ocena w skali MFM32;
- ocena w skali RULM;
- ocena w skali HFMSE;
- ocena w skali SMAIS;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS.

\*dane pochodzące z clinicaltrials.gov

\*\*dane pochodzące z dokumentu od Wnioskodawcy ██████████

\*\*\*w posterze do części 1 badania podano informacje, że kryteria włączenia do badania różniły się między częścią 1 a częścią 2

^wynik obejmujący także jednego chorego, który zakończył badanie (ang. *dropped out of the study*) przed wizytą kontrolną w 12 miesiącu leczenia

^^z wyłączeniem 4 chorych, u których wykonano test MFM32

^^^wykluczono 7 chorych, którzy wykonali ocenę MFM20 na początku badania

#brak zdolności siedzenia u chorych definiowano jako uzyskanie 0 pkt w pytaniu 9. w ocenie MFM32, zdolność siedzenia u chorych definiowano jako uzyskanie  $\geq 1$  pkt w pytaniu 9. w ocenie MFM32, przy równoczesnym braku zdolności chodu; u chorych ambulatoryjnych funkcje motoryczne zdefiniowano jako zdolność chodu

### 12.6.3. Badanie *JEWELFISH*

| Badanie <i>JEWELFISH</i> <sup>31</sup><br>[ <i>JEWELFISH</i> (publikacja Chiriboga 2020)_poster, <i>JEWELFISH</i> (prezentacja Chiriboga 2021 _prez) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od ██████████ <sup>32</sup> ]  |  |
|---|--|
| METODYKA  |  |
| <p><b>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, faza 2*;</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do części badania włączono chorych (chorych pediatrycznych i dorosłych) z 5q SMA uprzednio leczonych RO6885247 w ramach badania MOONFISH, nusinersenem, olesoksymem lub AVXS-101 (początkowo do badania włączano wyłącznie chorych na SMA typu 2 lub 3. Z czasem rozszerzono kryteria włączenia również o chorych na SMA typu 1);</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 9 (5,2%) spośród 174 chorych włączonych do badania, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 13 chorych leczonych uprzednio RG7800 łącznie utracono 2 (15,4%) chorych z powodu wycofania się z udziału w badaniu (w tym jedno wycofanie zgody na udział w badaniu);</li> <li>• spośród 76 chorych leczonych uprzednio nusinersenem łącznie utracono 4 (5,7%) chorych, w tym po 1 (1,3%) chorym z powodu wycofania się z udziału w badaniu, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego niezwiązanego z leczeniem (zespół jelita drażliwego i napad paniki, które nie były związane z rysydylamem), z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu niekontynuowania terapii w związku z pandemią COVID-19;</li> <li>• spośród 71 chorych leczonych uprzednio olesoksymem utracono łącznie 3 (4,2%) chorych, w tym 2 (2,8%) z powodu wycofania się z udziału w badaniu oraz 1 (1,4%) z powodu decyzji badacza, przed podaniem pierwszej dawki (ze względu na ograniczony dostęp do żył chorego);</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann–La Roche;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (podano jedyne informacje, że badanie <i>JEWELFISH</i> było badaniem wielośrodkowym);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> ██████████</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |  |
| POPULACJA   |  |
| <p><b>Kryteria włączenia*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 6 mies. do 60 lat;</li> <li>• potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q;</li> <li>• wcześniejsze uczestnictwo w badaniu MOONFISH (RO6885247) lub badaniach, w których uczestnicy przyjmowali: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ nusinersen (przyjęcie ≥ 4 dawek leku i ostatnia dawka przyjęta ≥ 90 dni przed kwalifikacją do badania);</li> <li>→ olesoksym (ostatnia dawka leku przyjęta ≤ 12 m-cy i ≥ 90 dni przed kwalifikacją do badania);</li> <li>→ AVXS-101 (czas leczenia ≥ 12 m-cy przed kwalifikacją do badania);</li> </ul> </li> <li>• odpowiednio wyleczeni z chorób o ostrym przebiegu w czasie włączenia do badania i w stanie uznanym za wystarczająco dobry w opinii badacza do rozpoczęcia udziału w badaniu;</li> </ul>   |  |

<sup>31</sup> Celem badania *JEWELFISH* była ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysydylamu\*\*

<sup>32</sup> Wyniki badania *JEWELFISH* nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Wykorzystano dane pochodzące z posteru lub z bazy clinicaltrials.gov, w trzeciej kolejności, w przypadku braku danych opisujących metodykę badania czy charakterystykę chorych, informacji poszukiwano w dokumencie od Wnioskodawcy ██████████. W związku z brakiem publikacji pełnotekstowej przedstawiona charakterystyka badania *JEWELFISH* nie przedstawia pełnej oceny badania i nie może być traktowana jako jej ostateczna wersja

**Badanie JEWELFISH<sup>31</sup>**  
**[JEWELFISH (publikacja Chiriboga 2020)\_poster, JEWELFISH (prezentacja Chiriboga 2021 \_prez) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od ██████████<sup>32]</sup>**

- negatywny wynik testu ciążowego z krwi, zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych oraz zgoda na rezygnację z dawstwa komórek jajowych/nasienia;
- w przypadku dzieci w wieku 2 lat i młodszych
  - zgoda rodzica lub opiekuna na zastosowanie umieszczenie zgłębnika nosowo-żołądkowego, nosowo-jelitowego lub gastrostomijnego zgodnie z rekomendacją badacza;
  - zgoda rodzica lub opiekuna na zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji zgodnie z rekomendacją badacza.

**Kryteria wykluczenia\*:**

- jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oraz wcześniejsze uczestniczenie w badaniu klinicznym dla leków innych niż wskazanych w kryteriach włączenia w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania;
- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem terapii genowej lub komórkowej z wyjątkiem AVXS-101;
- obecność chorób systemowych uznanych za klinicznie istotne przez badacza;
- trudność w pobieraniu krwi włósczkowej i żyłnej na potrzeby badania (w opinii badacza);
- w przypadku dzieci w wieku 2 lat i młodszych hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 m-cy z jednoczesnym brakiem pełnego powrotu funkcji płuc w czasie kwalifikacji do badania;
- kobiety karmiące (ang. *lactating women*);
- podejrzenie regularnego zażywania narkotyków;
- dodatni wynik testu na obecność narkotyków lub alkoholu podczas badania przesiewowego lub wizyty w dniu -1 (w przypadku młodzieży i dorosłych);
- obecność istotnych klinicznie zaburzeń w EKG;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie (jeśli został uznany za niewyleczony);
- wcześniejsze leczenie chlorochiną, hydroksychlorochiną, wigabatryną, retygabiną lub thiorydazydem;
- choroba oftalmologiczna w wywiadzie w czasie ostatnich 12 m-cy;
- w przypadku uczestników > 6 r.ż. ryzyko zachowań samobójczych w opinii badacza (na podstawie skali C-SSRS);
- jakakolwiek poważna choroba w czasie 1 m-ca przed badaniem kwalifikacyjnym lub jakakolwiek choroba przebiegająca z gorączką w czasie 1 tyg. przed kwalifikacją do badania;
- noworozpoczęta terapia SMA (<6 tyg. przed włączeniem do badania) z zastosowaniem salbutamolu p.o. lub innym lekiem z grupy beta-2 adrenergików p.o.;
- niezdolność do spełnienia wymagań badania;
- choroba współistniejąca lub stan chorobowy, który w opinii badacza mógłby interferować z leczeniem lub z prowadzeniem badania;
- stosowanie inhibitora lub induktora FMO1 lub FMO3 w okresie 2 tygodni (lub w ciągu 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed rozpoczęciem stosowania RYS;
- stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość na RYS.

**Dane demograficzne**

| Parametr   | Chorzy uprzednio leczeni: |                 |              |           | Ogółem      |
|--|---------------------------|-----------------|--------------|-----------|-------------|
|  | RG7800                    | NUS             | OLE          | AVXS-101  |             |
| Liczba chorych                                     | 13                        | 76 <sup>^</sup> | 71           | 14        | 174         |
| Mężczyźni, n (%)                                   | 9 (69,2)                  | 40 (52,6)       | 35 (49,3)    | 11 (78,6) | 95 (54,6)   |
| Wiek w momencie skryningu, mediana (zakres) [lata] | 30,0 (16–58)              | 11,0 (1–60)     | 16,0 (11–36) | 2,0 (1–5) | 14,0 (1–60) |
| Wiek ≥18 r.ż., n (%)                               | 11 (84,6)                 | 21 (27,6)       | 31 (43,7)    | 0 (0,0)   | 63 (36,2)   |

| Badanie JEWELFISH <sup>31</sup>   |                          |          |                                  |           |                                 |                                    |
|---|--------------------------|----------|----------------------------------|-----------|---------------------------------|------------------------------------|
| [JEWELFISH (publikacja Chiriboga 2020)_poster, JEWELFISH (prezentacja Chiriboga 2021_prez) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od ██████████ <sup>32]</sup> |                          |          |                                  |           |                                 |                                    |
| Typ SMA, n (%)  | 1                        | 0 (0,0)  | 9 (11,8)                         | 2 (2,8)   | 4 (28,6)                        | 15 (8,6)                           |
|   | 2                        | 5 (38,5) | 43 (56,6)                        | 50 (70,4) | 10 (71,4)                       | 108 (62,1)                         |
|   | 3                        | 8 (61,5) | 24 (31,6)                        | 19 (26,8) | 0 (0,0)                         | 51 (29,3)                          |
| Liczba kopii genu SMN2, n (%)   | 1                        | 0 (0,0)  | 0 (0,0)                          | 1 (1,4)   | 1 (7,1)                         | 2 (1,1)                            |
|   | 2                        | 0 (0,0)  | 9 (11,8)                         | 2 (2,8)   | 3 (21,4)                        | 14 (8,0)                           |
|   | 3                        | 6 (46,2) | 49 (64,5)                        | 45 (63,4) | 10 (71,4)                       | 110 (63,2)                         |
|   | 4                        | 4 (30,8) | 7 (9,2)                          | 2 (2,8)   | 0 (0,0)                         | 13 (7,5)                           |
|   | 5                        | 0 (0,0)  | 0 (0,0)                          | 1 (1,4)   | 0 (0,0)                         | 1 (0,6)                            |
|   | nieznana <sup>^^^</sup>  | 3 (23,1) | 11 (14,5)                        | 20 (28,2) | 0 (0,0)                         | 34 (19,5)                          |
| Funkcje motoryczne osiągnięte w momencie rozpoczęcia badania <sup>^^^^</sup> , n (%)  | Brak zdolności siedzenia | 7 (53,8) | 21 (27,6) <sup>#</sup>           | 29 (40,8) | 2 (14,3) <sup>#</sup>           | 59 (33,9) <sup>#</sup>             |
|   | Zdolność siedzenia       | 3 (23,1) | 42 (55,3) <sup>#</sup>           | 42 (59,2) | 12 (85,7) <sup>#</sup>          | 99 (56,9) <sup>#</sup>             |
|   | Zdolność chodu           | 3 (23,1) | 13 (17,1)                        | 0 (0,0)   | 0 (0,0)                         | 16 (9,2)                           |
| Całkowity wynik HFMSE <10, n (%)  |                          | 8 (61,5) | 35 (47,9)/<br>N=73 <sup>##</sup> | 59 (83,1) | 3 (27,3)/<br>N=11 <sup>##</sup> | 105 (62,5)/<br>N=168 <sup>##</sup> |
| Skolioza, n (%)   | Tak                      | 9 (69,2) | 61 (83,6)/<br>N=73 <sup>##</sup> | 66 (93,0) | 3 (27,3)/<br>N=11 <sup>##</sup> | 139 (82,7)/<br>N=168 <sup>##</sup> |
|   | Kąt > 40 stopni          | 3 (23,1) | 27 (37,0)/<br>N=73 <sup>##</sup> | 36 (50,7) | 0 (0,0)                         | 66 (39,3)/<br>N=168 <sup>##</sup>  |
| Podwichnięcie lub zwichnięcie stawu biodrowego, n (%)   |                          | 2 (15,4) | 25 (34,2)/<br>N=73 <sup>##</sup> | 20 (28,2) | 4 (36,4)/<br>N=11 <sup>##</sup> | 51 (30,4)/<br>N=168 <sup>##</sup>  |
| ██████████  | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
|   | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
|   | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
|   | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
|   | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
|   | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
|   | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |
| ██████████  | █                        | ██████   | ██████                           | ██████    | ██████                          | ██████                             |

| Badanie JEWELFISH <sup>31</sup><br>[JEWELFISH (publikacja Chiriboga 2020)_poster, JEWELFISH (prezentacja Chiriboga 2021 _prez) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od ██████████ <sup>32]</sup>   |  |                     |                    |                            |                   |   |
|---|--|---------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|---|
|   | █  | █████               | █████              | █████                      | █████             | █████                                       |
|   | █  | █████               | █████              | █████                      | █████             | █████                                       |
|   | █  | █████               | █████              | █████                      | █████             | █████                                       |
| Czas trwania leczenia RYS, mediana (zakres)   |  | 23,69<br>(1,0–30,4) | 3,04<br>(0,0–32,8) | 3,12<br>(0,1–8,8)<br>/N=70 | 2,14<br>(0,1–3,0) | 3,02<br>(0,0–32,8)<br>/N=173 <sup>###</sup> |
| Czas trwania leczenia, n (%)  | 0 - ≤6 mies.                             | 4 (30,8)            | 55 (72,4)          | 57 (81,4)<br>/N=70         | 14 (100,0)        | 130 (75,1)<br>/N=173                        |
|   | >6 - ≤12 mies.                           | 0 (0,0)             | 16 (21,1)          | 13 (18,6)<br>/N=70         | 0 (0,0)           | 29 (16,8)<br>/N=173                         |
|   | >12 - ≤18 mies.                          | 1 (7,7)             | 2 (2,6)            | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)           | 3 (1,7)<br>/N=173                           |
|   | >18 - ≤24 mies.                          | 2 (15,4)            | 2 (2,6)            | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)           | 4 (2,3)<br>/N=173                           |
|   | >24 mies.                                | 6 (46,2)            | 1 (1,3)            | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)           | 7 (4,0)<br>/N=173                           |
| Przyczyna włączenia do badania JEWELFISH wśród chorych leczonych uprzednio NUS <sup>^</sup> , n (%)   | Kwestie związane z tolerancją terapii~   | 24 (31,6)/N=76      |                    |                            |                   |   |
|   | Brak skuteczności leczenia               | 14 (18,4)/N=76      |                    |                            |                   |   |
|   | Utrata skuteczności leczenia             | 8 (10,5)/N=76       |                    |                            |                   |   |
|   | Preferencja opiekuna                     | 6 (7,9)/N=76        |                    |                            |                   |   |
|   | Inna~~                                   | 24 (31,6)/N=76      |                    |                            |                   |   |
| Przyczyna włączenia do badania JEWELFISH wśród chorych leczonych uprzednio AVXS-101 <sup>^^</sup> , n (%)   | Oczekiwanie uzyskania dodatkowego efektu | 8 (57,1)/N=14       |                    |                            |                   |   |
|   | Preferencja opiekuna                     | 4 (28,6)/N=14       |                    |                            |                   |   |
|   | Brak skuteczności leczenia               | 2 (14,3)/N=14       |                    |                            |                   |   |
| INTERWENCJA   |  |                     |                    |                            |                   |   |
| <b>Interwencja badana: RYS</b>  |  |                     |                    |                            |                   |   |
| Rysdyplam podawano doustnie raz dziennie. Po zakończeniu 24-miesięcznego okresu leczenia uczestnicy badania mogli przystąpić do fazy rozszerzonej (ang. <i>open-label extension phase</i> ) badania JEWELFISH*.   |  |                     |                    |                            |                   |   |
| Czas trwania leczenia RYS (mediana (zakres)) wynosił odpowiednio:   |  |                     |                    |                            |                   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 23,69 m-cy (1,0–30,4)/N=13 w grupie chorych stosujących uprzednio RG7800;</li> <li>• 3,04 m-cy (0,0–32,8)/N=76 w grupie chorych stosujących uprzednio NUS;</li> <li>• 3,12 m-cy (0,1–8,8)/N=70 w grupie chorych stosujących uprzednio OLE;</li> <li>• 2,14 m-cy (0,1–3,0)/N=14 w grupie chorych stosujących uprzednio AVXS-101.</li> </ul> |  |                     |                    |                            |                   |   |
| Leczenie wspomagające: b/d.   |  |                     |                    |                            |                   |   |
| PUNKTY KOŃCOWE  |  |                     |                    |                            |                   |   |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>  |  |                     |                    |                            |                   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ częstość występowania zgonów;</li> </ul> </li> </ul>   |  |                     |                    |                            |                   |   |

Badanie JEWELFISH<sup>31</sup>

[JEWELFISH (publikacja Chiriboga 2020)\_poster, JEWELFISH (prezentacja Chiriboga 2021\_prez) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od ██████████<sup>32]</sup>

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS.

\*dane pochodzące z clinicaltrials.gov i JEWELFISH (Chiriboga 2021\_prez)

\*\*dane pochodzące z dokumentu od Wnioskodawcy ██████████

^trzech chorych stosujących uprzednio nusinersen stosowało także olesoksym

^^jeden chory otrzymał najpierw leczenie AVXS-101, a następnie nusinersen. Dziesięciu chorych zostało włączonych do badania STRONG, 3 pacjentów do STR1VE i 1 pacjent do STR1VE-EU przed włączeniem do JEWELFISH

^^^status „nieznana” oznacza, że w momencie publikowania posteru oczekiwano na potwierdzenie liczby kopii genu SMN2

^^^^chorzy nieposiadający zdolności siedzenia definiowani są jako chorzy osiągający wynik 0 w skali MFm. Chorzy posiadający zdolność siedzenia definiowani są jako chorzy osiągający wynik ≥1 w skali MFm, ale nie spełniający kryteriów do zakwalifikowania ich jako chorych chodzących (posiadających zdolność chodzenia)

#w przypadku chorych w wieku poniżej 2 lat podstawowe ocena w zakresie motoryki została ocenione na podstawie neurologicznego badania HINE (ang. *Hammersmith Infant Neurological Examination*), moduł 2

##zgłaszane tylko dla u chorych w wieku 2-60 lat

###jeden chory wycofał się z uczestnictwa w badaniu na początku jego trwania. RYS przyjmowało 173 chorych

~Tolerancja terapii związana jest ze sposobem podawania nusinersenu chorym ze skoliozą lub chorym, którzy przeszli operację kręgosłupa i nie mogą otrzymać nakłucia lędźwiowego

~~Inne przyczyny obejmują: bezpieczeństwo związane z leczeniem, zwrot kosztów leczenia / kwestie związane z polisą ubezpieczeniową, problemy związane z infrastrukturą (np. dostępność ośrodków, w których podawany jest nusinersen), procedura wstrzyknięć, niedogodności związane z leczeniem, preferencje chorego lub przyczyna nie została podana (ang. *missing*)



## 12.6.4. Badanie RAINBOWFISH

| Badanie RAINBOWFISH <sup>33</sup><br>[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021)_poster, RAINBOWFISH (Finkel 2021_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334 <sup>34</sup> ]   |
|--|
| METODYKA   |
| <p><b>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, faza 2*;</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do części badania włączono niemowlęta z potwierdzonym badaniem genetycznym, autosomalnym-recesywnym 5q SMA, u których nie wystąpiły jeszcze objawy;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 5/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno; nie opisano jasno wyników badania, wyników nie przedstawiono w podziale na podgrupy chorych – brak tych danych wynika wprost z braku publikacji pełnotekstowej);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann–La Roche;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> rekrutację prowadzono w następujących krajach: Australia, Belgia, Brazylia, Chiny, Włochy, Polska, Rosja, Arabia Saudyjska, Tajwan i USA;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> badanie będzie kontynuowane do momentu, gdy rysdyplam będzie dostępny na terenie kraju, w którym podawany jest RYS, zgodnie z lokalnymi regulacjami prawnymi lub do momentu decyzji sponsora o zakończeniu programu badawczego. Po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia, chorzy włączeni do badania będą mogli wziąć udział w otwartej fazie rozszerzonej badania trwającej co najmniej 3 lata. Łącznie czas trwania badania nie przekroczy 5 lat liczonych od momentu włączenia ostatniego chorego do badania;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> podano informację, że wielkość próby wynosząca 10 chorych zapewnia 83% moc statystyczną dla testowania hipotezy zerowej <math>H_0: p \leq 5\%</math> przeciwko hipotezie alternatywnej <math>H_a: p &gt; 5\%</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |
| POPULACJA <sup>35</sup>  |
| <p><b>Kryteria włączenia*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 1 dnia do 6 tygodni (42 dni) w momencie przyjęcia pierwszej dawki RYS (w przypadku pierwszego niemowlęcia włączonego do badania, wymagany wiek wynosił 7 dni);</li> <li>• wiek ciążowy wynoszący 37–42 tyg. lub 34-42 w przypadku ciąży bliźniaczej;</li> <li>• masa ciała <math>\geq 3</math> centyla dla danego wieku;</li> <li>• potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (w tym potwierdzenie delekcji homozygotycznej lub heterozygotyczności złożonej, która pozwala przewidzieć utratę funkcji genu SMN1);</li> <li>• brak przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA podczas badania przesiewowego lub na początku badania, które w opinii badacza silnie świadczą o występowaniu SMA;</li> <li>• odpowiedni stan odżywienia i nawodnienia w czasie badania przesiewowego (w opinii badacza);</li> <li>• odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej i w stanie uznanym przez badacza za wystarczająco dobry do wzięcia udziału w badaniu;</li> <li>• możliwość przemieszczania się do wyznaczonych ośrodków badawczych przez cały czas trwania badania oraz zgodnie z częstością wymaganych wizyt (w ocenie badacza);</li> </ul>  |

<sup>33</sup> Celem badania RAINBOWFISH była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysdyplamu u niemowląt z genetycznie rozpoznany SMA w stadium przedobjawowym

<sup>34</sup> Wyniki badania RAINBOWFISH nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej – badanie znajduje się obecnie w fazie rekrutacji. Wykorzystano dane pochodzące z posteru, a w przypadku braku danych - z bazy clinicaltrials.gov. W związku z brakiem publikacji pełnotekstowej przedstawiona charakterystyka badania RAINBOWFISH nie przedstawia pełnej oceny badania i nie może być traktowana jako jej ostateczna wersja

<sup>35</sup> Rekrutacja docelowa przewiduje ok. 25 chorych (rekrutacja zostanie zamknięta, gdy zostanie włączonych 10 niemowląt z dwiema kopiami SMN2 i wyjściowym CMAP  $\geq 1,5$  mV).



**Badanie RAINBOWFISH<sup>33</sup>**

[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021)\_poster, RAINBOWFISH (Finkel 2021\_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021\_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334<sup>34</sup>]

- zdolność do ukończenia procedur badawczych, pomiarów i wizyt, a także uzyskiwanie odpowiedniego wsparcia psychospołecznego od rodziny lub opiekuna (w ocenie badacza);
- gotowość rodzica (lub opiekuna) do rozważenia umieszczenia zgłębnika nosowo-żołądkowego, nosowo-jelitowego lub gastrostomijnego podczas badania, jeśli jest to zalecane przez badacza;
- gotowość rodzica (lub opiekuna) do zastosowania wentylacji nieinwazyjnej podczas badania, jeśli jest to zalecane przez badacza.

**Kryteria wykluczenia\*:**

- jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oraz wcześniejsze uczestniczenie w badaniu klinicznym w dowolnym momencie
- jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie antysensownego oligonukleotydu ukierunkowanego na SMN2, modyfikatora splicingu SMN2 lub terapii genowej w ramach badania klinicznego lub w ramach opieki medycznej;
- obecność chorób lub zespołów (ang. *syndromes*) uznanych za klinicznie istotne przez badacza;
- trudność w pobieraniu krwi włóscizkowej i żyłnej na potrzeby badania (w opinii badacza);
- konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej, tracheostomii lub wentylacji nieinwazyjnej;
- hipoksemia (SaO<sub>2</sub> <95%) (z / bez stosowania respiratora);
- przykurcze i / lub podwichnięcie lub zwichnięcie biodra po urodzeniu;
- wartość skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi lub tętna uznana za klinicznie istotna przez badacza;
- obecność klinicznie istotnych nieprawidłowości w EKG przed podaniem RIS;
- przyjmowanie (przez niemowlę i matkę, jeśli karmi piersią) jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 w ciągu 2 tygodni, jakiegokolwiek induktora CYP3A4 w ciągu 4 tygodni, wszelkich substratów OCT 2 i MATE w ciągu 2 tygodni oraz inhibitorów lub substratów FMO1 lub FMO3;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;
- stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość na RYS;
- leczenie doustnym salbutamolem lub innym agonistą receptora β<sub>2</sub>-adrenergicznego wdrożone w związku z SMA;
- choroba oftalmologiczna w wywiadzie;
- przyjmowanie leków o znanym działaniu toksycznym na siatkówkę.

**Dane demograficzne**

| Parametr   |                                | Rysdyplam   |
|--|--------------------------------|---|
| Liczba chorych   |                                | 12  |
| Wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku, mediana (zakres) [dni]   |                                | 28,5 (16–40)  |
| Mężczyźni, n (%)   |                                | 4 (33,3)  |
| Liczba kopii genu SMN2, n (%)  | 2                              | 5 (41,7)  |
|  | ≥3                             | 7 (58,3)<br>(3 kopie: N=5;<br>atypowa liczba kopii: N=1, ≥4 kopie: N=1) |
| Metoda diagnostyczna, n (%)  | Wywiad rodzinny                | 4 (33,3)  |
|  | Badanie przesiewowe noworodków | 8 (66,7)  |
| Czas trwania leczenia RYS u włączonych chorych, mediana (zakres) [mies.] |                                | 7,4 (1,1-18,1)  |
|  | ≥12 mies.                      | 5 (41,7)  |
|  | ≥6 i <12 mies.                 | 3 (25,0)  |

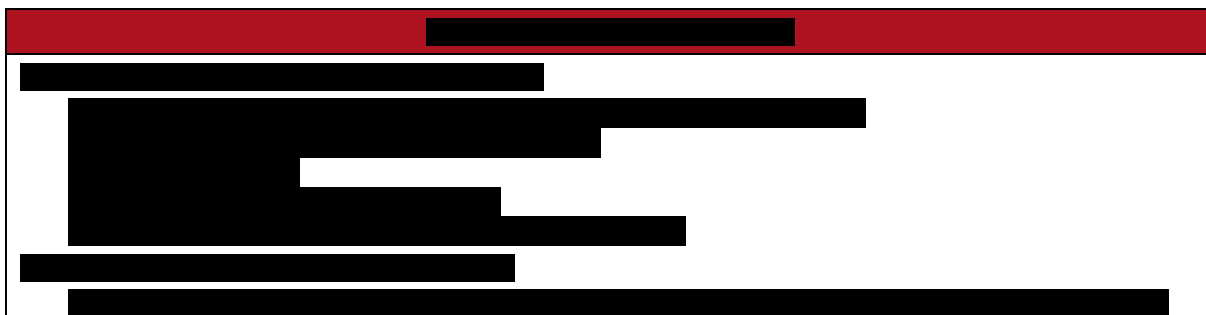
| Badanie RAINBOWFISH <sup>33</sup><br>[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021)_poster, RAINBOWFISH (Finkel 2021_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334 <sup>34</sup> ]  |          |          |
|---|----------|----------|
| Czas trwania leczenia RYS u włączonych chorych, n (%)   | <6 mies. | 4 (33,3) |
| INTERWENCJA   |          |          |
| <p><b>Interwencja badana: RYS</b></p> <p>Rysyplam podawano doustnie raz dziennie. Chorzy niezdolni do połknięcia badanego leku i posiadający zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny in situ, otrzymywali RYS bolusem przez rurkę.</p> <p>Badanie składa się z badania przesiewowego, okresu leczenia RYS, otwartej fazy rozszerzonej badania i okresu obserwacji.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymają rysdyplam doustnie raz dziennie przez 2 lata. Wysokość dawki zostanie dobrana w ten sposób, aby osiągnąć dawkę 2000 ng/mL (dawkę można dostosowywać w zależności od wzrostu i rozwoju niemowląt).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe stosowane przez chorego w okresie od urodzenia do ostatniej wizyty kontrolnej, o ile nie określono inaczej</p> |          |          |
| PUNKTY KOŃCOWE  |          |          |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena osiągniętych kamieni milowych w skali HINE-2;</li> <li>• ocena w skali CHOP-INTEND;</li> <li>• profil bezpieczeństwa:</li> <li>• częstość występowania zgonów;</li> <li>• częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;</li> <li>• częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS.</li> </ul>   |          |          |

\*dane pochodzące z clinicaltrials.gov i RAINBOWFISH (Servais 2021\_poster)





| [REDACTED] |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |
| [REDACTED] |            |            |
| [REDACTED] |            |            |
| [REDACTED] |            |            |
| [REDACTED] |            |            |









| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] |            |            |            |









|            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            |            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]





| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |            |            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**12.6.7.** [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

**12.6.8.**

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

| [REDACTED] |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

**12.6.9.**

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## **12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów**

### **12.7.1. Etap I**

Tabela 87.  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap I przeglądu

| Nazwa   | Powód wykluczenia    | Komentarz   | Referencja  |
|---|----------------------|---|---|
| <i>Ando 2020</i>                                | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie niezawierające wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa RYS  | Ando S., Suzuki S., Okubo S. i in., Discovery of a CNS penetrant small molecule SMN2 splicing modulator with improved tolerability for spinal muscular atrophy, <i>Scientific Reports</i> 2020, 10  |
| <i>Bora 2018</i>                                | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego  | Bora G., Yeşbek Kaymaz A., Recent therapeutic developments in spinal muscular atrophy, <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i> 2018, 48: 2 (203-211)   |
| <i>Dangouloff 2019</i>                          | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego  | Dangouloff T., Servais L. i in., Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives, <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2019, 15 (1153-1161)   |
| <i>Dhillon 2020</i>                             | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego  | Dhillon, S. Risdiplam: First Approval. <i>Drugs</i> 80, 1853–1858 (2020).   |
| <i>Finkel 2019_ab</i>                           | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny zawierający porównania pośrednie Zolgensma vs RYS oraz NUS vs RYS w zakresie oceny czasu do wystąpienia efektu leczenia                                      | Finkel R.S., Dabbous O., Droege M. i in., An indirect comparison of time to treatment effect in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1), <i>European Journal of Neurology</i> 2019, 26 Supplement 1 (223)   |
| <i>FIREFISH (Daigl 2019)_ab</i>                 | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>FIREFISH</i> (cz. 1), do którego dostępny jest już pełny tekst publikacji  | Daigl M., Kotzeva A., Gorni K. i in., PRO12 How does risdiplam compare in infantile onset spinal muscular atrophy (sma)? Preliminary indirect treatment comparisons based on <i>FIREFISH</i> part 1 data, <i>Value in Health</i> 2019, 22 Supplement 3 (S843)               |
| <i>FIREFISH (Masson 2021_Part 1 i 2_poster)</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja niezawierająca dodatkowych wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa RYS względem wyników już wykorzystanych w raporcie, pochodzących z innych źródeł danych | Masson R., Boespflug Tanguy O., Darras B.T., <i>FIREFISH</i> Parts 1 and 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in Type 1 SMA, 2021   |
| <i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2020_ab)</i>      | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt do pierwszej części badania <i>SUNFISH</i> polegającej na badaniu wielkości dawki  | Baranello G., Boespflug-Tanguy O., Darras B.T. i in., <i>FIREFISH</i> Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2021, 63: SUPPL 1 (11) |
| <i>Ghandi 2020</i>                              | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego  | Gandhi G., Abdullah S., Foad A.I., Yeo W.W.Y., The potential role of miRNA therapies in spinal muscle atrophy, <i>J Neurol Sci.</i> 2021, 427: 117485   |
| <i>Iftikhar 2020</i>                            | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego  | Iftikhar M., Frey J., Shohan M.J. i in., Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy, <i>Pharmacol Ther.</i> 2020: 107719  |

| Nazwa                                   | Powód wykluczenia    | Komentarz  | Referencja   |
|---|----------------------|--|--|
| <i>Keinath 2021</i>                     | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego   | Keinath M.C., Prior D.E., Prior T.W., Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance, Appl Clin Genet. 2021, 14: 11-25  |
| <i>Kletzl 2019_ab</i>                   | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny zawierający wyłącznie wyniki dotyczące porównania stężenia białka SMN u chorych poddanych terapii RYS względem osób zdrowych (wykorzystano łącznie wyniki dla chorych z badań <i>SUNFISH</i> i <i>JEWELFISH</i> ) | Kletzl H., Czech C., Cleary Y. i in., Survival of motor neuron (SMN) protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 spinal muscular atrophy (SMA) compared with healthy subjects, Journal of Neuromuscular Diseases 2019, 6 Supplement 1 (S56-S57) |
| <i>Messina 2020</i>                     | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego   | Messina S., Sframeli M., New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges, J Clin Med. 2020, 9(7): 2222  |
| <i>Nicolau 2021</i>                     | Niewłaściwa metodyka | Artykuł poglądowy  | Nicolau S., Waldrop M.A., Connolly A.M., Mendell J.R., Spinal Muscular Atrophy, Semin Pediatr Neurol. 2021, 37:100878  |
| <i>Paul 2020</i>                        | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego   | Paul G.R., Gushue C., Kotha K., Shell R., The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy, Pediatr Pulmonol. 2020  |
| <i>Paul 2021</i>                        | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego   | Paul G.R., Gushue C., Kotha K., Shell R., The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy, Pediatric Pulmonology 2021, 56: 721–728   |
| <i>Pierzchlewicz 2021</i>               | Niewłaściwa metodyka | Artykuł poglądowy  | Pierzchlewicz K., Kępa I., Podogrodzki J., Kotulska K., Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment, Child Neurol Open 2021, 8: 2329048X211008725  |
| <i>RAINBOWFISH (Servais 2021_ab)</i>    | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>RAINBOWFISH</i> niezawierający danych, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie (wykorzystano inne, pełniejsze źródła danych)  | Sevais L., Bertini E., Al-Muhaizea M, <i>RAINBOWFISH</i> : A study of risdiplam (RG7916) in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), Neuromuscular Disorders 2020, 30, S46–S150  |
| <i>Sergott 2021</i>                     | Niewłaściwa metodyka | Zbiorcze opracowanie wtórne wyników nt. bezpieczeństwa oftalmologicznego stosowania RYS (wykorzystano wyniki chorych z badań <i>FIREFISH</i> , <i>SUNFISH</i> i <i>JEWELFISH</i> )   | Sergott R.C., Amorelli G.M., Baranello G. i in., Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy, Ann Clin Transl Neurol. 2021, 8(1): 54-65   |
| <i>SUNFISH Part 1 (Mercuri 2020_ab)</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt do badania <i>FIREFISH</i> - do analizy włączono szersze dane przedstawione w formie posteru konferencyjnego  | Mercuri E., Baranello G., Kirschner J. i in., <i>SUNFISH</i> part 1: 18-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA), Developmental  |

| Nazwa | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja  |
|-------|-------------------|-----------|---|
|       |                   |           | Medicine and Child Neurology 2020, 62 Supplement 1 (56) |

## 12.7.1. Etap II

**Tabela 88.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap II przeglądu**

| Nazwa                               | Powód wykluczenia     | Komentarz  | Referencja  |
|-------------------------------------|-----------------------|--|---|
| <i>EMBRACE</i><br>(Acsadi 2021)     | Niewłaściwa populacja | Badanie, którego uczestnikami byli chorzy niespełniający kryteriów włączenia do badań <i>ENDEAR</i> i <i>CHERISH</i>   | Acsadi G., Crawford T.O., Müller-Felber W. i in., Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study, Muscle Nerve 2021, 63(5): 668-677  |
| <i>NURTURE</i><br>(De Vivo 2019)    | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa NUS w populacji chorych przedobjawowych z potwierdzonym genetycznie SMA. Brak możliwości zestawienia wyników dla RYS z badania <i>RAINBOWFISH</i> z wynikami dla NUS z badania <i>NURTURE</i> (brak wyników dla zbieżnych punktów końcowych w takich samych okresach obserwacji) | De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., i in., Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord. 2019 Nov;29(11):842-856. |
| <i>SHINE</i><br>(Chiriboga 2020)_ab | Niewłaściwa metodyka  | Badanie dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa NUS u chorych biorących uprzednio udział w innych badaniach klinicznych dla NUS   | Chiriboga C.A., Darras B.T., Michelle A., i in., Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661), Neurology Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1661   |
| <i>SHINE</i> (Castro 2020)_ab       | Niewłaściwa metodyka  | Badanie dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa NUS u chorych biorących uprzednio udział w innych badaniach klinicznych dla NUS   | Castro D., Finkel R.S., Farrar M.A., i in., Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: Results from longer-term treatment from the open-label shine extension study, Neurology (2020) 94:15 Supplement.   |

## 12.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 89.  
Kryteria Cook

| Kryteria Cook   | Tak/Nie |
|---|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze:  |         |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:   |         |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:  |         |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:  |         |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:   |         |
| Podsumowanie<br>(ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) |         |

Tabela 90.  
Skala AMSTAR 2

| Domena |   | Publikacja       |                             |
|--------|---|------------------|-----------------------------|
|        |   | Domena krytyczna | Odpowiedź                   |
| 1.     | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?   |                  | Tak<br>Nie                  |
| 2.     | Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?             | TAK              | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 3.     | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?  |                  | Tak<br>Nie                  |
| 4.     | Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?   | TAK              | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 5.     | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?   |                  | Tak<br>Nie                  |
| 6.     | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?   |                  | Tak<br>Nie                  |
| 7.     | Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?   | TAK              | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 8.     | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?  |                  | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 9.     | Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania? | TAK              | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |

| Domena                           |   | Publikacja                                  |                             |
|----------------------------------|---|---|-----------------------------|
|                                  |   | Domena krytyczna                            | Odpowiedź                   |
| 10.                              | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?   |   | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 11.                              | Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)   | TAK   | Tak<br>Nie                  |
| 12.                              | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) |   | Tak<br>Nie                  |
| 13.                              | Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?  | TAK   | Tak<br>Nie                  |
| 14.                              | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?   |   | Tak<br>Nie                  |
| 15.                              | Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)               | TAK   | Tak<br>Nie                  |
| 16.                              | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?  |   | Tak<br>Nie                  |
| Jakość przeglądu systematycznego |   | wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska |                             |

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

**Tabela 91.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

| Pytanie  | Odpowiedź<br>Tak/Nie | Punktacja<br>1/0 |
|--|----------------------|------------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane?                          |                      |                  |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?                  |                      |                  |
| Czy podano informacje o utracie chorych z badania?               |                      |                  |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę? |                      |                  |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?  |                      |                  |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?            |                      |                  |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?             |                      |                  |
| <b>SUMA PUNKTÓW</b>  |                      |                  |

**Tabela 92.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

| Pytanie  | Odpowiedź<br>Tak/Nie | Punktacja<br>1/0 |
|--|----------------------|------------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?  |                      |                  |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?   |                      |                  |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?   |                      |                  |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?  |                      |                  |
| 5. Czy dane były poprawnie analizowane?  |                      |                  |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?  |                      |                  |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania?   |                      |                  |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? |                      |                  |
| <b>SUMA PUNKTÓW</b>  |                      |                  |



**Tabela 93.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

| Domena   | Zakres oceny<br>(informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)  | Ocena ryzyka   |
|--|---|--|
| <b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>   |   |  |
| Losowy przydział do grup<br>(ang. <i>random sequence generation</i> )  | Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| Utajnienie kodu randomizacji<br>(ang. <i>allocation concealment</i> )  | Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>   |   |  |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)  | Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>  |   |  |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)   | Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>   |   |  |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>  |   |  |
| Wybiórcze raportowanie   | Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| <b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>  |   |  |

| Domena             | Zakres oceny<br>(informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)  | Ocena ryzyka   |
|--------------------|---|--|
| Inne źródła błędów | <p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul> |

**Tabela 94.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

| Typ badania                            | Rodzaj 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 <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją |
|  | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją  |
|  | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>   |
|  | 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 <sup>4</sup>  |
|  | IVB            | Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>  |
|  | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów  |
|  | IVD            | Opis przypadku  |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów                                  |

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;



## 12.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań















**Tabela 97.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**














| Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań |   |  |
|---|---|--|
| Nr  | Zadanie   | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1.  | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul> | Tak, rozdział 3  |
| 2.  | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej  | Tak, rozdział 3.6.1  |
| 3.  | Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną   | Tak, rozdziały 4.2, 5.1 i 5.2  |
| 4.  | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu   | Tak, rozdział 3.6.2  |
| 5.  | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych  | Tak, rozdział 12.2   |
| 6.  | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu  | Tak, rozdziały 3.4.3 i 3.5   |
| 7.  | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:  |  |
| 7.1   | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej  | Tak, rozdział 12.6   |
| 7.2   | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania   | Tak, rozdział 12.6   |
| 7.3   | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii  | Tak, rozdział 12.6   |
| 7.4   | Charakterystyki grupy osób badanych   | Tak, rozdział 12.6   |
| 7.5   | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane   | Tak, rozdział 12.6   |
| 7.6   | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu   | Tak, rozdział 12.6   |

| <b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b> |  |   |
|--|--|---|
| <b>Nr</b>  | <b>Zadanie</b>   | <b>Tak/Nie</b><br>wraz z podaniem miejsca<br>w dokumencie, gdzie dana<br>informacja jest zamieszczona, np.<br>nazwa rozdziału (w przypadku „Nie”<br>konieczne uzasadnienie) |
| 7.7  | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem   | Tak, rozdział 12.6  |
| 7.8  | Wskazania źródeł finansowania badania  | Tak, rozdział 12.6  |
| 8.   | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej   | Tak, rozdziały od 4 do 6 oraz od 12.7 do 12.9   |
| 9.   | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) | Tak, rozdział 8   |

## 13. Spis tabel



|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....  | 27 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla nusinersenu – etap II przeglądu ...  | 34 |
| Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....  | 43 |
| Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA1 .....                             | 48 |
| Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA2 i 3 .....                         | 53 |
| Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA typu 1-3 wcześniej leczonych ..... | 58 |
| Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA w postaci bezobjawowej .....       | 60 |
| Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SUNFISH</i> , [REDACTED] [REDACTED] zaleceń Cochrane .....   | 67 |
| Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....   | 78 |
| Tabela 10. Ocena przeżycia całkowitego i przeżycia bez trwałej wentylacji .....  | 84 |
| Tabela 11. Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III .....   | 87 |
| Tabela 12. Zmiana funkcji motorycznych w skali BSID-III względem wartości początkowej .....  | 88 |
| Tabela 13. Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju) .....  | 89 |
| Tabela 14. Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND .....  | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 15. Ocena zdolności przełykania i karmienia doustnego.....                          | 100 |
| Tabela 16. Ocena częstości hospitalizacji .....  | 101 |
| Tabela 17. Ocena wskaźnika hospitalizacji.....   | 103 |
| Tabela 18. Częstość występowania zgonów .....  | 104 |
| Tabela 19. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych .....                                     | 105 |
| Tabela 20. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem .....              | 109 |
| Tabela 21. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych.....                             | 110 |
| Tabela 22. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....      | 115 |
|  .....    | 116 |
|  ..... |     |
|  .....  | 117 |
|  ..... |     |
|  .....  | 118 |
|  ..... |     |
|  .....  | 120 |
|  ..... | 121 |
|  ..... |     |
|  .....  | 122 |
|  ..... |     |
|  .....  | 125 |
|  ..... |     |
|  .....  | 127 |
| Tabela 31. Ocena w skali MFM32 .....   | 129 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 32. Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 o co najmniej 3 i $\geq$ 0 punktów .....  | 131 |
| Tabela 33. Ocena w skali RULM .....  | 133 |
| Tabela 34. Ocena w skali HFMSE .....   | 135 |
| Tabela 35. Ocena w skali SMAIS .....   | 138 |
| Tabela 36. Częstość występowania zgonów .....  | 140 |
| Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....   | 141 |
| Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....   | 145 |
| Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....   | 148 |
| Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczenie .....  | 150 |
|  .....   | 151 |
| <br> .....  | 152 |
| <br> .....  | 153 |
| <br> ..... | 155 |
| <br> ..... | 156 |
|  .....   | 160 |
|  .....   | 160 |
|  .....   | 162 |
|  .....   | 162 |



---

|  |           |
|--|-----------|
|    |           |
|    | ..... 164 |
| Tabela 51. Częstość występowania zgonów u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia .....  | 166       |
| Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia.....                                  | 167       |
| Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia.....           | 170       |
| Tabela 54. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia ..... | 171       |
| Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia ..... | 173       |
| Tabela 56. Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju).....   | 177       |
| Tabela 57. Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND .....  | 178       |
| Tabela 58. Częstość występowania zgonów .....  | 179       |
| Tabela 59. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych .....   | 179       |
| Tabela 60. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem .....  | 182       |
| Tabela 61. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych.....   | 182       |
| Tabela 62. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....  | 183       |
| Tabela 63. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rysdyplamem .....   | 193       |
| Tabela 64. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rysdyplamem .....   | 194       |

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 65 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla<br>rysdyplamu w populacji docelowej .....              | 220 |
| Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji<br>odnalezionych dla poszczególnych zapytań – rysdyplam .....  | 222 |
| Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji<br>odnalezionych dla poszczególnych zapytań – nusinersen ..... | 222 |
| Tabela 68. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w<br>bazach dodatkowych .....                               | 223 |
| Tabela 69. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....   | 224 |
| Tabela 70. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....  | 228 |
|  .....   | 256 |
|  .....   | 256 |
|  .....  | 256 |
|  .....  | 257 |
|  .....   | 257 |
|  .....  | 258 |
|  .....  | 258 |
|  .....  | 259 |
|  .....   | 259 |
|  .....  | 261 |
|  .....  | 261 |
|  .....  | 264 |
|  .....  | 264 |
|  .....  | 264 |
|  .....  | 265 |
|  .....  | 265 |


|  |     |
|--|-----|
| [Redacted]   | 268 |
| [Redacted]   | 268 |
| [Redacted]   | 269 |
| [Redacted]   | 269 |
| [Redacted]   | 270 |
| [Redacted]   | 272 |
| [Redacted]   | 274 |
| [Redacted]   | 275 |
| Tabela 87. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap I<br>przeglądu.....  | 280 |
| Tabela 88. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap II<br>przeglądu..... | 282 |
| Tabela 89. Kryteria Cook.....  | 284 |
| Tabela 90. Skala AMSTAR 2.....   | 284 |
| Tabela 91. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....  | 286 |
| Tabela 92. Ocena jakości danych wg skali NICE.....   | 286 |
| Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....                      | 287 |
| Tabela 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....        | 288 |

---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 95. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....   | 289 |
| Tabela 96. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....  | 289 |
| Tabela 97. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> ..... | 290 |

---

## 14. Spis rysunków

|   |     |
|---|-----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla rysdyplamu – etap I .....  | 31  |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....  | 36  |
| Rysunek 3 Schemat badania <i>FIREFISH</i> .....   | 39  |
| Rysunek 4 Schemat badania <i>SUNFISH</i> .....  | 41  |
| Rysunek 5 Schemat badania <i>JEWELFISH</i> .....  | 42  |
| Rysunek 6 Schemat badania <i>RAINBOWFISH</i> .....  | 42  |
| Rysunek 7. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej .....  | 99  |
| Rysunek 8. Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32.....   | 130 |
| Rysunek 9. Odsetek chorych, u których odnotowano poprawę lub stabilizację całkowitego wyniku w skali MFM32 w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia ..... | 132 |
| Rysunek 10. Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 wśród chorych z grupy PLC / RYS .....   | 133 |
| Rysunek 11. Średnia zmiana całkowitej oceny w skali RULM.....   | 134 |
| Rysunek 12. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM wśród chorych z grupy PLC / RYS.....   | 135 |
| Rysunek 13. Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE .....   | 136 |
| Rysunek 14. Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE wśród chorych z grupy PLC / RYS.....  | 137 |
| Rysunek 15. Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej).....   | 138 |
| Rysunek 16. Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) wśród chorych z grupy PLC / RYS .....  | 139 |
|  .....  | 157 |

---

|            |     |
|------------|-----|
| [Redacted] | 157 |
| [Redacted] | 158 |
| [Redacted] | 276 |
| [Redacted] | 277 |
| [Redacted] | 278 |
| [Redacted] | 279 |

---

## 15. Bibliografia

| Odwołanie                           | Opis bibliograficzny   |
|-------------------------------------|--|
| <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> | Analiza problemu decyzyjnego, Evrysdi® (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021   |
| <i>Berard 2005</i>                  | Bérard C., Payan C., Hodgkinson I., Fermanian J. i MFM Collaborative Study Group, A motor function measure for neuromuscular disease. Construction and validation study, <i>Neuromuscul Disord.</i> 2005, 15 (7): 463-70   |
| <i>Chatwin 2011</i>                 | Chatwin M, Bush A., Simonds A.K., Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I, <i>Arch Dis Child.</i> 2011, 96: 426–432   |
| <i>ChPL Evrysdi®</i>                | Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®  |
| <i>Cook 1997</i>                    | Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80   |
| <i>CTCAE 2017</i>                   | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0<br>Published: November 27, 2017  |
| <i>De Sanctis 2016</i>              | De Sanctis R., Coratti G., Pasternak A. i in., Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy, <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2016, 26: 754-759   |
| <i>Diels 2020</i>                   | Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in., Adjusted treatment COMPArisons between guSelkumab and uStekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis, <i>Br J Dermatol.</i> 2020, 183(2): 276-284  |
| <i>EMA 2021</i>                     | Evrysdi, EMA Assessment Report;<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 22.11.2021 r.)   |
| <i>Finkel 2014</i>                  | Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P. i in., Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials, <i>Neurology.</i> 2014, 83(9): 810-7   |
| <i>Gierlak-Wójcicka 2018</i>        | Gierlak-Wójcicka Z., Burlewicz M., Potulska-Chromik A., i in., Przegląd metod oceny funkcjonalnej u niesiedzących pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). <i>Neurol Dziec</i> 2018; 54: 11–17  |
| <i>Glanzman 2010</i>                | Glanzman A.M., Mazzone E., Main M. i in., The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND): Test development and reliability, <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2010, 20(3): 155-161   |
| <i>Glanzman 2011</i>                | Glanzman A.M., O’Hagen J.M., McDermott M.P. i in., Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III, <i>J Child Neurol.</i> 2011, 26(12): 1499–507   |
| <i>Glanzman 2018</i>                | Glanzman A.M., Mazzone E.S., Young S.D. i in., Evaluator Training and Reliability for SMA Global Nusinersen Trials, <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2018, 5(2): 159-166  |
| <i>Glascocock 2020</i>              | Glascocock J., Sampson J., Connolly A.M., i in., Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2020;7(2):97-100;<br><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175931/pdf/jnd-7-jnd190468.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175931/pdf/jnd-7-jnd190468.pdf</a> (data dostępu: 24.11.2021 r.) |
| <i>Higgins 2019</i>                 | Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 02.08.21 r.)   |
| <i>IQWiG 2021</i>                   | IQWiG-Berichte – Nr. 1166, Risdiplam (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, <a href="https://www.iqwig.de/download/a21-50_risdiplam_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a21-50_risdiplam_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a> (data dostępu: 22.11.2021 r.)   |

| Odwołanie                      | Opis bibliograficzny   |
|--------------------------------|--|
| <i>Jadad 1996</i>              | Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.   |
| <i>Krossschell 2019</i>        | Krossschell K.J., Dunaway Young S., Cruz R., Best Practices for Physical Therapists and Clinical Evaluators in Spinal Muscular Atrophy (SMA). Recommendations to support the effective conduct on clinical trials in SMA, Cure SMA 2019  |
| <i>Le Goff 2020</i>            | Le Goff LL., Meilleur K.G., Norato G. i in., Responsiveness and Minimal Clinically Important Difference of the Motor Function Measure in Collagen VI-Related Dystrophies and Laminin Alpha2-Related Muscular Dystrophy, Arch Phys Med Rehabil. 2020, S0003-9993(20): 31214-4   |
| <i>Mazzone 2016</i>            | Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. i in., Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module, Muscle Nerve. 2017, 55(6): 869-874   |
| <i>McGraw 2017</i>             | McGraw S., Qian Y., Henne J. i in., A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy, BMC Neurol. 2017, 17(1): 68  |
| <i>Mercuri 2016</i>            | Mercuri E., Finkel R., Montes J. i in., Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials, Neuromuscul Disord. 2016, 26(2): 126–31   |
| <i>Mercuri 2020</i>            | Mercuri E., Lucibello S., Perulli M. i in., Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review, Orphanet Journal of Rare Diseases 2020  |
| <i>Moher 2009</i>              | Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 04.08.21 r.)   |
| <i>Munsat 1992</i>             | Munsat T.L., Davies K.E., International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany), Neuromuscul Disord. 1992, 2(5-6): 423-8  |
| <i>NICE 2020</i>               | National Institute for Health and Care Excellence, Rydyplam for treating spinal muscular atrophy (ID1631). Response to consultee and commentator comments on the draft remit and draft scope (pre-referral) 2020 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10612/documents/scope-consultation-comments-and-responses">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10612/documents/scope-consultation-comments-and-responses</a> (data dostępu: 24.08.2021r.)  |
| <i>Pera 2017</i>               | Pera M.C., Coratti G., Forcina N. i in., Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy, BMC Neurol. 2017, 17(1): 39   |
| <i>Polski Rejestr SMA 2021</i> | Lusakowska A., Jedrzejowska M., Kaminska A. i in.. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy, Orphanet J Rare Dis. 2021, 16(1): 150  |
| <i>PRISMA</i>                  | Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269  |
| <i>RECIST</i>                  | RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 11.08.21 r.)   |
| <i>Rozporządzenie MZ 2021</i>  | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |



| Odwołanie                                       | Opis bibliograficzny   |
|---|--|
| <i>Shea 2017</i>                                | Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008  |
| <i>Skala NICE</i>                               | Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 13.08.21 r.)  |
| <i>Staunton 2020</i>                            | Staunton H., Chen Y.F., Holt T. i in., Validation of the SMA Independence Scale Upper Limb Module in individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA using Cure SMA 2020 survey data   |
| <i>Stull 2019</i>                               | Stull D., Williams V., Houghton K. i in., Minimal clinically important differences in motor function in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: results from the Phase 3 <i>ENDEAR</i> trial, Poster presented at the 2019 AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting; March 25, 2019. San Diego, CA. [abstract] <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2019, 25(3-a Suppl): 55 |
| <i>Tan 2019</i>                                 | Tan H., Gu T., Chen E. i in., Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy, <i>JHEOR.</i> 2019, 6(3): 185-195  |
| <i>Thavagnanam 2018</i>                         | Thavagnanam S., Chiang J., Zielinski D. & Amin R., Section 7: Spinal muscular atrophy and home ventilation, <i>Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine</i> 2018, 2:sup1, 53-59  |
| <i>Ustawa o refundacji</i>                      | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696   |
| <i>Wells 2000</i>                               | Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 22.08.21 r.)  |
| <i>Włodarczyk 2019</i>                          | Włodarczyk A., Gajewska E., Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni, <i>Review papers, Vol. 28 / 2019, nr 56</i>  |
| <i>Wytyczne AOTMiT</i>                          | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016   |
| <b>Badania włączone do analizy</b>              |  |
| [Redacted]                                      | [Redacted]   |
| [Redacted]                                      | [Redacted]   |
| <i>ChPL Evrysdi®</i>                            | Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®  |
| [Redacted]                                      | [Redacted]   |
| <i>FIREFISH (Baranello 2021)</i>                | Baranello G., Darras B.T., Day J.W. i in., Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy, <i>N Engl J Med</i> 2021; 384:915-923  |
| <i>FIREFISH (NCT02913482)</i>                   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482</a>  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i> | Darras B.T., Masson R., Boespflug-Tanguy O. i in., <i>FIREFISH</i> Parts 1 and 2: 24-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Cure SMA Virtual Research &amp; Clinical Care Meeting</i> , June 9–11, 2021  |

| Odwołanie  | Opis bibliograficzny  |
|--|---|
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> | Servais L., Bloespflug-Tanguy O., Darras B i in., SMA – THERAPY: P.271 <i>FIREFISH</i> Parts 1 and 2: 12-month pooled safety and efficacy outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neuromuscular Disorders</i> 2020, 30 Supplement 1 (S126)  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>             | Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M. i in., Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls, <i>N Engl J Med.</i> 2021, 385(5): 427-435  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., <i>FIREFISH</i> Part 2: 24 month efficacy and safety of risdiplam in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA)  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster</i>     | Servais L., Baranello G., Masson R., i in., <i>FIREFISH</i> Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neurology</i> Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1302   |
| <i>JEWELFISH (Chi iboga 2021)_prez</i>           | Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T. i in., <i>JEWELFISH</i> : Safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with risdiplam, 2021  |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>         | Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T. i in., <i>JEWELFISH</i> : Safety and pharmacodynamic data in non-naive patients with spinal muscular atrophy receiving treatment with risdiplam (RG7916), <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2021, 63: SUPPL 1 (30)   |
| <i>JEWELFISH (NCT03032172)</i>                   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172</a>   |
| <i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_poster</i>          | Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., <i>RAINBOWFISH</i> : A study of risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), <i>Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical and Scientific Conference</i> , March 15–18th 2021  |
| <i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>            | Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., <i>RAINBOWFISH</i> : A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2021  |
| <i>RAINBOWFISH (Servais 2021)_poster</i>         | Servais L., Bertini E., Al-Muhaizea M, <i>RAINBOWFISH</i> : A study of risdiplam (RG7916) in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), <i>25th International Annual Congress of the World Muscle Society</i> , 28th September–1st October 2020  |
| <i>RAINBOWFISH (NCT03779334)</i>                 | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334</a>   |
| ██████████                                       | ██  |
| ██████████                                       | ██  |
| ██████████                                       | ██  |
| <i>SUNFISH (NCT02908685)</i>                     | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685</a>   |
| <i>SUNFISH Part 1 (Day 2020)_poster</i>          | Day J.W., Annoussamy M., Baranello G. i in., <i>SUNFISH</i> Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA), <i>25th International Annual Congress of the World Muscle Society</i> 2020   |
| <i>SUNFISH Part 1 (Mercuri 2018)_poster</i>      | Mercuri E., Baranello G., Kirschner J., i in., <i>SUNFISH</i> Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and improvement in motor function in patients with Type 2 or 3 SMA, Presented at the <i>23rd International Annual Congress of the World Muscle Society</i> , Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018 |
| <i>SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster</i>          | Day J.W., Deconinck N., Mazzone E. i in., <i>SUNFISH</i> Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Cure SMA Virtual Research &amp; Clinical Care Meeting</i> , June 9–11, 2021   |

| Odwołanie                                    | Opis bibliograficzny  |
|--|---|
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i> | Mercuri E., Barisic N., Boespflug-Tanguy O., i in., <i>SUNFISH</i> Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neurology</i> Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1260 |
| <i>Wadman 2019</i>                           | Wadman R.I., van der Pol W., Bosboom W.M.J. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy type I, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2019, Issue 12, Art. No.: CD006281   |
| <i>Wadman 2020</i>                           | Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M.J. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 1, Art. No.: CD006282  |
| <i>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</i>        |   |
| <i>ADRReports</i>                            | European database of suspected adverse drug reaction reports, Evrysdi®, <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (data dostępu 16.08.2021 r.)  |
| <i>ChPL Evrysdi®</i>                         | Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®   |
| <i>FDA 2021</i>                              | FDA, Highlights of Prescribing Information, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213535s001lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213535s001lbl.pdf</a> (data dostępu: 16.08.2021 r.)       |
| <i>WHO UMC 2021</i>                          | Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 16.08.2021 r.)                    |