



IGNORANTIA NOCET

Evrysdi<sup>®</sup> (ryšdyplam)  
w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2  
lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii  
genu SMN2

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, 5.04.2024 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 5 kwietnia 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.11.2024.9.AKP z dnia 20 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania</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>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Opracowywanie wyników</li> <li>• Kontrola obliczeń</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Kontrola obliczeń</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań</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>12</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>33</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>34</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>36</b>
3.1. Źródła danych .....	36
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	37
3.3. Ocena jakości badań.....	38
3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne .....	38
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	38
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	39
3.4.3. Badania włączone .....	42
3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego .....	46
3.5.1. Strategia wyszukiwania .....	47
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	48
3.5.3. Badania włączone .....	51
3.6. Publikacje włączone.....	57
3.6.1. Opracowania wtórne .....	57
3.6.2. Badania pierwotne .....	57
3.6.3. Punkty końcowe.....	71

---

3.6.4. Dodatkowe publikacje .....	100
3.7. Ekstrakcja danych .....	100
3.8. Ocena jakości informacji .....	103
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	109
<b>4. Chorzy przedobjawowi z rozpoznaniem SMA .....</b>	<b>116</b>
4.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu na podstawie badania <i>RAINBOWFISH</i> .....	116
4.1.1. Ocena skuteczności .....	117
4.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....	125
4.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem onasemnogenu abeparwovek i nusinersenu – zestawienie danych .....	135
4.2.1. Ocena skuteczności .....	137
4.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	147
<b>5. SMA typu 1.....</b>	<b>159</b>
5.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu na podstawie badania <i>FIREFISH</i> .....	160
5.1.1. Ocena skuteczności .....	161
5.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....	192
5.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu .....	213
5.2.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – 12 miesięcy.....	215
5.2.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – 36 mies.....	225
<b>6. SMA typu 2 i 3.....</b>	<b>233</b>

---

6.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu na podstawie badania <i>SUNFISH</i> .....	233
6.1.1. Ocena skuteczności .....	234
6.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....	252
6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu .....	272
6.2.1. Ocena skuteczności .....	280
6.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	285
<b>7. SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni .....</b>	<b>287</b>
7.1. Ocena bezpieczeństwa .....	287
7.1.1. Zgony .....	288
7.1.2. Zdarzenia niepożądane.....	290
7.1.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	306
7.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	308
7.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	313
<b>8. Zbiorcza ocena bezpieczeństwa rysdyplamu .....</b>	<b>315</b>
8.1. Zgony.....	316
8.2. Zdarzenia niepożądane.....	316
8.2.1. Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym .....	321
8.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	323
8.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	332
8.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	336
<b>9. Ocena skuteczności RYS na podstawie badań RWE .....</b>	<b>337</b>

9.1. RULM.....	338
9.2. 6MWT .....	339
9.3. RHS (zmieniona skala Hammersmitha).....	340
9.4. JFLS .....	342
9.5. Jakość życia.....	342
9.6. Efekty leczenia zgłaszane przez chorych .....	343
9.7. Wnioski z badania <i>Kessler 2024</i> .....	345
<b>10. Ocena skuteczności RYS vs NUS na podstawie badań RWE – zestawienie wyników .....</b>	<b>347</b>
10.1. Zestawienie wyników w skali RULM z badań RWE dla RYS i NUS .....	348
10.2. Zestawienie wyników w skali 6MWT / 6MWD z badań RWE dla RYS i NUS .....	351
10.3. Zestawienie wyników RHS / HFMSE z badań RWE dla RYS i NUS .....	353
<b>11. Ocena bezpieczeństwa RYS na podstawie badań RWE .....</b>	<b>357</b>
11.1. Zgony.....	358
11.2. Zdarzenia niepożądane.....	359
11.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	364
11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	367
11.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	369
<b>12. Ocena bezpieczeństwa RYS vs NUS i RYS vs OA na podstawie badań RWE..</b>	<b>371</b>
12.1. Zestawienie wyników dla profilu bezpieczeństwa z badań RWE dla RYS i NUS	376
12.1.1. Zestawienie zdarzeń niepożądanych z badań RWE dla RYS i NUS.....	379

12.1.2. Zestawienie zdarzeń niepożądanych z badań RWE dla RYS i NUS – AE wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności..	382
12.2. Zestawienie wyników dla profilu bezpieczeństwa z badań RWE dla RYS i OA.	385
12.2.1. Zestawienie zdarzeń niepożądanych z badań RWE dla RYS i OA – AE wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności..	388
<b>13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>390</b>
<b>14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>393</b>
14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	393
14.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	393
14.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	395
14.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie .....	397
14.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2023 .....	399
14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	402
<b>15. Ograniczenia.....</b>	<b>404</b>
<b>16. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>406</b>
16.1. Ocena skuteczności .....	406
16.1.1. SMA w postaci przedobjawowej .....	406
16.1.2. SMA typu 1 .....	409
16.1.3. SMA typu 2/3 .....	413
16.1.4. Badania RWE dla RYS.....	416
16.1.5. Zestawienie badań RWE dla RYS vs NUS .....	417
16.2. Ocena bezpieczeństwa .....	418

---

16.2.1.SMA w postaci przedobjawowej .....	418
16.2.2.SMA typu 1 .....	420
16.2.3.SMA typu 2/3 .....	422
16.2.4.SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni.....	424
16.2.5.Zbiorcza analiza bezpieczeństwa RYS na podstawie badań klinicznych ..	425
16.2.6.Badania RWE dla RYS.....	426
16.2.7.Zestawienie badań RWE dla RYS vs NUS .....	428
16.2.8.Zestawienie badań RWE dla RYS vs OA .....	429
16.2.9.Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa .....	431
16.3. Wnioski .....	432
<b>17. Dyskusja .....</b>	<b>435</b>
<b>18. Załączniki .....</b>	<b>444</b>
18.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	444
18.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	449
18.2.1.Rysdyplam .....	449
18.2.2.Nusinersen.....	449
18.2.3.Onasemnogen abeparwówek.....	449
18.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	450
18.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	451
18.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	455
18.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	459
18.6.1.Badanie <i>RAINBOWFISH</i> .....	459



---

18.6.2. Badanie NURTURE .....	463
18.6.3. Badanie SPR1NT .....	466
18.6.4. Badanie <i>FIREFISH</i> .....	469
18.6.5. Badanie <i>ENDEAR / SHINE- ENDEAR</i> .....	475
18.6.6. Badanie <i>SUNFISH</i> .....	478
18.6.7. Badanie <i>CHERISH</i> .....	483
18.6.8. Badanie <i>JEWELFISH</i> .....	487
18.7. Charakterystyka badań RWE włączonych do analizy .....	492
18.7.1. Badania RWE dla rysdyplamu.....	492
18.7.2. Badania RWE dla nusinersenu.....	497
18.7.3. Badanie RWE dla onasemnogenu abeparwówek.....	521
18.8. Analiza wrażliwości: wyniki zestawienia danych w populacji chorych na SMA typu 1.....	523
18.8.1. Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS) .....	523
18.8.2. Przeżycie całkowite (OS) .....	523
18.8.3. HINE-2 .....	524
18.8.4. CHOP-INTEND .....	525
18.8.5. Ocena bezpieczeństwa .....	525
18.9. Analiza wrażliwości: wyniki porównania danych niedopasowanych w populacji chorych na SMA typu 1 (36 mies.) .....	526
18.9.1. Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS) .....	526
18.9.2. Przeżycie całkowite (OS) .....	527

---

18.9.3.HINE-2 .....	527
18.9.4.CHOP-INTEND .....	528
18.9.5.Ocena bezpieczeństwa .....	528
18.10. Analiza wrażliwości: wyniki porównań pośrednich w populacji chorych na SMA typu 1 w czasie 12 miesięcy .....	529
18.10.1. HINE-2 w czasie 12 miesięcy .....	529
18.10.2. CHOP-INTEND w czasie 12 miesięcy .....	532
18.10.3. Ocena bezpieczeństwa w czasie 12 miesięcy .....	533
18.11. Analiza wrażliwości: wyniki porównań pośrednich w populacji chorych na SMA typu 2/3 .....	534
18.11.1. RULM.....	534
18.11.2. HFMSE .....	535
18.11.3. Ocena bezpieczeństwa .....	536
18.12. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badań <i>Belancic 2024</i> oraz <i>Powell 2024</i> .....	537
18.13. Skale oceny jakości badań .....	541
18.14. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....	546
18.15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	547
<b>19. Spis tabel .....</b>	<b>549</b>
<b>20. Spis rysunków .....</b>	<b>562</b>
<b>21. Bibliografia.....</b>	<b>565</b>

---

21.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla rysdyplamu wg PRISMA.....	565
21.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla rysdyplamu wg PRISMA.....	568
21.3. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA .....	581
21.4. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA .....	583
21.5. Pozostałe referencje bibliograficzne .....	611

## 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 podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	acetylo-L-karnityna
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
ASM	ang. <i>assessment schedule matching</i> – dopasowanie harmonogramów pomiarów
ASO	oligonukleotydy antysensowne
AspAT	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
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSID-III	ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition</i> – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGI-C	ang. <i>clinical global impressions of change scale</i> – skala oceny ogólnej zmiany w ocenie badacza
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
CMAP	ang. <i>compound muscle action potential</i> – złożony potencjał czynnościowy mięśni

Skrót	Rozwinięcie
CSF	ang. <i>cerebrospinal fluid</i> – płyn mózgowo-rdzeniowy
C-SSRS	ang. <i>Columbia Suicide Rating Scale</i> – skala do oceny zachowań samobójczych Columbia
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
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe
EE	ang. <i>efficacy evaluable</i> – skuteczność możliwa do oceny
EKG	ang. <i>electrocardiography</i> – elektrokardiografia
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
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HFMSE	ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith
HINE-2	ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2</i> – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICC	ang. <i>intraclass correlation coefficient</i> – współczynnik korelacji wewnątrzklasowej
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – indywidualne dane chorych
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
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LSM	ang. <i>least squares method</i> – metoda najmniejszych kwadratów

Skrót	Rozwinięcie
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
mc.	masa ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
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
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
n/o	nie obliczono
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
NOAEL	ang. <i>no-observed-adverse-effect level</i> – poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków
NUS	nusinersen
OA	onasemnogen abeparwówek
OBS	okres obserwacji
OCT-2	ang. <i>Organic Cation Transporter</i> – transporter kationów organicznych-2

Skrót	Rozwinięcie
OLE	olesoksym
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
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
pNF-H	ang. <i>phosphorylated neurofilament heavy chain</i> – fosforylowany łańcuch ciężki neurofilamentu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PY	ang. <i>patient-years</i> – pacjentolata
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	metoda efektów losowych
RE	ang. <i>random effect</i> – metoda efektów losowych
RTG	badanie rentgenowskie
RULM	ang. <i>The Revised Upper Limb Module</i> – test modułu kończyny górnej
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – badania rzeczywistej praktyki klinicznej
RYS	rysdyplam
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

Skrót	Rozwinięcie
SOC	ang. <i>system organ class</i> – klasyfikacja układów i narządów
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
TTO	ang. <i>time to event</i> – czas do wystąpienia zdarzenia
UE	Unia Europejska
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VFS	ang. <i>ventilation-free survival</i> – przeżycie bez trwałej wentylacji
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



## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Evrysdi® (ryśdyplam) 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 6.4.

### POPULACJA

Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Evrysdi®: chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wyniki analizy zostały przedstawione w podziale na populację chorych przedobjawowych z potwierdzonym genetycznie SMA, SMA typu 1, SMA typu 2/3 – dane dotyczące chorych leczonych ryśdyplamem w I linii leczenia oraz SMA typu 1-3 – dane dotyczące chorych leczonych ryśdyplamem w II linii leczenia.

Produkt leczniczy Evrysdi® (ryśdyplam) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” w populacji chorych z SMA 5q u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem.

Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia wiekowego, a zatem poszerzenie wskazania refundacyjnego dla ryśdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane

w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego.

#### INTERWENCJA

Rysdyplam (RYS) w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała.

Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.
2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg

#### KOMPARATOR

- 1) Nusinersen (NUS) stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM 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;
- 2) Onasemnogen abeparwówek (OA) stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM w dawce zgodnej z ChPL Zolgensma®, gdzie nominalna dawka wynosi  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg m.c. Lek podaje się w postaci pojedynczej dawki w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut<sup>2</sup>.

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### SMA przedobjawowe

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

- 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.

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

<sup>2</sup> OA stanowi komparator dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych, przy czym chorzy z 4 kopiami genu SMN2 nie kwalifikują się leczenia OA, co oznacza, że będą oni definiować subpopulację chorych, u których OA nie będzie komparatorem dla RYS

Zestawienie wyników badań dla RYS oraz NUS i OA:

- przeżycie bez trwałej wentylacji;
- ocena w skali BSID-III – siedzenie bez podparcia;
- osiągnięcie kamieni milowych;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;
- profil bezpieczeństwa.

### **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

Porównanie pośrednie RYS względem NUS i RYS na podstawie badań *FIREFISH* i *ENDEAR/SHINE-ENDEAR*:

- przeżycie chorych;
- przeżycie bez trwałej wentylacji;
- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- 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;
- ocena w skali CGI-C;
- profil bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie RYS względem NUS na podstawie badań *SUNFISH* i *CHERISH*:

- ocena w skali RULM;
- ocena w skali HFMSE;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

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

Ocena bezpieczeństwa RYS na podstawie badania *JEWELFISH*

- wyniki dot. skuteczności: ocena w skali MFM32, ocena w skali RULM, ocena w skali HFMSE, ocena w skali HINE-2, ocena w skali BSID-III, ocena 6MWT<sup>3</sup>;
- profil bezpieczeństwa.

#### **Badania RWE**

- wyniki dot. skuteczności: przeżycie chorych, przeżycie bez trwałej wentylacji, ocena w skali HFMSE, ocena w skali HINE-2, ocena 6MWT, ocena w skali CHOP-INTEND, ocena w skali RULM, ocena w skali BSID-III, zachowanie zdolności przetykania i karmienia doustnego<sup>4</sup>;
- profil bezpieczeństwa.

#### **Zbiorcza ocena bezpieczeństwa**

- profil bezpieczeństwa.

### BADANIA

W ramach przeglądu systematycznego dla RYS nie zidentyfikowano badań dotyczących bezpośredniego porównania z NUS oraz z OA. W związku z tym przeprowadzono przeglądy systematyczne dla komparatorów.

Od Wnioskodawcy otrzymano analizy zawierające porównania pośrednie dla RYS vs NUS w populacjach chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2/3. 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 – nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do porównań pośrednich ponad te, które zostały już uwzględnione w materiałach od Wnioskodawcy, dlatego porównania pośrednie uznano za aktualne.

W materiałach od Wnioskodawcy przedstawiono również opis próby wykonania porównania pośredniego RYS z NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych. Przeprowadzenie NMA czy analizy MAIC nie było wykonalne. W związku z tym w ramach raportu poszukiwano także badań innych niż eksperymentalne, przeprowadzonych w populacji chorych przedobjawowych, w których ocenianą interwencją był rysdyplam, nusinersen lub onasemnogen abeparawek.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego analizowanej interwencji oraz komparatorów poszukiwano badań RWE. W przeglądzie dla rysdyplamu zidentyfikowano 5 badań RWE, w tym 3 oceniające wyłącznie bezpieczeństwo RYS (populacja pediatryczna i dorosłych chorych na SMA), 1 badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność RYS (populacja dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3) oraz 1 badanie uzupełniające (populacja chorych dorosłych). Aby możliwe

<sup>3</sup> w związku z tym, że badanie *JEWELFISH* było badaniem oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję, farmakodynamikę i farmakokinetykę rysdyplamu odstąpiono od prezentacji eksploracyjnych punktów końcowych, tj. innych niż obejmujących bezpieczeństwo. Dodatkowo, danych innych niż obejmujących bezpieczeństwo nie przedstawiono z wyodrębnieniem danych dla chorych stosujących uprzednio NUS. Uwzględniając zapisy Programu lekowego, wyniki te nie znajdują wprost odzwierciedlenia w polskiej praktyce klinicznej

<sup>4</sup> w przeglądzie systematycznym dla RYS zidentyfikowano badania RWE, w ramach których oceniano jedynie bezpieczeństwo RYS. W związku z powyższym, w celu wykonania zestawienia danych, poszukiwano badań RWE dla NUS i OA, w których oceniano profil bezpieczeństwa

było zestawienie danych RWE dla RYS z danymi dla komparatorów, poszukiwano badań o kryteriach zbieżnych z badaniami dla RWE, tj., w przypadku bezpieczeństwa obejmujących zarówno populację chorych pediatrycznych, jak i dorosłych, a w przypadku skuteczności obejmujących wyłącznie dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie RWE dotyczące oceny bezpieczeństwa OA i 17 badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność NUS.

Największa liczba badań RWE dla NUS wynika z faktu, iż został on jako pierwszy dopuszczony do obrotu.

W wyniku przeglądów dla RYS oraz dla komparatorów ostatecznie do analizy włączono:

- badania pierwotne:
  - SMA typu 1: badanie jednoramienne, eksperymentalne *FIREFISH* dotyczące RYS oraz badanie RCT *ENDEAR / SHINE-ENDEAR* dotyczące porównania NUS względem BSC;
  - SMA typu 2/3: badanie RCT *SUNFISH* dotyczące porównania RYS względem BSC oraz badanie *CHERISH* dotyczące porównania NUS względem BSC;
  - SMA przedobjawowe: badanie jednoramienne, eksperymentalne *RAINBOWFISH* oraz jednoramienne badania *NURTURE* dotyczące oceny nusinersenu i *SPRINT*, dotyczące oceny onasemnogenu abeparwówek;
  - SMA typu 1-3: badanie jednoramienne, eksperymentalne *JEWELFISH* u chorych wcześniej leczonych;
  - publikację *Chiriboga 2023\_b\_poster*, w której zaprezentowano zbiorczą ocenę bezpieczeństwa RYS na podstawie badań stanowiących projekt badawczy RYS, tj. *FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH* oraz *RAINBOWFISH*;
- przeglądy systematyczne (*Pascual Morena 2023, Qiao 2023, Ribero 2022, Wadman 2019, Wadman 2020*);

Od Wnioskodawcy otrzymano łącznie 3 dokumenty, z czego 2 zawierające wyniki porównań pośrednich RYS względem NUS (*Roche 2020* i *Roche 2020\_b*) i 1 zawierający próbę wykonania porównania pośredniego [REDACTED] dla RYS względem NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych (*Roche 2022*).

Długookresowe dane dla porównania RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 1 przedstawiono na podstawie *Hawkins 2023\_poster*.

Do analizy włączono łącznie 23 badania RWE, na podstawie których przeprowadzono zestawienie danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego RYS i NUS: publikacje *Cornell 2024, Hahn 2022, Kessler 2024, Kwon 2022* i *Sitas 2024* dla RYS oraz publikacje *Bjelica 2023, Brakemeier 2021, De Wel 2021, Ergenekon 2022, Gunther 2024, Kotulska 2022, Łusakowska 2023, Maggi 2020, Modrzejewska 2021, Pane 2023, Pechman 2023, Pechman 2023a, Scheijmans 2022, Szabo 2020, Tschertter 2022, Vázquez-Costa 2022, Walter 2019* dla NUS oraz publikację *Servais 2024* dla OA.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa RYS opracowano na podstawie:

- ChPL Evrysdi®;
- FDA 2023;
- WHO UMC 2024;
- ADRReports 2024.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).<sup>5</sup>
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe.<sup>6</sup>
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

## WYNIKI SKUTECZNOŚCI

### SMA PRZEDOBJAWOWE

#### RYS vs NUS oraz RYS vs OA

Żaden chory z przedobjawowym SMA uczestniczący w badaniach *RAINBOWFISH*, *NURTURE* oraz *SPR1NT* niezależnie od zastosowanej terapii nie wymagał stosowania trwałej wentylacji. Odsetek chorych posiadających umiejętność siedzenia bez podparcia przez  $\geq 30$  sek. (ocena w skali BSID-III) był możliwy do porównania w przypadku RYS i OA. Skuteczność obydwu interwencji była porównywalna – wśród chorych z 3 kopiami genu *SMN2* leczonych OA oraz chorych z 2 kopiami genu *SMN2* umiejętność tą zdobyli wszyscy lub prawie wszyscy chorzy (z wyjątkiem jednego niemowlęcia stosującego RYS i stosującego OA). Dane dotyczące chorych osiągających maksymalny wynik w skali CHOP-INTEND dostępne były w przypadku RYS i OA w populacji chorych z 2 kopiami genu *SMN2*. Odsetek chorych, u których raportowano osiągnięcie tego punktu końcowego był zbliżony w obydwu analizowanych grupach.

Zgromadzone dane wskazują ponadto na wysoką i porównywalną skuteczność RYS, NUS i OA w zakresie zachowania zdolności przełykania oraz karmienia doustnego. Po terapii RYS oraz NUS wszyscy chorzy, natomiast po terapii OA prawie wszyscy chorzy mieli zdolność przełykania / ssania i przełykania. Po terapii RYS oraz OA u wszystkich chorych raportowano utrzymanie zdolności do karmienia doustnego. Skuteczność RYS, NUS i OA określić należy więc jako porównywalną.

#### SKUTECZNOŚĆ RYS DO 22,8 MIESIĘCY

W 12. miesiącu leczenia RYS żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji, definiowanej jako tracheostomia lub BiPAP  $\geq 16$  h/dobę przez  $\geq 3$  tyg. lub ciągła intubacja przez min. 3 tyg.. Osiągnięcie zdolności siedzenia bez podparcia w 12. miesiącu leczenia przez  $\geq 5$  sekund mierzony za pomocą skali BSID-III raportowano u 4 spośród 5 chorych. Z kolei zdolność do siedzenia bez podparcia przez  $\geq 30$  sek. raportowano u 7 spośród 8 chorych. Większość niemowląt przez okres 12,2–22,8 miesięcy (najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu *RAINBOWFISH*) osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą

<sup>5</sup> dotyczy rysdyplamu

<sup>6</sup> w przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne

HINE-2. Dane dla najpóźniejszej daty odcięcia, obejmującej największą liczbę chorych, wskazują, że w 12. miesiącu obserwacji ok. 68% i ok. 13% dzieci odpowiednio z  $\geq 3$  i z 2 kopiami genu *SMN2* nabyło umiejętność samodzielnego stania, a 61% i ok. 13% umiejętność samodzielnego chodzenia. Należy podkreślić, że w przebiegu SMA dochodzi do postępującej denerwacji mięśni szkieletowych, ogólnego osłabienia i utraty funkcji motorycznych [Ribero 2022]. Oznacza to, że osiągnięcie umiejętności stania oraz chodzenia świadczy o wysokiej skuteczności terapii RYS – bez leczenia chorzy na ogół nie są w stanie nawet samodzielnie siedzieć.

Większość niemowląt leczonych rysdyplamem przez  $\geq 12$  miesięcy osiągnęła niemal maksymalne wyniki w skali CHOP-INTEND – było to obserwowane we wszystkich subpopulacjach chorych wydzielonych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*. Warto także zauważyć krótki okres potrzebny do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, takiego jak uzyskanie wysokiego wyniku w skali CHOP-INTEND – 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. Zarówno w okresie obserwacji przekraczającym 12 miesięcy, jak i do 12 miesięcy, wszystkie niemowlęta leczone RYS zachowały zdolność przelatywania, w tym przelatywania pokarmów stałych i posiadały zdolność karmienia wyłącznie doustnego, a także nie raportowano u nich nieprawidłowości związanych z rozwojem mowy. W trakcie 12. miesiący obserwacji żaden spośród 26 chorych nie wymagał hospitalizacji związanej z leczeniem RYS.

### **SMA TYPU 1**

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji chorych na SMA typu 1 dla rysdyplamu względem nusinersenu wykazała znamienne przewagę rysdyplamu dla kluczowych efektów zdrowotnych.

### **RYS vs NUS**



### **SKUTECZNOŚĆ RYS DO 48 MIESIĄCA**

Wyniki badania *FIREFISH* dla okresu obserwacji wynoszącego 48 m-ce wskazują na uzyskiwanie przez chorych wysokich wskaźników przeżycia, jak również wysokich odsetków niemowląt, u których odnotowano przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji. Pierwszorzędowy punkt końcowy

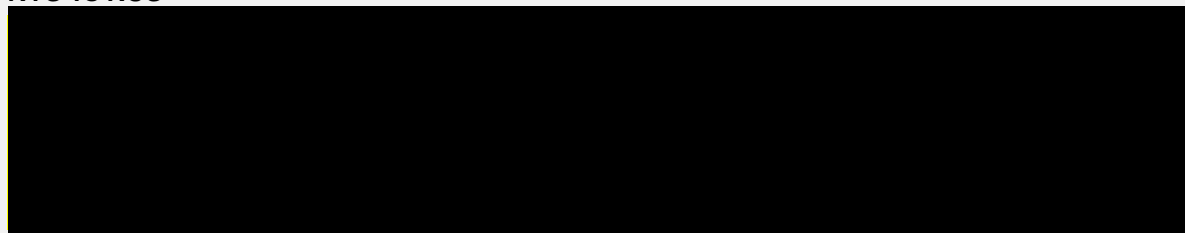


w postaci odsetka chorych potrafiących siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund (skala BSID-III) osiągnęło ok. 33% dzieci w czasie 12 miesięcy, a w 48. miesiącu ok. 64% chorych, tj. ponad trzykrotnie więcej chorych niż w czasie 12 m-cy. Podobną zależność zaobserwowano dla umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 5 sekund, którą osiągnęło ok. 33% chorych w czasie 12 m-cy i ok. 64% w czasie 48 m-cy. Większość niemowląt utrzymała lub wykazała poprawę w zakresie osiągnięcia kamieni milowych ocenianych skalą HINE-2 do 48. miesiąca terapii RYS. Po 48 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 3,4% do 8,6%).

Wynik w skali CHOP-INTEND wynoszący co najmniej 40 punktów uzyskało ok. 57% chorych w czasie 12. miesiący oraz u ok. 85% chorych w czasie 48 m-cy. Ponad połowa chorych w 48. miesiącu osiągnęła wynik wynoszący co najmniej 50 punktów. O korzystnym wpływie rysdyplamu świadczy też odsetek chorych, którzy zachowali zdolność przełykania oraz możliwość karmienia doustnego. W czasie 12 i 48 miesięcy umiejętności te obserwowano odpowiednio u 94,4% i 95,9% oraz 84,5% i 91,8% chorych. 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. 84% w czasie 48 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, po 36 miesiącach 0,70 oraz 0,63 po 48 miesiącach. Należy więc podkreślić, że wraz z wydłużaniem się czasu leczenia częstość hospitalizacji skorygowana o ekspozycję malała, co świadczy o długookresowej skuteczności RYS, a pośrednio także o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

### **SMA TYPU 2/3**

#### **RYS vs NUS**



#### **SKUTECZNOŚĆ RYS DO 48 MIESIĘCY**

W ramach badania *SUNFISH* chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 stosowania RYS lub BSC (PLC). Po 12-tygodniu badania wszyscy chorzy otrzymywali RYS.

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. Obserwowano wzrost całkowitego wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w czasie do 24. miesiąca obserwacji w grupie chorych leczonych RYS, natomiast odsetek chorych, u których wynik całkowity w skali MFM32 utrzymywał się na stałym poziomie lub uległ poprawie (zmiana o co najmniej 0 punktów) uległ redukcji w czasie 48 miesięcy trwania badania. 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 48. miesiący był zbliżony. U chorych



poddanych terapii RYS istotnie statystycznie częściej dochodziło do poprawy wyniku w skali RULM o co najmniej 2 punkty w porównaniu z grupą kontrolną w czasie 12 miesięcy. W czasie 24 miesięcy odsetek chorych poddanych terapii RYS, uzyskujących poprawę o co najmniej 2 punkty w skali RULM, wzrósł do 52,4%. W grupie chorych PLC->RYS odsetek ten wyniósł 34,0% po 12 miesiącach leczenia RYS. Dane dla zmiany średniego wyniku w skali RULM w 48-miesięcznym okresie obserwacji u chorych z grupy RYS oraz dla 24 miesięcy dla chorych z grupy PLC->RYS wskazują, że u chorych z grupy RYS średni wynik stopniowo wzrastał do 24. miesiąca, a następnie utrzymywał się na podobnym poziomie (niewielkie obniżenie wyniku odnotowano jedynie w czasie pomiaru w 30. tygodniu, w którym pomiarów dokonano u znacznie mniejszej liczby chorych w porównaniu do wcześniejszych i późniejszych wizyt pomiarowych). W grupie chorych, którzy przyjmowali PLC, wynik w skali RULM nie zmienił się po 12 miesiącach, natomiast po rozpoczęciu leczenia RYS, wynik stopniowo wzrastał. 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. Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali HFMSE o co najmniej 2 punkty względem wartości początkowych po 24 miesiącach terapii RYS wzrósł w stosunku do wyników po 12 miesiącach leczenia i wyniósł 45,3%. U chorych w grupie PLC->RYS odsetek ten wyniósł 24,5%. Do 48. miesiąca obserwacji u chorych z grupy RYS wynik w skali HFMSE stopniowo wzrastał do 24. miesiąca, po czym zmniejszył się (niemniej jednak przez cały okres obserwacji utrzymywał się na poziomie powyżej wartości początkowych). W przypadku grupy PLC->RYS w czasie 12 miesięcy otrzymywania PLC, jak również w kolejnych 12 miesiącach leczenia RYS, wynik w skali HFMSE w tej grupie chorych zasadniczo nie uległ znaczącym zmianom. Ocena przeprowadzona na podstawie skali SMAIS wskazuje na znamiennej statystycznie wyższą poprawę samodzielności w ocenie opiekunów u chorych poddanych terapii RYS w porównaniu z grupą kontrolną w 12. mies. terapii, poprawę wyniku w 24 mies. obserwacji oraz poprawę / stabilizację w 48. mies. obserwacji (odpowiednio w ocenie opiekunów i chorych). W grupie PLC->RYS średnie wyniki w skali SMAIS nie zmieniły się zasadniczo przez 24 miesiące obserwacji. Dodatkowo, poprawę ogólnego stanu zdrowia zależnego od choroby (skala CGI-C) raportowano u prawie połowy chorych leczonych RYS i u 40% leczonych PLC w 12. miesiącu obserwacji – różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Na wyniki skuteczności RYS w grupie PLC->RYS może mieć wpływ czas jaki upłynął od momentu wystąpienia objawów aktywnej choroby do rozpoczęcia aktywnego leczenia. Leczenie RYS w grupie chorych PLC->RYS zostało rozpoczęte o 12 miesięcy później niż w grupie RYS, gdzie, jak podkreślają autorzy badania, rozpoczęcie leczenia w starszym wieku, zmniejsza szansę na skuteczność leczenia. Ma to związek z zanikaniem neuronów ruchowych wraz z trwaniem aktywnej choroby [Oskoui 2023].

### **BADANIA RWE**

Ocenę skuteczności praktycznej RYS oceniono na podstawie badania *Sitas 2024*, w którym analizowaną populację stanowili uprzednio nieleczeni chorzy na SMA typu 2 i 3. W badaniu tym odnotowano poprawę stanu chorych mierzoną za pomocą skali RULM i RHS. Istotną klinicznie poprawę w skali RHS (zmiana o 3 pkt) uzyskano u dwóch chorych (28,6%) z 7 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych (chorzy na SMA typu 3). Poprawę w co najmniej jednym badanym obszarze w skali JFLS (ocena cech zespołu opuszkowego) stwierdzono u 60% chorych na SMA typu 2 w czasie co najmniej 1 roku leczenia RYS, a żaden chory nie zgłosił pogorszenia funkcji opuszkowych. U znacznego odsetka chorych

odnotowano także poprawę jakości życia chorych leczonych RYS w zakresie redukcji osłabienia mięśni, redukcji zmęczenia, pozytywnego wpływu na codzienne aktywności oraz na samopoczucie.

Zestawienie badań dot. oceny skuteczności praktycznej RYS z komparatorami była możliwa w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3. Biorąc pod uwagę powyższe, przeprowadzono zestawienie badań RWE (1 badanie) dla RYS oraz NUS (8 badań). Zestawienie z uwagi na różnice w długościach okresów obserwacji (od 6 tyg. do 36 mies.) oraz charakterystykę chorych (zróznicowanie typów SMA oraz liczbę kopii genu SMN2) miało charakter poglądowy, a wnioski należy traktować z ostrożnością.

Wyniki na podstawie skali RULM wskazują na wyższą skuteczność NUS w porównaniu do RYS w grupie chorych na SMA typu 2 oraz na przewagę RYS względem NUS w ocenie chorych na SMA typu 3. W populacji chorych na SMA typu 3 wyniki pomiarów 6MWT / 6MWD wskazują na poprawę u chorych leczonych NUS, która nie została zaobserwowana u chorych leczonych RYS, natomiast w ocenie RHS/HFMSE to RYS był technologią o wyższej lub porównywalnej skuteczności.

Biorąc pod uwagę rozbieżności interpretacji w zależności od ocenianego punktu końcowego, nie jest możliwe wskazanie przewagi jednej z interwencji nad drugą, można jedynie z ostrożnością wskazać na porównywalność obu technologii w zakresie skuteczności leczenia.

#### WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

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

#### SMA PRZEDOBJAWOWE

##### RYS vs NUS oraz RYS vs OA

Zestawienie danych dla RYS, NUS oraz OA wskazuje na porównywalne bezpieczeństwo analizowanych terapii. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych leczonych NUS lub OA i u 92,3% chorych leczonych RYS. W przypadku NUS 32% zdarzeń niepożądanych została oceniona jako związana lub prawdopodobnie związana z procedurą nakłucia łędźwiowego. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u mniejszego odsetka chorych ogółem leczonych RYS niż NUS, a dane przedstawione dla chorych z 2 kopiami genu SMN2 wskazują na porównywalne bezpieczeństwo NUS i OA z nieznaczną przewagą NUS oraz brak ciężkich zdarzeń w grupie RYS. Nie raportowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niezależnie od przyjmowanej interwencji i od liczby kopii genu SMN2.

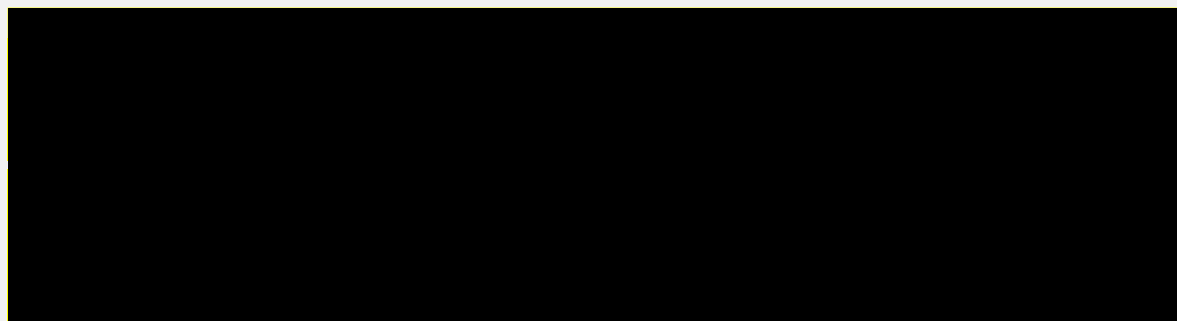
##### BEZPIECZEŃSTWO RYS DO 12 MIESIĘCY

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, w tym w czasie 12. miesięcy obserwacji, nie raportowano żadnego przypadku zgonu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,3% chorych. Wyniki w podziale na chorych z 2 i >2 kopiami genu SMN2, wskazują, że zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w populacji chorych z 2 i >2 kopiami genu SMN2. W przypadku 2 chorych raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmiany dawkowania lub przerwania stosowania RYS. Nie odnotowano natomiast zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia.

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. Nie odnotowano także wystąpienia zapalenia płuc wśród wszystkich leczonych noworodków ani zdarzeń niepożądanych w 4. lub 5. stopnia nasilenia. W 12. miesiącu obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 26,9% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u ok. 15% chorych. W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie wystąpiło żadne ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, zarówno w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach chorych z 2 i >2 kopiami genu SMN2.

### SMA TYPU 1



### BEZPIECZEŃSTWO RYS DO 48 MIESIĘCY

W trakcie 48 m-cy odnotowano łącznie 6 zgonów, przy czym należy podkreślić, że wszystkie wystąpiły w czasie pierwszych 12 m-cy. Większość z tych zgonów wystąpiła a wyniku zdarzeń niepożądanych, które uznano jako niezwiązane z leczeniem, a więc mające miejsce w następstwie przebiegu SMA. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 98% chorych w czasie 12 miesięcy i u wszystkich chorych w dłuższym okresie obserwacji (24., 36., 48. miesięcy). U żadnego chorego nie stanowiły one przyczyny zakończenia leczenia, a u pojedynczych chorych doprowadziły do zmiany dawkowania/ przerwania stosowania leku. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 36. i 48. miesiącu obserwacji zaliczono gorączkę, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie płuc. Były to zdarzenia, które odnotowywano najczęściej również w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 17% chorych w czasie 12 miesięcy i 48 miesięcy, w więc częstość ich występowania utrzymywała się na tym samym poziomie. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12 miesięcy oraz u 77,6% chorych w czasie 48 miesięcy. U żadnego chorego w czasie 48 miesięcy wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie doprowadziło do zakończenia leczenia a tylko u 5,2% chorych było związane ze zmianą dawkowania lub przerwaniem stosowania leku. Najczęstszym raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc (raportowane u 25,9% chorych w czasie 12 miesięcy i u 43,1% chorych w czasie 48 miesięcy). Należy podkreślić, że odnotowano redukcję częstości występowania SAE ogółem skorygowanych o ekspozycję wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, co świadczy o korzystnym długookresowym profilu bezpieczeństwa RYS. Wzrost częstości występowania zapalenia płuc prawdopodobnie było skorelowane z COVID-19.

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

### SMA TYPU 2/3

## RYS vs NUS

### BEZPIECZEŃSTWO RYS DO 48 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.

Dane dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. wynoszącego 48 miesięcy przedstawiono w postaci wskaźnika pacjentolat (PY). Były one zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa ocenionym dla 12 i 12-24 miesięcy – jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wskazano ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli. W przypadku danych zgromadzonych do 48 miesiąca obserwacji zapalenie płuc wskazano jako najczęściej występujące ciężkie zdarzenie niepożądane (4,7 na 100PY).

Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia częstość występowania zdarzeń niepożądanych określić należy jako coraz niższą. Dodatkowo, dłuższy czas ekspozycji na lek nie wpłynął na powstanie nowych ryzyk związanych z bezpieczeństwem – rysdyplam jest zatem lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.

#### 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., 17,0 mies. oraz 26,8 mies.

W czasie terapii RYS nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu we wszystkich analizowanych punktach czasowych. W przypadku czasu leczenia RYS wynoszącego 3,02 mies. (mediana) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 72% chorych. W żadnym przypadku zdarzenia te nie stanowiły powodu zakończenia leczenia. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany było zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy, które odnotowano odpowiednio u ok. 13% i ok. 12% chorych ogółem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u ok. 13% i 22% chorych ogółem, odpowiednio w najkrótszym i najdłuższym 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 20,2% chorych ogółem odpowiednio w przypadku mediany leczenia RYS wynoszącej 3,02 mies. oraz 24 mies. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odzwierciedlały chorobę podstawową. Liczba SAE sukcesywnie malała w drugim roku leczenia.

#### ZBIORCZA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA RYS

Profil bezpieczeństwa RYS w populacji chorych z przedobjawowym SMA, SMA typu 1 oraz SMA typu 2 należy określić jako zbliżony, a zaobserwowane różnice prawdopodobnie wynikają ze specyfiki choroby i różnych grup wiekowych chorych.

#### BADANIA RWE

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że profil bezpieczeństwa RYS jest zgodny z profilem obserwowanym w badaniach klinicznych.

Należy podkreślić, że w 3 badaniach RWE dla RYS, tj. *Hahn 2022*, *Kwon 2022* oraz *Cornell 2024*, znaczna część chorych stosowała uprzednio inną terapię, z czego wysoki odsetek chorych w tych badaniach otrzymał uprzednio nusinersen. Do zmiany terapii na rysdyplam dochodziło w wyniku braku odpowiedzi lub braku tolerancji, utraty odpowiedzi na leczenie lub nadwrażliwości na OA lub nusinersen, braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia OA lub nusinersenem, braku możliwości kontynuacji leczenia ze względu na stan zdrowia (np. skolioza o ciężkim nasileniu), ryzyka braku/utraty skuteczności obecnej terapii określone przez lekarza prowadzącego lub pandemię COVID-19 oraz na skutek problemów z podaniem leku.

Zestawienie dot. bezpieczeństwa praktycznego przeprowadzono dla RYS (4 badania) i NUS (14 badań) oraz dla RYS (4 badania) i OA (1 badanie). Należy podkreślić, że populacje analizowane w ramach ww. badań określić należy jako niehomogeniczne: we włączonych badaniach uczestniczyli chorzy na różne typy SMA, a odsetek chorych na poszczególne typy SMA w badaniach był zróżnicowany (jeśli dane były dostępne). W badaniach występował także zróżnicowany okres obserwacji czy zróżnicowana liczba chorych.

### **RYS vs NUS**

W badaniu RWE dla RYS odnotowano od 1 do 2 zgonów lub nie raportowano zgonów u chorych, natomiast w badaniach dla NUS dane były zróżnicowane i wskazywały na brak przypadków zgonów lub na odsetek chorych wynoszący maksymalnie 11,5%. W badaniach dla RYS ciężkie zdarzenia raportowano u 2,7-9% chorych, a ciężkie zdarzenia związane z leczeniem u 0,9-1,3% chorych, natomiast w przypadku NUS nie zgłoszono tej kategorii zdarzeń. Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach dla RYS raportowano u około 26-47% chorych, natomiast w badaniach dla NUS częstości występowania zdarzeń niepożądanych były wysoko zróżnicowane między badaniami (od około 17% do 77% chorych). Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że w praktyce klinicznej zastosowanie nusinersenu jest związane z występowaniem specyficznych zdarzeń niepożądanych wynikających z inwazyjnej drogi podania leku. Zdarzeniami niepożądanymi, które występowały zarówno w badaniach dla RYS, jak i NUS były m.in. zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, wymioty, biegunka i gorączka. Raportowano je częściej w badaniach RWE dla NUS z wyjątkiem zakażenia górnych dróg oddechowych oraz biegunki, które częściej były raportowane w grupie RYS. W ramach zestawienia przeanalizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane, co do których zgodnie z ChPL dla nusinersenu oraz rysdyplamu należy zachować środki ostrożności. W przypadku RYS wskazano 4 obszary ryzyka: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn, toksyczny wpływ na siatkówkę oraz ryzyko związane z substancjami pomocniczymi. W badaniach RWE dla RYS opisano jedynie toksyczny wpływ na siatkówkę, który nie wystąpił u żadnego chorego. Nie odniesiono się do pozostałych obszarów ryzyka – można więc wnioskować, że pozostałe zdarzenia także nie były obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej. W przypadku NUS zdarzeniami wymienionymi w ChPL były zabieg nakłucia lędźwiowego (ból głowy, ból pleców, wymioty), małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi, nefrotoksyczność oraz wodogłowie. Zespół popunkcyjny w badaniu dla NUS raportowano u 15,4% chorych w czasie 18 miesięcy leczenia (badanie *Modrzejewska 2021* z udziałem polskiej kohorty chorych) oraz u 21,9% w badaniu *Gunther*



2024. Popukcyjny ból głowy raportowano nawet u 37% chorych otrzymujących NUS. W badaniach RWE obserwowano także przypadki zaburzeń krzepnięcia, bólu głowy i lędźwi, nudności związane z nakłuciem lędźwiowym czy zaburzenia nerek. Zdarzenia wskazane w ChPL dla obu leków jako wymagające zachowania środków ostrożności nie są ze sobą zbieżne. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że w przypadku NUS zdarzenia z tych obszarów faktycznie występowały u chorych w praktyce klinicznej. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji pomiędzy poszczególnymi badaniami, wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.

### RYS vs OA

Zarówno w badaniach RWE dla RYS jak i badaniu RWE dla OA odsetek zgonów był niski – wystąpiły one u maksymalnie 2 chorych. Zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jak i zdarzenia niepożądane występowały u dwukrotnie lub kilkakrotnie większego odsetka chorych stosujących OA w porównaniu do RYS. W ramach zestawienia przeanalizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, co do których zgodnie z ChPL dla onasemnogenu abeparwówek oraz rysdyplamu należy zachować środki ostrożności. W przypadku RYS wskazano 4 obszary ryzyka: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn, toksyczny wpływ na siatkówkę oraz ryzyko związane z substancjami pomocniczymi. Spośród tych obszarów ryzyka w badaniach RWE dla RYS opisano jedynie toksyczny wpływ na siatkówkę, który nie wystąpił u żadnego chorego. Nie odniesiono się do pozostałych obszarów ryzyka – można więc wnioskować, że pozostałe zdarzenia także nie były obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej. W ChPL dla OA wymieniono 6 obszarów ryzyka: toksyczne działanie na wątrobę, małopłytkowość, mikroangiopatię zakrzepową, zwiększone stężenie troponiny I, ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną oraz ryzyko powstania nowotworów. Spośród tych obszarów ryzyka, w badaniu dla OA odnotowano wystąpienie toksycznego działania na wątrobę (prawie 30% chorych), trombocytopenii (prawie 14% chorych) oraz mikronagiopatii zakrzepowej (u jednego chorego).

### DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia rysdyplamem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Zgodnie z ChPL wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono gorączkę, ból głowy i wysypkę.

### 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.

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” w populacji chorych z SMA 5q u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym

rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem.

Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia wiekowego, a więc poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego.

Celem wniosku refundacyjnego jest zatem poszerzenie populacji chorych, u których rysdyplam będzie mógł zostać zastosowany. Warto jednak zauważyć, że objęcie refundacją chorych poniżej 2. miesiąca życia w praktyce oznacza, że u noworodków, u których w wyniku badania przesiewowego zostanie zdiagnozowane SMA, wybór leczenia nie będzie już ograniczony wyłącznie do onasemnogenu abeparwówek i nusinersenu a będzie obejmował również rysdyplam. Jest to zatem etap, w którym należy mówić o populacji chorych przedobjawowych i właśnie tej populacji zasadniczo dotyczy wniosek refundacyjny.

Z kolei wyodrębnienie subpopulacji chorych jest wynikiem potrzeby doprecyzowania w Programie lekowym sytuacji klinicznych, w których eksperci kliniczni uznają za zasadne dokonanie zmiany terapii z nusinersenu na rysdyplam. Nie jest możliwe tak samo precyzyjne wyodrębnienie w analizach wyników dla tak zdefiniowanych subpopulacji jednak dane pochodzące z badań włączonych do niniejszej analizy obejmują również takich chorych.

Wyniki przedstawione w ramach niniejszej analizy wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność rysdyplamu w leczeniu chorych na SMA w pełnym zakresie populacji objętej rejestracją. Szczególnie istotne jest wskazanie na korzystne wyniki uzyskane w populacji chorych nowozdiagnozowanych, ponieważ do tej pory rysdyplam nie był finansowany ze środków publicznych w tej grupie chorych a jest to obecnie populacja o największej niezaspokojonej potrzebie medycznej.

Należy 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. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia ulegała ona dalszej poprawie lub została utrzymana. Rysdyplam jest technologią wysoce skuteczną w leczeniu przedobjawowego SMA, którą można podawać w dowolnym momencie od urodzenia, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami. Jego droga podawania szczególnie odpowiada na potrzeby chorych na SMA, w tym chorych najmłodszych, u których SMA wykryto podczas przesiewu noworodków. Zgodnie z aktualnymi zapisami Programu lekowego, chorzy na przedobjawowe SMA mogą być leczeni jedynie nusinersenem lub onasemnogenem abeparwówkiem. Tymczasem podkreślić należy dwie grupy chorych z istotną niezaspokojoną potrzebą medyczną: chorzy z 4 kopiami genu SMN2, niekwalifikujący się do leczenia OA oraz chorzy, u których występują przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego, w tym chorzy z niską liczbą płytek krwi lub nieprawidłowym profilem krzepnięcia, u których istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku podczas podawania leku, a więc prawdopodobnie nie kwalifikujący się do otrzymywania nusinersenu. Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie należy stwierdzić, że skuteczność i bezpieczeństwo RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych są porównywalne.

Należy także podkreślić fakt, że chorzy na SMA powinni mieć możliwość zmiany terapii z NUS na RYS nie tylko z powodu przeciwwskazań do leczenia NUS, ale także z powodu działań niepożądanych oraz uwzględniając opinię lekarza prowadzącego oraz preferencje chorych. Wykazano, że profil bezpieczeństwa RYS u chorych wcześniej leczonych jest spójny z profilem bezpieczeństwa u chorych wcześniej nieleczonych. Dooponowa aplikacja leku nie jest preferowaną drogą podawania – jego 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. Dodatkowo, dane pochodzące z dwóch badań, które w całości dotyczą chorych, u których dokonano zmiany terapii z NUS na RYS wykazały, że rysdyplam jest nie gorszy pod względem skuteczności od nusinersenu w okresie 12 miesięcy, a podczas terapii nie odnotowano zgłoszeń dotyczących pogorszenia funkcji oddechowych, pogorszenia karmienia ani zgonów. Jako główny czynnik wpływający na zadowolenie chorych ze zmiany terapii wskazano zmianę na doustną formę podawania rysdyplamu.

Co więcej, dane przedstawione w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na wysoką skuteczność RYS oraz na fakt, że bezpieczeństwo analizowanej interwencji jest zgodne z profilem bezpieczeństwa RYS obserwowanym w badaniach klinicznych – nie wskazano występowania żadnych nowych obszarów ryzyka. Jest to znamienne w obliczu tego, że zgodnie z danymi RWE podczas terapii NUS występują liczne zdarzenia niepożądane wynikające z podania dołędźwiowego leku, czego nie obserwuje się w badaniach dla rysdyplamu.

Podkreślić należy także skuteczność rysdyplamu do 48. miesiąca obserwacji. Korzystne efekty zdrowotne, które zostały uzyskane przez chorych na SMA typu 1 i 2/3 poddanych terapii RYS w czasie 12 miesięcy w ramach badań *FIREFISH* i *SUNFISH* utrzymywały się lub ulegały dalszej poprawie w czasie 48 miesięcy.

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, w tym również w populacji chorych przedobjawowych oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia rysdyplamu finansowaniem ze środków publicznych w nowych subpopulacjach jest niezaspokojona potrzeba chorych na SMA oraz doustna droga podania leku. W pełni uzasadniona dowodami klinicznymi pozostaje również kontynuacja finansowania terapii rysdyplamem w populacji chorych już objętych zapisami Programu lekowego.



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 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.

Przeegląd 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 6.4.*

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 m.in. 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 Wytocznymi 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, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>7</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB 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 (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

---

<sup>7</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

---

---

### 3.3. 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 2023].

W załączniku 18.12 przedstawiono wzory skal.

### 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 i Medline zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline

---

---

zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *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 18.2.

### 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>8</sup></b>	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, m.in. 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. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">Wiek i masa ciała</th> <th style="background-color: #cccccc;">Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 2 miesiące</td> <td>0,15 mg/kg mc.</td> </tr> <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	0,15 mg/kg mc.	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	Nie zgodna z kryteriami włączenia.
Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka											
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.											
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>	<p>1) Nusinersen stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM 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.</p> <p>2) Onasemnogen abeparwówek stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM w dawce zgodnej z ChPL Zolgensma®, gdzie nominalna dawka wynosi <math>1,1 \times 10^{14}</math> vg/kg m.c. Lek podaje się w postaci pojedynczej dawki w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych.</p>	Nie zgodny z założeniami.										

<sup>8</sup> pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

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



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <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> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
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 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>10</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne <b>Komentarz (1):</b> w przypadku badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne. W przypadku badań RWE włączano wyłącznie badania dostępne w publikacji pełnotekstowej.	
Podetapia – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych</p>	Niezgodna z założonymi.

<sup>10</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	
	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 m.in.
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 595 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 10 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 20 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;

- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych, 5 publikacji do badań RWE oraz 30 publikacji odnoszących się do badań pierwotnych dla rysdyplamu. Wśród nich nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących bezpośredniego porównania RYS względem komparatorów (tj. NUS i OA).

Od Wnioskodawcy otrzymano 3 opracowania, które również wykorzystano w niniejszej analizie, w tym zawierające wyniki porównań pośrednich rysdyplamu względem nusinersenu:

*Roche 2020* i *Roche 2020\_b.* 











Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 4.2.

Uzupełniająco, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 6 publikacji.

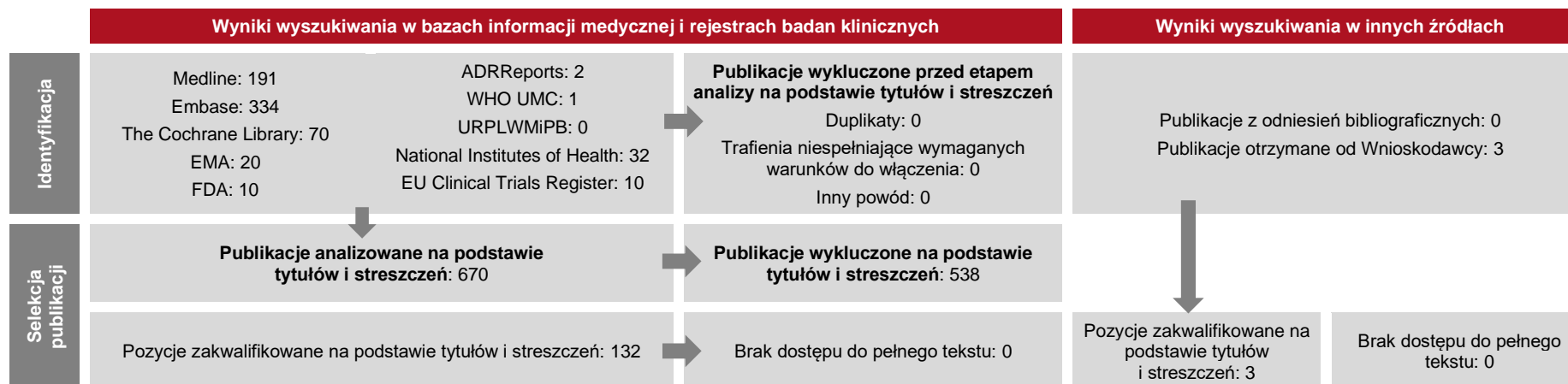
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>11</sup> (Rysunek 1).

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 21.2.

---

<sup>11</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

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





<sup>12</sup> W tym publikacje wykorzystane wyłącznie w charakterystyce badań, tj. *SUNFISH Part 1 (Day 2022)\_poster*, *SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023)*, *JEWELFISH (Chiriboga 2021)\_prez*, *RAINBOWFISH (Finkel 2021)\_poster* i *RAINBOWFISH (Servais 2021)\_poster* oraz *NCT02913482*, *NCT03032172* i *NCT03779334*

### 3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego

W I etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących rysdyplam względem nusinersenu w populacji chorych na SMA niezależnie od jego typu oraz dotyczących porównania rysdyplamu względem onasemnogen abeparwówek w populacji chorych z przedobjawowym SMA.

Od Wnioskodawcy otrzymano materiały zawierające wyniki następujących porównań pośrednich:

- 1) porównanie RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 1 [REDACTED]

- 2) porównanie RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3 [REDACTED]

Twórcy porównań pośrednich w procesie selekcji badań, na podstawie których przeprowadzono porównania z rysdyplamem ostatecznie dla nusinersenu włączyli jedynie badania eksperymentalne z grupą kontrolną (badanie *ENDEAR* i badanie *CHERISH*). Wybór ten był podyktowany wysoką jakością badań oraz ich dostępnością w formie publikacji pełnotekstowych zawierających wystarczającą ilość danych umożliwiającą odpowiednie dopasowanie populacji z badań dla RYS do populacji z badań dla NUS.

Założenia przyjęte przez twórców dostarczonych analiz uznano za zasadne i zdecydowano o przeprowadzeniu II etapu przeglądu systematycznego w celu weryfikacji badań eksperymentalnych z grupą kontrolną zidentyfikowanych dla NUS, a także identyfikacji badań dla NUS i OA obejmujących populację chorych z przedobjawowym SMA.

[REDACTED]

---

### 3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano dwie osobne strategie wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do komparatorów dla rysdyplamu, tj. nusinersenu oraz onasemnogenu abeparwówek.

W obydwu przypadkach 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*) oraz 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, 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.

W materiałach *Roche 2022* przedstawiono również opis próby wykonania przez Wnioskodawcę porównań pośrednich RYS z NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych. Wskazano, że przeprowadzenie NMA albo analizy MAIC nie było wykonalne.. W związku z powyższym wykonano weryfikację przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyszukiwania oraz poszukiwano innych badań, spełniających kryteria włączenia i umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Poszukiwano także badań innych niż eksperymentalne, w których ocenianą interwencją był nusinersen lub onasemnogen abeparwówek.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 18.2.

---

### 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.

#### 3.5.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla nusinersenu

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii <i>SMN2</i> . Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, m.in. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA
<b>Interwencja</b>	Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza®, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest. Dooponowo przez nakłucie lędźwiowe <sup>14</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.
<b>Komparatory</b>	Leczenie objawowe (BSC) lub PLC Brak w przypadku badań jednoramiennych.	Niezgodny z założonymi
<b>Punkty końcowe</b>	Dla populacji chorych z przedobjawowym SMA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez trwałej wentylacji;</li> <li>• ocena w skali BSID-III;</li> <li>• ocena w skali HINE-2;</li> <li>• ocena w skali CHOP-INTEND;</li> <li>• zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;</li> <li>• częstość hospitalizacji;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> 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>• HFMSE;</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.

<sup>14</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	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania pilotażowe, badania I fazy, badania eskalacji dawki
	Badania RWE (ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego) <b>Komentarz (1):</b> w związku z tym, że w badaniach RWE dla RYS skuteczność oceniano w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3, a bezpieczeństwo w populacji zarówno chorych pediatrycznych, jak i dorosłych, poszukiwano badań RWE dla NUS, w których przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych oraz dotyczące skuteczności w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3.	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>15</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne <b>Komentarz (1):</b> Do analizy włączane będą również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2021 rok, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście. W przypadku badań RWE włączano wyłącznie badania dostępne w publikacji pełnotekstowej.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3.5.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla onasemnogenu abeparwovek

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla onasemnogenu abeparwovek – etap II przeglądu**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
Populacja	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1 z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> lub z bialleliczną mutacją genu <i>SMN1</i> i z nie więcej niż 3 kopiami genu <i>SMN2</i> . Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, m.in. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA
Interwencja	Onasemnogen abeparwovek w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Zolgensma®, tj. zależnej od masy ciała chorych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.

<sup>15</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Chorzy otrzymują nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała chorego. Lek podawany jest w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.	
Komparatory	Leczenie objawowe (BSC) lub PLC	Nie zgodny z założeniami
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	
Punkty końcowe	Dla populacji chorych z przedobjawowym SMA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez trwałej wentylacji;</li> <li>• ocena w skali BSID-III;</li> <li>• ocena w skali HINE-2;</li> <li>• ocena w skali CHOP-INTEND;</li> <li>• zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;</li> <li>• częstość hospitalizacji;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> 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>• HFMSE;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Nie zgodne z założeniami.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania pilotażowe, badania I fazy, badania eskalacji dawki
	Badania RWE (ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego)	
	<b>Komentarz (1):</b> w związku z tym, że w badaniach RWE dla RYS skuteczność oceniano w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3, a bezpieczeństwo w populacji zarówno chorych pediatrycznych, jak i dorosłych, poszukiwano badań RWE dla OA, w których przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych oraz dotyczące skuteczności w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3.	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>16</sup> )	Nie zgodne z założeniami
Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.		
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne <b>Komentarz (1):</b> Do analizy włączane będą również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2021 rok, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy,	

<sup>16</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	opublikowanych w pełnym tekście. W przypadku badań RWE włączano wyłącznie badania dostępne w publikacji pełnotekstowej.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3.5.3. Badania włączone

#### 3.5.3.1. Badania włączone dla nusinersenu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 904 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Łącznie do analizy włączono 3 badania pierwotne:

- badanie *NURTURE*: publikacje *De Vivo 2019* i *Crawford 2023*;
- badanie *ENDEAR / SHINE- ENDEAR*: publikacja *Finkel 2017* oraz *Hawkins 2023\_poster*;
- badanie *CHERISH*: publikacja *Mercuri 2018*.

Badania *ENDEAR* i badanie *CHERISH* zostały uwzględnione w materiałach od Wnioskodawcy i wykorzystane w porównaniach pośrednich RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2. W przeglądzie nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do porównań pośrednich ponad te, które zostały już uwzględnione w materiałach od Wnioskodawcy<sup>17</sup>.

[Redacted text block]

[Redacted text block] W przeglądzie nie zidentyfikowano innych badań, ponad te włączone przez Wnioskodawcę, spełniających kryteria włączenia i umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

<sup>17</sup> wykazane na diagramie PRISMA dla RYS

---

W przeglądzie systematycznym dla RYS zidentyfikowano badania RWE, w ramach których oceniano bezpieczeństwo RYS w populacji chorych na SMA (zarówno dzieci, jak i dorośli) oraz skuteczność wyłącznie w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3.

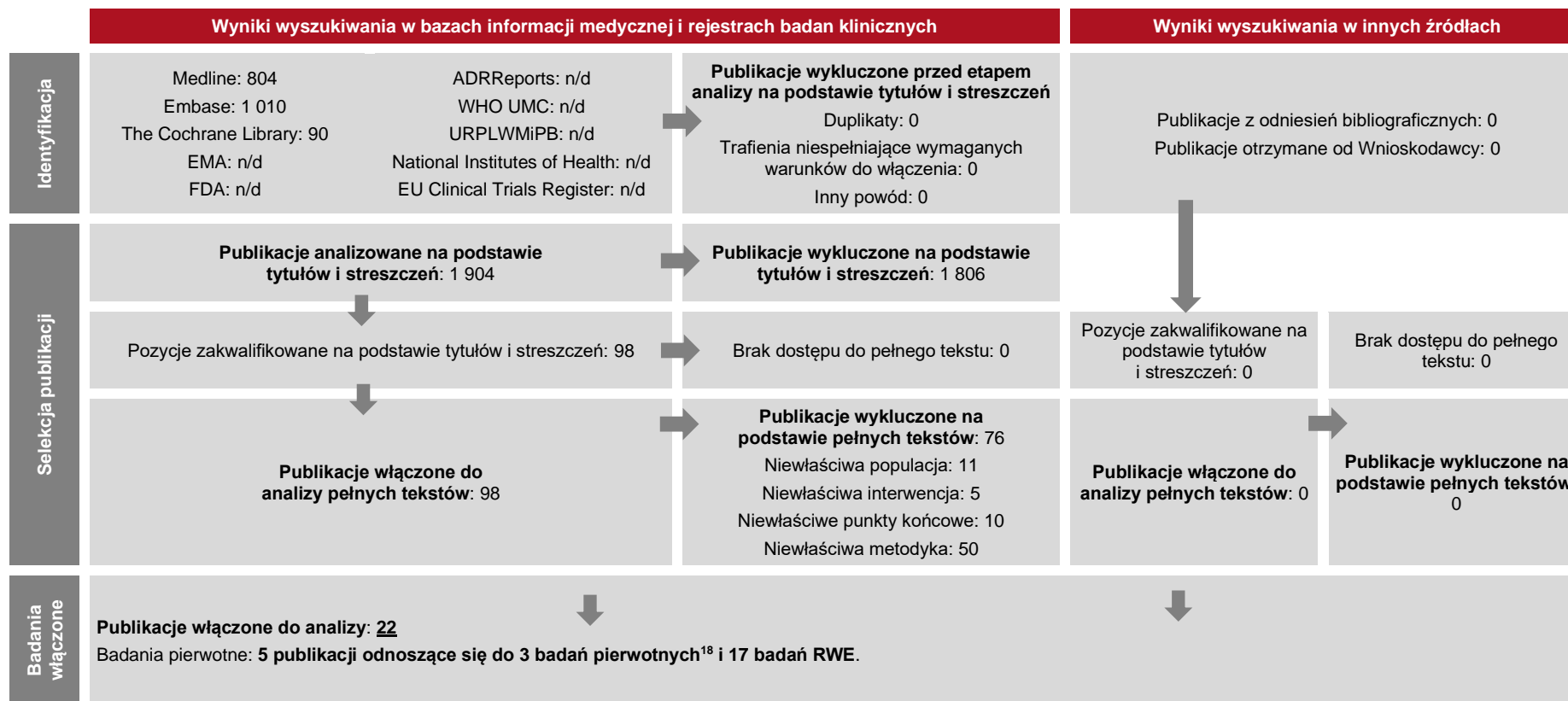
W związku z powyższym, w celu wykonania zestawienia danych, poszukiwano badań RWE dla NUS i OA w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych, w których oceniano profil bezpieczeństwa oraz w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3, w których oceniano skuteczność terapii. Włączono łącznie 17 badań RWE dla NUS: *Bjelica 2023, Brakemeier 2021, De Wel 2021, Ergenekon 2022, Gunther 2024, Kotulska 2022, Łusakowska 2023, Maggi 2020, Modrzejewska 2021, Pane 2023, Pechman 2023, Pechman 2023a, Scheijmans 2022, Szabo 2020, Tschertter 2022, Vázquez-Costa 2022, Walter 2019.*

---

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. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 21.4.

---

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla nusinersenu – etap II**



<sup>18</sup> W tym publikacje wykorzystane tylko do charakterystyki badań: *Crawford 2023*, *Finkel 2027* i *Mercuri 2018* oraz *Hawkins 2023\_poster* (wykazany na diagramie PRISMA dla RYS)

### 3.5.3.2. Badania włączone dla onasemnogenu abeparwówek

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 843 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Do analizy włączono dwie publikacje do badania pierwotnego *SPR1NT: Strauss 2022* i *Strauss 2022\_b*.



W przeglądzie nie zidentyfikowano innych badań, ponad te włączone przez Wnioskodawcę, spełniających kryteria włączenia i umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

W przeglądzie systematycznym dla RYS zidentyfikowano badania RWE, w ramach których oceniano bezpieczeństwo RYS w populacji chorych na SMA (zarówno dzieci, jak i dorośli) oraz skuteczność wyłącznie w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3.

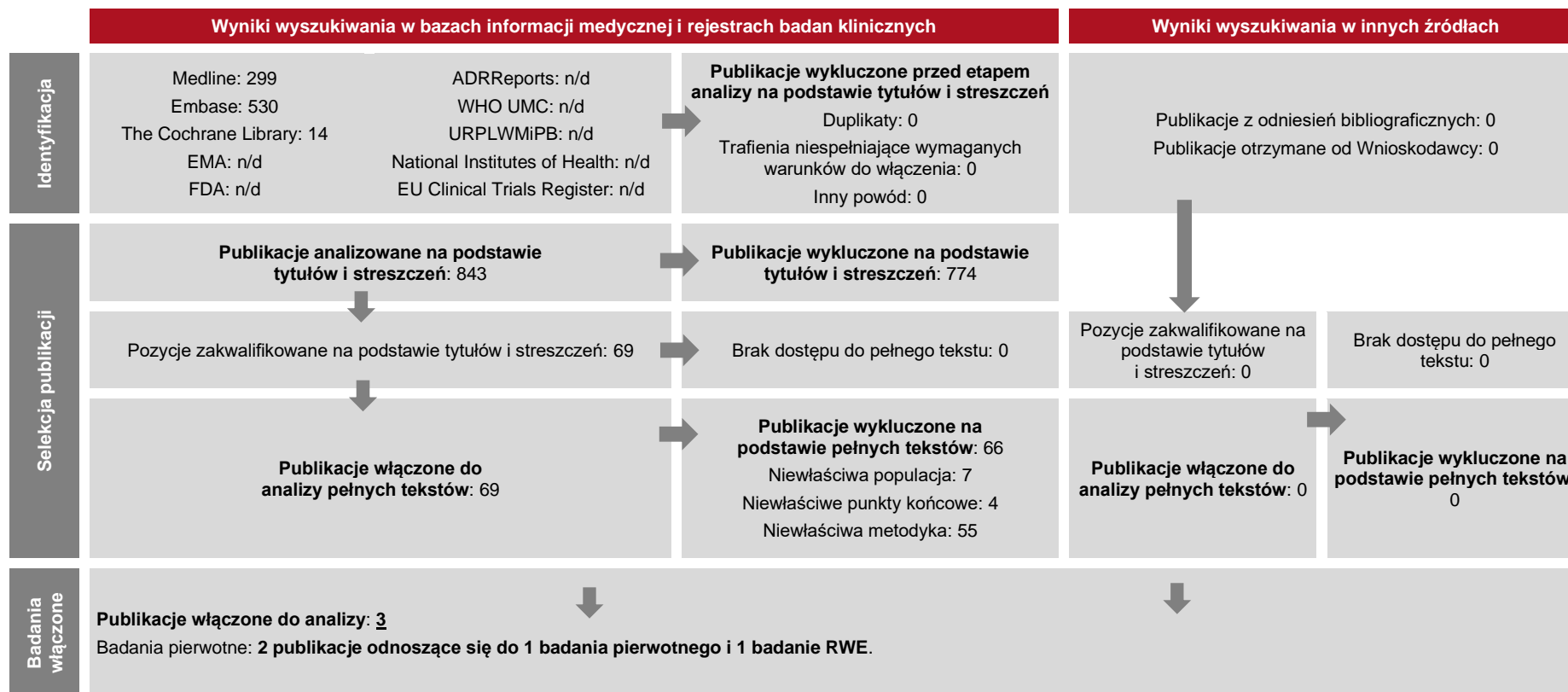
W związku z powyższym, w celu wykonania zestawienia danych, poszukiwano badań RWE dla NUS i OA w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych, w których oceniano profil bezpieczeństwa oraz w populacji dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3, w których oceniano skuteczność terapii. Zidentyfikowano 1 badanie RWE, w którym oceniano bezpieczeństwo OA, tj. *Servais 2024*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3).

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 21.4.

<sup>19</sup> wykazane na diagramie PRISMA dla RYS

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla onasemnogenu abeparwerek – etap II**





---

## 3.6. Publikacje włączone

### 3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*):

- publikacja *Pascual Morena 2023* – dotyczący SMA typu 1-3;
- publikacja *Qiao 2023*;
- publikacja *Ribero 2022*;
- publikacja *Wadman 2019* – dotyczący SMA typu 1 ;
- publikacja *Wadman 2020* – dotyczący SMA typu 2 i 3.

Pomimo włączenia przeglądów *Wadman 2019* i *Wadman 2020* odstąpiono od ich szczegółowego opisu – w ww. przeglądach zidentyfikowano badania dotyczące rysdyplamu – *JEWELFISH*, *SUNFISH*, *RAINBOWFISH*, jednak nie uwzględniono w nich wyników tych badań.

Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przegląda *Ribero 2022* charakteryzował się wysoką jakością, przegląd *Pascual Morena 2023* umiarkowaną jakością, natomiast przegląd *Qiao 2023* był przeglądem o niskiej jakości.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 18.4 i 18.5.

### 3.6.2. Badania pierwotne

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

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

W analizie wykorzystano 3 publikacje:

- *RAINBOWFISH (Finkel 2024)\_poster*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 12 mies.,
-

- *RAINBOWFISH (Finkel 2022)\_poster*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego do 22,8 mies. w przypadku oceny skuteczności i 8,7 mies. w przypadku oceny bezpieczeństwa,
- *RAINBOWFISH (Finkel 2021)\_prez.*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 12 mies., ale obejmowała mniejszą liczbę chorych niż w posterze *Finkel 2024*.
- badanie *SUNFISH* – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem BSC (PLC) w populacji chorych na SMA typu 2/3.

W analizie wykorzystano dane łącznie z 5 publikacji, z których:

- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)* i *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)\_poster*;
- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące: *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* i *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster*;
- 1 publikacja dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy: *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_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:

- 4 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: badanie *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)\_poster*, *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*, *FIREFISH (publikacja Baranello 2021)*, *FIREFISH Part 2 (publikacja Servais 2020)*;
- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesięcy obserwacji: *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster* i *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez*;
- 1 publikacja *Masson 2022*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy dla badania *FIREFISH Part 1 i 2* (wyniki uzupełniające) oraz 24 miesięcy dla badania *FIREFISH Part 2*;
- 1 publikacja dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy: badania *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_poster*;
- 1 publikacja dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy: badania *FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bęłdzińska 2023)\_poster*.
- badanie *JEWELFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, w którym oceniano bezpieczeństwo rysdyplamu u chorych uprzednio leczonych.

---

W analizie wykorzystano dane z 3 publikacji: *JEWELFISH (Chiriboga 2023)*, *JEWELFISH (Chiriboga 2023)\_poster* oraz *JEWELFISH (publikacja Chiriboga 2020)\_poster*.

Włączono także poster *Chiriboga 2023\_b\_poster*, w którym zaprezentowano zbiorczą ocenę bezpieczeństwa RYS na podstawie czterech wyżej wymienionych badań dla RYS, obejmujących dane dla chorych z objawami SMA (SMA typu 1 i typu 2/3) oraz dla chorych przedobjawowych.

W raporcie przedstawiono dwa porównanie pośrednie uwzględnione w materiałach od Wnioskodawcy:

- dotyczące SMA typu 1, w którym porównano RYS vs NUS na podstawie badania *FIREFISH* oraz *ENDEAR / SHINE- ENDEAR*;
- dotyczące SMA typu 2/3, w którym porównano RYS vs NUS na podstawie badania *SUNFISH* oraz *CHERISH*.

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 (*Roche 2020* i *Roche 2020\_b*). Długookresowe dane dla 36 miesięcy obserwacji dotyczące pośredniego porównania *FIREFISH* oraz *ENDEAR / SHINE – ENDEAR* przedstawiono na podstawie posteru *Hawkins 2023\_poster*.

Wnioskodawca przeprowadził także próbę wykonania porównań pośrednich dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa RYS względem NUS oraz względem OA w populacji chorych przedobjawowych, jednak biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie badania dla wymienionych interwencji w tej populacji chorych są badaniami jednoramiennymi, nie było możliwości zbudowania sieci powiązań, a więc tym samym wykonania NMA. Także analiza MAIC nie była wykonalna ze względu na ograniczoną dostępność wyników – wyniki śródk okresowe przedstawiono dla jedynie wybranych punktów końcowych. Kolejnym powodem była mała liczba chorych ocenianych w badaniach.

W celu zabezpieczenia porównania RYS z komparatorami w populacji chorych z przedobjawowym SMA zdecydowano więc o przeprowadzeniu zestawienia wyników dla RYS, OA, oraz NUS. Uwzględniając liczne różnice w okresach obserwacji, różnice w metodyce badań, a także w definicjach punktów końcowych czy w danych demograficznych populacji należy podkreślić, że zestawienie to ma charakter pogładowy.

---

W ramach analizy przeprowadzono zestawienie wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa RYS w porównaniu z NUS i OA w populacji chorych z przedobjawowym SMA na podstawie 3 jednoramiennych badań:

- badania *RAINBOWFISH* dla RYS, którego wyniki przedstawiono w oparciu o publikację *Finkel 2024\_poster* i *Finkel 2022\_poster*;
- badania *NURTURE* dla NUS, którego wyniki przedstawiono w oparciu o publikację *de Vivo 2019*;
- badania *SPR1NT* dla OA, którego wyniki przedstawiono w oparciu o publikacje *Strauss 2022* i *Strauss 2022\_b*.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego analizowanej interwencji oraz komparatorów poszukiwano badań RWE. W przeglądzie dla rysdyplamu zidentyfikowano 5 badań RWE, w tym 3 oceniające wyłącznie bezpieczeństwo RYS (populacja pediatryczna i populacja dorosłych chorych na SMA), 1 badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność RYS (populacja dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3) oraz 1 badanie uzupełniające (populacja chorych dorosłych).

Poszukiwano więc badań RWE dla NUS i OA, w których oceniono bezpieczeństwo i skuteczność praktyczną. Aby możliwe było zestawienie danych RWE dla RYS z danymi dla komparatorów, poszukiwano badań o kryteriach zbieżnych z badaniami dla RWE, tj. w przypadku bezpieczeństwa obejmujących zarówno populację chorych pediatrycznych, jak i dorosłych, a w przypadku skuteczności obejmujących dorosłych chorych na SMA typu 2 i 3.

Włączano zatem badania RWE dla NUS i OA, dotyczące oceny bezpieczeństwa, w której populację badaną stanowiły dzieci i dorośli chorzy na SMA, oraz badania dotyczące skuteczności, w których analizowaną populację stanowili chorzy dorośli. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie RWE dotyczące oceny bezpieczeństwa OA oraz 17 badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność NUS. Największa liczba badań RWE dla NUS wynika z faktu, iż został on jako pierwszy dopuszczony do obrotu. W celu kompleksowego przeanalizowania skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego rysdyplamu w szerokiej populacji chorych i zestawienia tych danych z badaniami RWE dla komparatorów włączono łącznie 23 badania rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawione w publikacjach:

- *Cornell 2024, Hahn 2022, Kessler 2024, Kwon 2022, Sitas 2024* – badania dla RYS,
- *Bjelica 2023, Brakemeier 2021, De Wel 2021, Ergenekon 2022, Gunther 2024, Kotulska 2022, Łusakowska 2023, Maggi 2020, Modrzejewska 2021, Pane 2023,*

*Pechman 2023, Pechman 2023a, Scheijmans 2022, Szabo 2020, Tschertter 2022, Vázquez-Costa 2022, Walter 2019* – badania dla NUS;

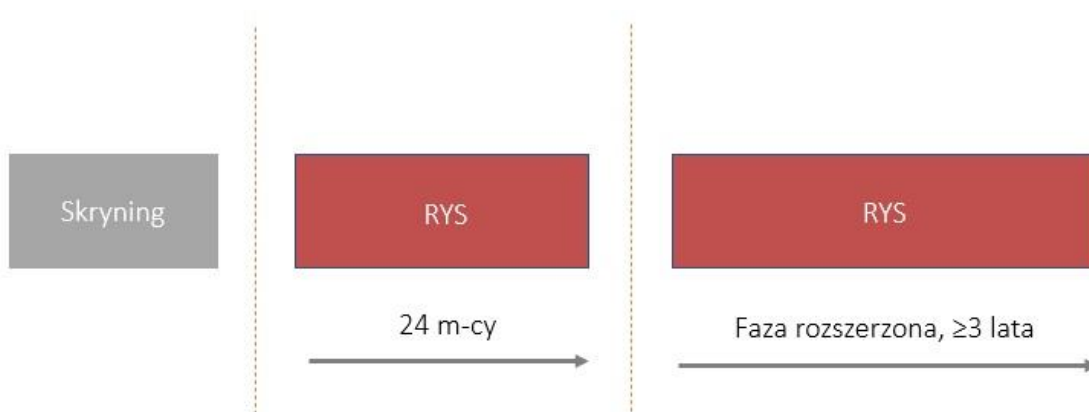
- *Servais 2024* – badanie dla OA.

### 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 po 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. Dostępne są wyniki dla co najmniej 12 miesięcy obserwacji (12,2; 22,8 mies.)<sup>20</sup> badania *RAINBOWFISH*.

Schemat badania *RAINBOWFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 4.**  
**Schemat badania *RAINBOWFISH***



Badanie *NURTURE* jest jednoramiennym badaniem mającym na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności nusinersenu podawanego dooponowo u niemowląt z 2 lub 3 kopiami genu *SMN2*, przed wystąpieniem klinicznych objawów SMA. W ramach badania przeprowadzono 2 analizy śródkresowe: po około 3 i po dodatkowych 2 latach obserwacji.

<sup>20</sup> w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki dostępne są dla maksymalnie 12. miesiąca obserwacji

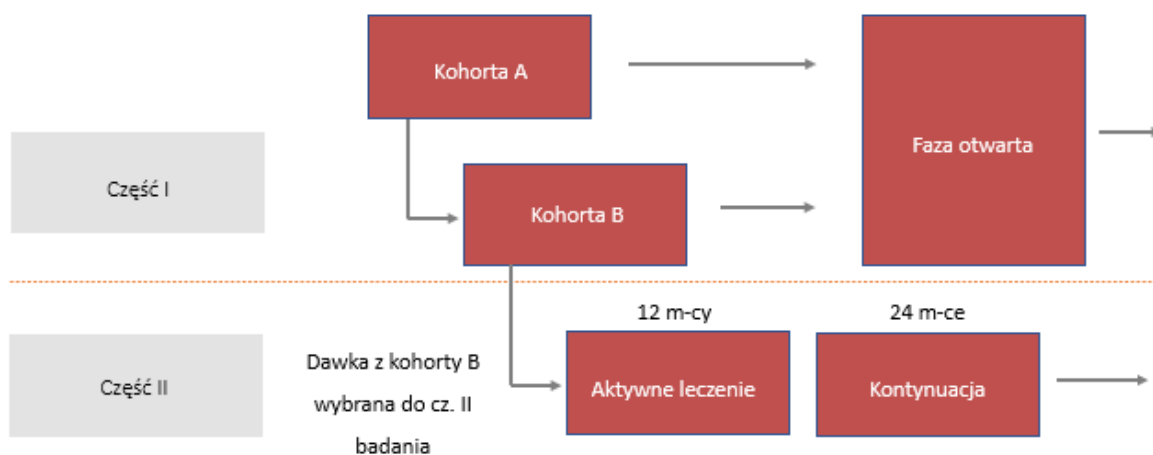
Badanie *SPR1NT* jest badaniem jednoramiennym, w którym uczestniczyli chorzy z genetycznie rozpoznany SMA w wieku  $\leq 42$  dni w momencie rozpoczęcia leczenia i z masą ciała większą niż 2 kg podczas badania przesiewowego. W badaniu przeprowadzono osobną analizę danych dla chorych z 2 kopiami genu *SMN2* i chorych z 3 kopiami genu *SMN2*. Badanie *SPR1NT* jest badaniem zakończonym, którego mediana okresu obserwacji wyniosła 60 dni.

### 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 w fazie rozszerzonej badania. Dostępne są wyniki dla 48 miesięcy obserwacji.

Schemat badania *FIREFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 5.**  
**Schemat badania *FIREFISH***



Badanie *ENDEAR* jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepieniem z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowym, w którym chorzy leczeni byli nusinersenem lub przyjmowali

leczenie pozorowane. Chorzy stratyfikowani byli do grup względem czasu trwania choroby, określonej jako różnica wieku na wizycie skryningowej i wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów. Do badania włączano chorych w wieku  $\leq 7$  miesięcy, u których objawy pojawiły się w wieku niemowlęcym ( $\leq 6$  miesiąca życia). W trakcie badania *ENDEAR* dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego.

### **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>21</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 przeprowadzano 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. Dostępne są wyniki dla 48 miesięcy obserwacji badania *SUNFISH*.

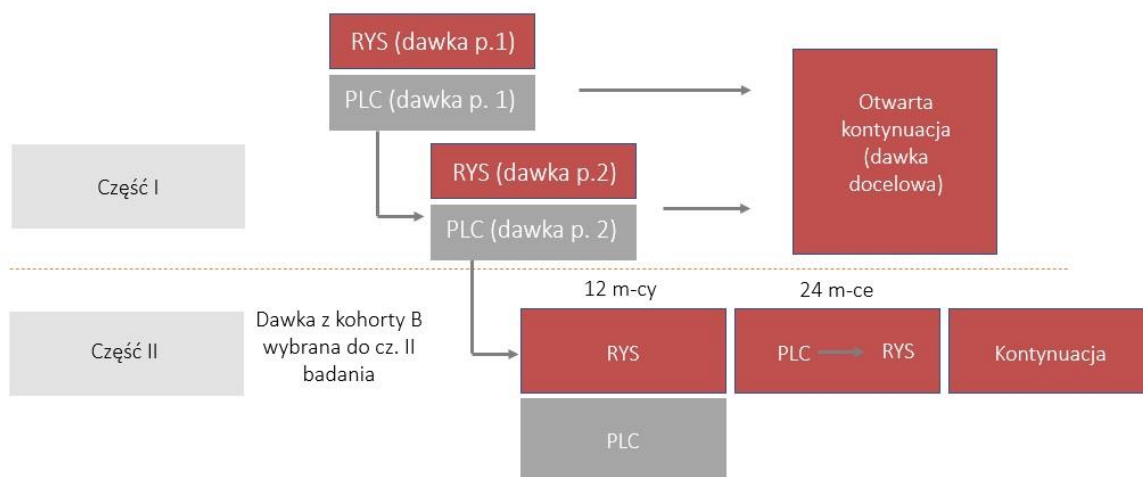
Schemat badania *SUNFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.

---

<sup>21</sup> chorzy mogli stosować leczenie wspomagające



**Rysunek 6.**  
**Schemat badania *SUNFISH***



Badanie *CHERISH*, stanowiące badanie fazy 3, randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, przeprowadzone było w populacji chorych w wieku do 9 lat, z SMA, u których objawy pojawiły się >6 miesięcy życia, i u których wynik osiągnięty w skali HFMSE zawierał się w zakresie 10-54 lat. W ramach badania *CHERISH* chorych przydzielano w stosunku 2:1 do grupy leczonej nusinersenem lub do grupy kontrolnej, w której chorzy przyjmowali leczenie pozorowane. Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego. Do badania nie włączano chorych, u których występowała niewydolność oddechowa, definiowana jako konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez >6h/dobę czy też wymagających wsparcia w odżywianiu (czyli chorych, którzy większość pokarmów przyjmowali przez zgłębnik).

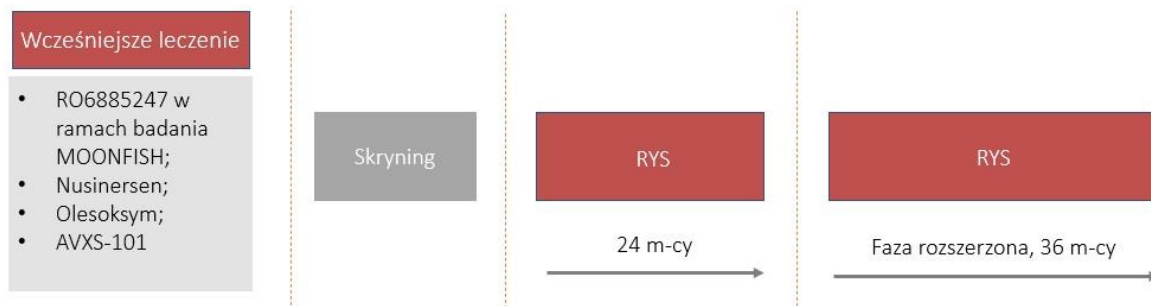
### **SMA TYPU 1-3: CHORZY WCZEŚNIEJ LECZENI**

Badanie *JEWELFISH* stanowiło badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, 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. Dostępne są wyniki dla 26,8 miesięcy obserwacji badania *JEWELFISH*.

Schemat badania *JEWELFISH* przedstawiono na rysunku poniżej.



## Rysunek 7. Schemat badania *JEWELFISH*



W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 18.6.

Spośród 23 badań RWE włączonych do analizy większość była badaniami prospektywnymi lub prospektywno-retrospektywnymi. Populacje analizowano w ramach badań należy określić jako niejednorodne – w badaniach dot. bezpieczeństwa dla RYS, badaniu dla OA, jak i w większości badań dla NUS uczestniczyli chorzy na SMA typu 1 i SMA typu 2, natomiast w części badań dla NUS dodatkowo uczestniczyli chorzy na SMA typu 3, w badaniu *De Wel 2021* uczestniczyli także chorzy na SMA typu 4, a w badaniu *Kotulska 2022* brali udział także chorzy przedobjawowi. W badaniach uczestniczyło od 16 do 389 chorych, a okres obserwacji wynosił od 5 miesięcy do 4 lat. W badaniach dotyczących oceny skuteczności analizowane populacje określić należy jako zbliżone, ponieważ w większości uczestniczyli tam chorzy dorośli na SMA typu 2 i 3. Skrócone charakterystyki badań RWE dla RYS i NUS umieszczono w rozdziale 18.7.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
<b>SMA w postaci przedobjawowej</b>							
<b>RAINBOWFISH</b>	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, 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) Klasyfikacja AOTMiT: IID	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-letni okres leczenia;</li> <li>• możliwość wzięcia udziału w otwartej fazie rozszerzonej 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 potwierdzonym rozpoznaniem autosomalnego recesywnego SMA 5q, u których nie odnotowano przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA	Chorzy leczeni RYS ogółem: N=26	Rysdyplam podawany doustnie raz dziennie	Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego m.in. 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
<b>NURTURE</b>	Badanie jednoramienne, trwające, międzynarodowe, otwarte, fazy II, obejmujące wyniki dla 2 analiz śródk okresowych	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno); Klasyfikacja AOTMiT: IID	Obejmuje 5-letni okres leczenia i ocenę po leczeniu. Pierwsza analiza śródk okresowa: data odcięcia: 29 marca 2019 roku Mediana okresu obserwacji (zakres): 33,9 (25,3; 45,1) miesięcy Druga analiza śródk okresowa: data odcięcia: 15 lutego 2021 r. tj.	Niemowlęta w wieku ≤6 tygodni z potwierdzoną genetycznie 5q SMA	Chorzy leczeni NUS ogółem: 25 Chorzy z 2 kopiami genu SMN2: 15 Chorzy z 3 kopiami genu SMN2: 10	NUS w dawce 12 mg podawany w postaci zastrzyków dooportunowych poprzez nakłucie lędźwiowe. Schemat leczenia NUS składa się z czterech dawek nasycających (podawanych w dniach 1., 15., 29. i 64.), a następnie dawki podtrzymującej co 119 dni przez pięć lat.	b/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
			odzwierciedlając ostatnią wizytę najbardziej zbliżoną do tej daty Mediana okresu obserwacji (zakres): 4,9 (3,9; 5,7) roku;				
<b>SPR1NT</b>	Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III;	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno); Klasyfikacja AOTMiT: IID	Mediana okresu obserwacji: 60 dni (zakres: 49; 100), pierwszego chorego włączono 2 kwietnia 2018 r., ostatni chory ukończył badanie 4 grudnia 2020 r	Chorzy w wieku ≤6 tyg. (≤42 dni) z genetycznie rozpoznaną przedobjawową postacią SMA	Kohorta A: 14; Kohorta B: 15	Onasemnogen abeparwonek w dawce 1,1x10 <sup>14</sup> vg/kg w jednorazowym wlewie dożylnym	Wszyscy chorzy otrzymywali prednizolon (początkowo 1 mg/kg/dzień, zwiększony do 2 mg/kg/dzień zgodnie z protokołem zmienionym w maju 2019 r.) 24 godziny przed infuzją i 48 godzin po infuzji, następnie w dawce 1 mg/kg/dobę przez co najmniej 30 dni. Następnie dawka prednizolonu była zmniejszana w oparciu o standardowy algorytm, aby wartości transferazy gamma-glutamylowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej były <2xGGN.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
<b>SMA typu 1</b>							
<b>FIREFISH</b>	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte, faza 2/3	Skala NICE: 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno) 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), faza rozszerzona badania: 48. miesięcy obserwacji	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 Chorzy leczeni RYS w części 2 N=41 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 m.in. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe i wszelkie interwencje niefarmakologiczne (m.in. fizjoterapia, terapia fizykalna, rehabilitacja) stosowane przez chorego w okresie 30 dni od badania przesiewowego do wizyty kontrolnej*
<b>ENDEAR / SHINE-ENDEAR</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, faza 3	Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etap skryningowy: 21 dni;</li> <li>• mediana (zakres) okresu obserwacji w grupie NUS: 280 (6; 442) dni;</li> <li>• mediana (zakres) okresu obserwacji w grupie</li> </ul>	Chorzy z 5q SMA typu 1 wieku w wieku ≤7 miesięcy, u których objawy pojawiły się w wieku niemowlęcym	Chorzy leczeni NUS N=80 Chorzy stosujący leczenie pozorowane N=41	Nusinersen podawany dooponowo (dawkowanie stanowiące ekwiwalent dawki 12 mg dla dziecka w wieku co najmniej 2 lat)	Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego (w tym leków dostępnych bez recepty, leków ziołowych i suplementów w postaci witamin)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
			<p>kontrolnej: 187 (20; 423) dni;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>faza rozszerzona badania: 48. Miesiące obserwacji</li> </ul>			<p>Leczenie pozorowane, obejmujące delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, które zabezpieczono opatrunkiem w celu pozorowania wykonania punkcji lędźwiowej</p>	
<b>SMA typu 2/3</b>							
<b>SUNFISH</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, faza 2/3</p>	<p>Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p>	<p>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 badana</p>	<p>Chorzy z 5q SMA typu 2 lub 3 w wieku od 2 do 25 lat</p>	<p>Chorzy leczeni RYS w części 1 ogółem N=51 Chorzy leczeni RYS w części 2 N=120 Chorzy stosujący PLC (BSC) w części 2 N=60</p>	<p>Rysdyplam podawany doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny)</p> <p>Placebo podawane doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny). Placebo nie zawierało substancji aktywnej</p>	<p>Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego. Chorzy przydzieleni do grupy stosującej placebo otrzymywali leki takie jak: budezonid, tropicamid, cyklopentolan, salbutamol, amoksyycylinę, paracetamol, ibuprofen i chlorek sodu. Chorzy stosowali podobne leczenie wspomagające zarówno w grupie RYS, jak i PLC</p>
<b>CHERISH</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z</p>	<p>Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>etap skryningowy: 4 tyg.;</li> <li>etap podwójnie zaślepiony</li> </ul>	<p>Chorzy z 5q SMA typu 2 lub 3 w wieku do 9 lat, u których objawy</p>	<p>Chorzy leczeni NUS N=84</p>	<p>Nusinersen podawany dooponowo w dawce 12 mg</p>	<p>Dozwolone było stosowanie leczenia mającego na celu łagodzenie zdarzeń</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
	dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, faza 3		badania: 15 mies. (w tym 9 mies. leczenia i 6 mies. obserwacji)	pojawiły się >6 miesiąca życia	Chorzy stosujący leczenie pozorowane N=42	Leczenie pozorowane obejmujące delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, które zabezpieczono opatrunkiem w celu pozorowania wykonania punkcji lędźwiowej	niepożądanych lub terapii wspomagających zgodnie z wytycznymi
<b>SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni</b>							
<i>JEWELFISH</i>	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, faza 2	Skala NICE: 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno) Klasyfikacja AOTMiT: IID	ekspozycja na RYS wyniosła 24 miesiące, po której nastąpiła rozszerzona faza badania trwająca 36 miesięcy	Chorzy z 5q SMA, leczeni uprzednio RO6885247, nusinersenem, olesoksymem lub AVXS-101	Chorzy leczeni RYS ogółem: N=174**	Rysdyplam podawany doustnie raz dziennie	b/d

\*szczegółowy opis leczenia wspomagającego zamieszczono w Rozdziale 18.6.1

\*\* jeden chory wycofał się z uczestnictwa w badaniu na początku jego trwania. RYS przyjmowało 173 chorych

---

### 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 18.6. 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 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA w postaci przedobjawowej**

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>					
VFS (ang. <i>ventilation-free survival</i> ) – przeżycie bez trwałej wentylacji		RAINBOWFISH	Przeżycie bez trwałej wentylacji 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 tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat walidacji skali w populacji chorych z przedobjawowym SMA. Należy jednak podkreślić, że VFS jest jednym z najczęściej ocenianych punktów końcowych w analizie efektów zdrowotnych terapii SMA. Należy więc wnioskować, że VFS jest więc punktem istotnym klinicznie.
BSID-III	Siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek.	RAINBOWFISH	Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RAINBOWFISH.  Zgodnie z punktem 22 z podskali BSID-III oceniającej motorykę dużą punkt końcowy definiowano jako siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	W odróżnieniu od innych skal, wyniki w skali BSID-III wykazują wyraźną zależność rozwoju poznawczego od liczby kopii SMN2 [Kolbel 2024].  W przeszłości chorzy nie osiągnęli zdolności do samodzielnego siedzenia (bez pomocy opiekunów), często umierając przed ukończeniem 2. Roku życia. Obecnie, chorzy do 9. Miesiąca życia osiągają zdolność do siedzenia bez podparcia, choć później często tracą tę zdolność i nigdy nie są w stanie samodzielnie stać ani chodzić. [Keinath 2021].  Biorąc pod uwagę powyższe, w kontekście SMA, która jest charakteryzowana osłabieniem mięśni, ocena umiejętności siedzenia może być istotna,
	Siedzenie bez podparcia przez $\geq 30$ sek.				



Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					ponieważ osłabienie mięśniowe może wpływać na funkcję motoryczną dziecka.
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>niepewnie – 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].  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)].  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> <li>podpiera się na wyprostowanych ramionach (w 4 mies.) – 2 pkt.;</li> </ul>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna				
	Stanie		<ul style="list-style-type: none"> <li>czworakuje z podparem na brzuchu (pełzanie) (w 8 mies.) – 3 pkt.;</li> <li>czworakuje na dłoniach i kolanach (w 10 mies.) – 4 pkt.</li> </ul> [Gierlak-Wójcicka 2018].						
			Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <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>						
			Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> <li>buja się/podbija na nogach – 1 pkt.;</li> <li>chodzi z podparem – 2 pkt.;</li> <li>chodzi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul>						
	Chodzenie		Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> <li>buja się/podbija na nogach – 1 pkt.;</li> <li>chodzi z podparem – 2 pkt.;</li> <li>chodzi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018].</li> </ul>						
			CHOP-INTEND			RAINBOWFISH	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	Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia	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 [Krossschell 2019]. 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]. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż ocena w skali

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		boczne [Gierlak-Wójcicka 2018, Glanzman 2010]. W badaniu oceniano osiągnięcie wyniku $\geq 60$ pkt, $\leq 64$ pkt., równego 63 pkt. oraz 58 pkt.		CHOP-INTEND w populacji chorych z przedobjawowym SMA jest punktem końcowym istotnym klinicznie.
Przełykanie	RAINBOWFISH	Przełykanie definiowano jako zachowanie zdolności przełykania, w tym przełykania pokarmów stałych.	Im wyższy odsetek chorych posiadających daną zdolność, tym wyższa skuteczność leczenia	U chorych z SMA pomimo podejmowania nieinwazyjnych prób wentylacji, głębokie osłabienie mięśni oddechowych w połączeniu z deficytami połykania, które hamują kontrolowanie wydzieliny, może skutkować koniecznością umieszczenia tracheostomii w celu umożliwienia wentylacji i oczyszczenia płuc [McGrattan 2021].  Deficyty połykania były do tej pory najpoważniejszym i najbardziej obciążającym funkcjonalnie zaburzeniem wśród chorych na SMA [McGrattan 2021].
Karmienie	RAINBOWFISH	W badaniu oceniano zdolność do karmienia doustnego.		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	RAINBOWFISH	Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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. <b>Związek z badanym lekiem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.  Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

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;               <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 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);               <ul style="list-style-type: none"> <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> </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</li> </ul>	<p>bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		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**

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 tym wyższa skuteczność leczenia.	W grupie niemowląt chorych na SMA typu 1 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].
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 tym wyższa skuteczność leczenia.	W badaniu <i>Finkel 2014</i> obejmującym niemowlęta z naturalnym przebiegiem SMA typu 1 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].

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
BSID-III (siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek.)		<i>FIREFISH</i>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>FIREFISH</i><sup>22</sup>.</p> <p>Zgodnie z punktem 22 z podskali BSID-III oceniającej motorykę dużą punkt końcowy definiowano jako siedzenie bez podparcia przez <math>\geq 5</math> sek i <math>\geq 30</math> sek. W ośrodkach nagrywano film wideo, który następnie przesyłano do niezależnej oceny przez 2 badaczy.</p>	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	Dzieci chore na SMA typu 1 nigdy nie są w stanie samodzielnie siedzieć [Munsat 1992].
HINE-2	Osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju	<i>FIREFISH</i>	<p>Niemowlęta klasyfikowano jako odpowiadające na leczenie, jeżeli w odniesieniu do większej liczby kamieni milowych rozwoju motorycznego odnotowano poprawę niż pogorszenie.</p> <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>	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	<p>W badaniu <i>De Sanctis 2016</i> obejmującym ocenę „niesiedzących” dzieci z naturalnym przebiegiem SMA typu 1 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 kopani u chorych odnotowano maksymalnie 1 pkt. [De Sanctis 2016]. Minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID, ang. <i>minimal clinical important difference</i>) w grupie chorych na SMA typu 1 określono na poziomie 0,4-0,7 pkt. [Stull 2019].</p>
	Możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach		<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> </ul>	Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.	

<sup>22</sup> Odsetek chorych potrafiących siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund w skali BSID-III stanowił w badaniu *FIREFISH* pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast odsetek chorych potrafiących siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund w skali BSID-III stanowił w badaniu *FIREFISH* drugorzędowy punkt końcowy.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Kontrola głowy		<ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyka dłońmi nóg – 3 pkt.;</li> <li>• dotyka dłońmi stóp – 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>• niemożność utrzymania głowy prosto – 0 pkt.; <ul style="list-style-type: none"> <li>• niepewnie – 1 pkt.;</li> </ul> </li> <li>• utrzymywanie głowy pionowo przez cały czas – 2 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul>		
	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.; <ul style="list-style-type: none"> <li>• siedzi stabilnie – 3 pkt.;</li> </ul> </li> <li>• obraca się w siadzie – 4 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul>		
	Obroty		<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> </ul>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Chodzenie		<ul style="list-style-type: none"> <li>stoi samodzielnie – 3 pkt. [Gierlak-Wójcicka 2018, De Sanctis 2016].</li> </ul> <p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>buja się/podbija na nogach – 1 pkt.;               <ul style="list-style-type: none"> <li>chodzi z podporem – 2 pkt.;</li> </ul> </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 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>	Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia	<p>CHOP-INTEND jest skalą zwalidowaną w grupie chorych na SMA typu 1. 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 oceniaczami (ang. <i>inter-rater reliability</i>) 0,98 [Glanzman 2010].</p> <p>W badaniu <i>Finkel 2014</i> obejmującym niemowlęta z naturalnym przebiegiem SMA typu 1 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 SMA typu 1 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</p>



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				obserwowany u chorych nieleczonych [Mercuri 2020]. MCID w grupie chorych na SMA typu 1 określono na poziomie 3,4-4,0 pkt. [Stull 2019].
Przełykanie	<i>FIREFISH</i>	Przełykanie definiowano jako zachowanie zdolności przełykania.	Im wyższy odsetek, tym wyższa skuteczność leczenia	W badaniu <i>Finkel 2014</i> obejmującym niemowlęta z naturalnym przebiegiem SMA typu 1 mediana wieku do momentu konieczności zastosowania wsparcia żywieniowego (sondy nosowo-żołądkowej lub gastrostomii) wyniosła 8 mies. (IQR: 6; 13) [Finkel 2014].
Karmienie	<i>FIREFISH</i>	W badaniu oceniano zdolność do karmienia doustnie oraz karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia.		
Hospitalizacje	<i>FIREFISH</i>	W badaniu oceniano liczbę nocy spędzonych w szpitalu oraz liczbę hospitalizacji/pacjentorok.	Im niższa liczba, tym wyższa skuteczność leczenia	W populacji dzieci z naturalnym przebiegiem SMA typu 1 częstość hospitalizacji wynosi 4,2-7,6/rok [Chatwin 2011, Tan2019]
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	<i>FIREFISH</i>	Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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. <b>Związek z badanym lekiem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

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;               <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 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);               <ul style="list-style-type: none"> <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> </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</li> </ul>		

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

**Tabela 7.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA typu 2 i 3**

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>					
MFM32	Zmiana względem wartości początkowej	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.	<p>Skala została zwalidowana w grupie chorych na choroby nerwowo-mięśniowe, w tym SMA.</p> <p>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 oceniającymi (ang. <i>inter-rater reliability</i>) był wysoki (0,96-0,99) w odniesieniu do łącznej sumy wyników.</p> <p>Spójność wewnętrzna skali jest wysoka (współczynnik alfa Cronbach'a wynosi 0,99) [Berard 2005].</p> <p>Minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID, ang. <i>minimal clinical important</i></p>
	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>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					<i>difference</i> ) w grupie chorych z wrodzona dystrofią mięśniową określono na poziomie 2,5 pkt. [Le Goff 2020].
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> <p>Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania to 40 pkt. [Włodarczyk 2019].</p>	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	<p>Skala RULM została zwalidowana w grupie chorych na choroby SMA [Mazzone 2016].</p> <p>Współczynnik ICC dla poziomu wiarygodności oceny przez jednego badacza (ang. <i>intra-rater reliability</i>) wyniósł 0,95 [Glanzman 2018].</p>
HFMSE		SUNFISH	<p>Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej.</p> <p>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>	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	<p>Skala HFMSE została zwalidowana w populacji chorych na SMA typu 2 i 3 [Ganzman 2011].</p> <p>Poprawa wyniku w skali HFMSE o &gt;2 pkt. jest mało prawdopodobna u nieleczonych chorych na SMA typu 2 lub SMA typu 3 [Mercuri 2016].</p> <p>Chorzy na SMA oraz ich opiekunowie za klinicznie istotną uznają zmianę o 1 pkt. [McGraw 2017].</p> <p>75% opiekunów osób chorych na SMA wyraziłoby zgodę na udział w badaniu klinicznym, jeżeli leczenie umożliwiłoby choremu wykonanie jednego</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				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>
CGI-C	SUNFISH	<p>Zmiana wyniku w skali CGI-C względem wartości początkowej.</p> <p>Skala CGI-C służy do oceny zmian w ogólnym stanie zdrowia chorego (w zależności od choroby) w porównaniu z wartością początkową w ocenie badacza. Nasilenie objawów oceniane jest bezpośrednio przez lekarza w 7-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 0 oznacza bardzo duże pogorszenie [Staunton 2021].</p>	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono informacji na temat walidacji skali w populacji SMA.</p> <p>Można wnioskować, iż ocena chorych za pomocą skali CGI-C jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku.</p>
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	SUNFISH	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania</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><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;</li> <li>definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</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 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);</li> <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>	<p>małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC<sup>23</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>23</sup> bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<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 8.**  
**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 2023] 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;</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 9**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w ramach porównania RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych**

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>RAINBOWFISH</i>	Badanie <i>NURTURE</i>	Badanie <i>SPR1NT</i>
<b>Skuteczność</b>			
VFS (ang. <i>ventilation-free survival</i> ) – przeżycie bez trwałej wentylacji	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).	Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji. Stanowiło w badaniu eksploracyjny punkt końcowy. Mediana czasu do zgonu lub interwencji oddechowej (wentylacja inwazyjna lub nieinwazyjna przez $\geq 6$ h/dobę nieprzerwanie przez $\geq 7$ dni lub tracheostomia) nie mogła zostać oszacowana, ponieważ zdarzeń było zbyt mało.	Przeżycie wolne od zdarzeń oceniane w 14. Miesiącu życia stanowiło eksploracyjny punkt końcowy i definiowano je jako uniknięcie zgonu lub wymogu stałej wentylacji (tracheostomia lub $\geq 16$ godzin codziennego wspomaganie oddychania przez $\geq 14$ kolejnych dni przy braku ostrej odwracalnej choroby, z wyłączeniem wentylacji okołoperacyjnej).
	<p><b>Kierunek zmian:</b> Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> Nie odnaleziono informacji na temat walidacji skali w populacji chorych z przedobjawowym SMA. Należy jednak podkreślić, że VFS jest jednym z najczęściej ocenianych punktów końcowych w analizie efektów zdrowotnych terapii SMA. Należy więc wnioskować, że VFS jest więc punktem istotnym klinicznie.</p>		
BSID-III	Odsetek chorych siedzących bez podparcia w 12. Miesiącu leczenia przez $\geq 5$ sekund stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badaniu <i>RAINBOWFISH</i> . Zgodnie z punktem 22 z podskali BSID-III oceniającej motorykę dużą punkt końcowy definiowano jako siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek.	b/d	W badaniu <i>SPR1NT</i> pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych siedzących samodzielnie przez $\geq 30$ sek. podczas każdej wizyty do 18 r.ż. zgodnie z pozycją 26 podskali BSID.
	<p><b>Kierunek zmian:</b> Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> W odróżnieniu od innych skal, wyniki w skali BSID-III wykazują wyraźną zależność rozwoju poznawczego od liczby kopii SMN2 [Kolbel 2024]. W przeszłości chorzy nie osiągnęli zdolności do samodzielnego siedzenia (bez pomocy opiekunów), często umierając przed ukończeniem 2. Roku życia. Obecnie, chorzy do 9. Miesiąca życia osiągają zdolność do siedzenia bez podparcia, choć później często tracą tę zdolność i nigdy nie są w stanie samodzielnie stać ani chodzić. [Keinath 2021]. Biorąc pod uwagę powyższe, w kontekście SMA, która jest</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>RAINBOWFISH</i>	Badanie <i>NURTURE</i>	Badanie <i>SPR1NT</i>
	charakteryzowana osłabieniem mięśni, ocena umiejętności siedzenia może być istotna, ponieważ osłabienie mięśniowe może wpływać na funkcję motoryczną dziecka.		
Osiągnięcie kamieni milowych	<p>W badaniu <i>RAINBOWFISH</i> osiągnięcie kamieni milowych oceniano za pomocą skali HINE-2 w następujących domenach: kontrola głowy, siedzenie, obroty, raczkowanie, stanie i chodzenie.</p> <p>Ponadto, w niektórych przypadkach komentowano, czy osiągnięcie danego kamienia milowego nastąpiło zgodnie z oknem rozwojowym WHO (siedzenie samodzielne, stanie z podparciem / z pomocą, raczkowanie na rękach i kolanach, stanie bez podparcia / stanie samodzielne, chodzenie bez podparcia / chodzenie samodzielne).</p>	<p>W badaniu <i>NURTURE</i> osiągnięcie kamieni milowych oceniano za pomocą skali HINE-2 oraz za pomocą oceny określonej przez WHO (siedzenie samodzielne, stanie z podparciem / z pomocą, raczkowanie na rękach i kolanach, stanie bez podparcia / stanie samodzielne, chodzenie bez podparcia / chodzenie samodzielne).</p>	<p>W badaniu <i>SPR1NT</i> osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego i zmiany w stosunku do wartości wyjściowej oceniano na podstawie kryteriów motoryki dużej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-MGRS oraz wyników w podtestach motoryki dużej i małej BSID. Stanowiły one eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Filmy wideo demonstrujące kamienie milowe rozwoju spełniające kryteria WHO i BSID (w ramach oceny klinicznej podczas wizyt studyjnych lub przesłane przez rodziców/opiekunów prawnych w dowolnym momencie badania) zostały przejrane przez niezależnego, centralnego recenzenta w celu bezstronnej oceny i potwierdzenia osiągnięcia kamieni milowych rozwoju.</p>
	<p><b>Kierunek zmian:</b> Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> Ocena w skali HINE-2 uwzględnia różne etapy prowadzące do osiągnięcia kamieni milowych rozwoju, dlatego też jest skalą precyzyjną [Gierlak-Wójcicka 2018]. 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 [RAINBOWFISH (Finkel 2021_prez)]. W ocenie kamieni milowych przez WHO dla zdrowych dzieci szacowane 1. i 99. Percentyla podawane w miesiącach życia wynoszą: 3,8, 9,2 (siedzenie bez podparcia), 4,8, 11,4 (stanie z pomocą), 5,2, 13,5 (raczkowanie na rękach i kolanach), 5,9, 13,7 (chodzenie z pomocą), 6,9, 16,9 (samodzielne stanie) i 8,2, 17,6 (samodzielne chodzenie). Szerokość 95% CI waha się między kamieniami milowymi od 0,2 do 0,4 miesiąca dla 1. Percentyla i od 0,5 do 1,0 miesiąca dla 99. Percentyla [WHO 2006].</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż ocena w skalach oceniających osiągnięcie kamieni milowych w populacji chorych z przedobjawowym SMA jest punktem końcowym istotnym klinicznie.</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>RAINBOWFISH</i>	Badanie <i>NURTURE</i>	Badanie <i>SPR1NT</i>
CHOP-INTEND	<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 boczne [Gierlak-Wójcicka 2018, Glanzman 2010].</p>		b/d
	<p>W badaniu oceniano osiągnięcie wyniku <math>\geq 60</math> pkt., <math>\leq 64</math> pkt., równego 63 pkt. oraz 58 pkt.</p>	<p>W badaniu oceniano zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w skali CHOP-INTEND.</p> <p>Badanie kwestionariuszem CHOP INTEND było przeprowadzane podczas każdej wizyty do 778 dnia lub do momentu, gdy chorych osiągnął maksymalny wynik 64, po czym nie był już oceniany.</p>	
	<p><b>Kierunek zmian:</b> Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> 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]. 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]. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż ocena w skali CHOP-INTEND w populacji chorych z przedobjawowym SMA jest punktem końcowym istotnym klinicznie.</p>		
Przełykanie	<p>Przełykanie definiowano jako zachowanie zdolności przełykania, w tym przełykania pokarmów stałych.</p>	<p>Zdolność do ssania i przełykania oceniano w badaniu za pomocą części 1 skali HINE (HINE-1) związanej z oceną neurologiczną, gdzie wynik 1 oznaczał słabe ssanie i/ lub połykanie, a wynik 3 oznaczał dobre ssanie i/ lub połykanie.</p>	b/d
	<p><b>Kierunek zmian:</b> Im wyższy odsetek, tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> U chorych z SMA pomimo podejmowania nieinwazyjnych prób wentylacji, głębokie osłabienie mięśni oddechowych w połączeniu z deficytami połykania, które hamują kontrolowanie wydzieliny, może skutkować koniecznością umieszczenia tracheostomii w celu umożliwienia wentylacji i oczyszczenia płuc [Mcgrattan 2021]. Deficyty połykania były do tej pory najpoważniejszym i najbardziej obciążającym</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>RAINBOWFISH</i>	Badanie <i>NURTURE</i>	Badanie <i>SPR1NT</i>
	funkcjonalnie zaburzeniem wśród chorych na SMA. Chociaż chorzy z SMA typu 0 rodzą się z głębokimi deficytami ssania i połykania, które uzasadniają alternatywne odżywianie, ich potrzeba wentylacji mechanicznej po urodzeniu wyklucza ich fizjologię ustno-gardłową jako główne źródło ich niezdolności do jedzenia [Mcgrattan 2021].		
Karmienie doustne	W badaniu <i>RAINBOWFISH</i> oceniano zdolność do karmienia doustnego z brakiem konieczności stosowania zgłębnika/sondy dożołądkowej.	b/d	W badaniu <i>SPR1NT</i> oceniano zdolność do karmienia doustnego z brakiem konieczności stosowania zgłębnika/sondy żołądkowej
	<p><b>Kierunek zmian:</b> Im wyższy odsetek, tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> U chorych z SMA pomimo podejmowania nieinwazyjnych prób wentylacji, głębokie osłabienie mięśni oddechowych w połączeniu z deficytami połykania, które hamują kontrolowanie wydzieliny, może skutkować koniecznością umieszczenia tracheostomii w celu umożliwienia wentylacji i oczyszczenia płuc [Mcgrattan 2021]. Deficyty połykania były do tej pory najpoważniejszym i najbardziej obciążającym funkcjonalnie zaburzeniem wśród chorych na SMA. Chociaż chorzy z SMA typu 0 rodzą się z głębokimi deficytami ssania i połykania, które uzasadniają alternatywne odżywianie, ich potrzeba wentylacji mechanicznej po urodzeniu wyklucza ich fizjologię ustno-gardłową jako główne źródło ich niezdolności do jedzenia [Mcgrattan 2021].</p>		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>			
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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;</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</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 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);</li> </ul>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>RAINBOWFISH</i>	Badanie <i>NURTURE</i>	Badanie <i>SPR1NT</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>5. – śmiertelny.</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);</li> <li>umiarkowane;</li> <li>łagodne.</li> </ul> <p><b>Kierunek zmian:</b> Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p><b>Istotność kliniczna:</b> Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [<i>CTCAE 2017</i>].</p>		

**Tabela 10.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA przedstawionych w badaniach RWE**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
RULM	<i>Sitas 2024, Maggi 2020, Pechman 2023a, Łusakowska 2023, De Wel 2021, Walter 2019, Bjelica 2023, Brakemeier 2021, Gunther 2024</i>	<p>Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej.</p> <p>Skala RULM służy do oceny funkcji motoryki małej w grupie chorych na SMA typu 2 i 3. 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> <p>Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania to 37 pkt.</p>	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	<p>Wynik istotnie kliniczny w badaniu <i>Sitas 2024</i> to wynik ze zmianą w skali o 3 pkt [Mazzone 2016].</p> <p>Wynik istotny klinicznie w badaniu <i>Pechmann 2023a, Łusakowska 2023, De Wel 2021, Gunther 2024</i> uznano jako zmianę o <math>\geq 2</math> punkty [Pechmann 2023a, Łusakowska 2023, De Wel 2021].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
HFMSSE	<p><i>Maggi 2020, Pechman 2023a, Łusakowska 2023, De Wel 2021, Walter 2019, Bjelica 2023, Brakemeier 2021, Gunther 2024</i></p>	<p>Zmiana wyniku w skali HFMSSE względem wartości początkowej.</p> <p>Skala HFMSSE zbudowana jest z 33 pozycji, 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.</li> </ul> <p>Minimalny osiągalny wynik to 0 z kolei maksymalny osiągalny wynik to 66.</p>	<p>Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Za istotną klinicznie zmianę wyniku w badaniach <i>Pechman 2023a, Łusakowska 2023, De Wel 2021, Gunther 2024</i> uznano zmianę o <math>\geq 3</math> punkty.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
RHS	<i>Sitas 2024</i>	Zrewidowana Skala Hammersmitha (RHS) to 36-elementowa kliniczna ocena sprawności fizycznej chorych z SMA typu 2 oraz chodzących lub niechodzących chorych z SMA typu 3. Minimalny osiągalny wynik to 0 z kolei maksymalny osiągalny wynik to 69. RHS obejmuje 33 pozycje, które są oceniane w skali 0, 1, 2, gdzie: 0 – oznacza najniższy poziom zdolności/funkcji; 2 – oznacza najwyższy poziom zdolności/funkcji. Pozostałe 3 z 36 pozycji są punktowane 0 lub 1, gdzie 0 – oznacza niezdolność do określonych funkcji, 1 – oznacza zdolność do określonych funkcji [Ramsey 2017].	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	W badaniu zastosowano skalę RHS zamiast HFMSE, ponieważ wykazano, że jest bardziej wrażliwa na zmiany funkcjonalne u chorych z SMA typu 3 [Sitas 2024]. Wynik istotnie kliniczny to wynik ze zmianą w skali o 3 pkt [Mazzone 2016].
6MWT/6MWD	<i>Sitas 2024, Maggi 2020, Pechman 2023a, Łusakowska 2023, De Wel 2021, Walter 2019, Gunther 2024</i>	Pomiar dystansu marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i> – 6MWD) z nawrotami na długim, prostym korytarzu (≥30 m), we własnym tempie chorego.	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	W kwestionariuszu 6MWT zmiana o 30 m jest zmianą istotną klinicznie [Sitas 2024]
JFLS	<i>Sitas 2024</i>	Kwestionariusz skupiający się na ocenie żucia, mobilności i komunikacji. Skala ta mierzy ogólne ograniczenia funkcjonalne szczęki i była stosowana w grupach chorych z szeregiem ograniczeń funkcjonalnych szczęki, ocenianych w skali od 0 do 10, gdzie: 0 – oznacza brak trudności; 10 – oznacza dużą trudność.	Im wyższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat walidacji skali w populacji SMA. Można wnioskować, iż ocena chorych za pomocą skali JFLS jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku.



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Efekty leczenia zgłaszane przez chorych	Sitas 2024	W badaniu analizowano efekty leczenia zgłaszane przez chorych, które nie były poddane ocenie za pomocą używanych w analizie skal, takie jak: wytrzymałość, funkcje opuszkowe, stabilność i kontrola głowy i tułowia, układ oddechowy, przyrost masy ciała >5%, poprawa trawienia, poprawa regularności cyklu miesięczkowego.	Im większa poprawa w efektach leczenia zgłaszanych przez chorych, tym wyższa ogólna skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej efektów zdrowotnych zgłaszanych przez chorych na SMA. Można jednak wnioskować, iż zgłaszane przez chorych objawy/efekty leczenia są kluczowe do wnioskowania o skuteczności leku.
Jakość życia	Sitas 2024	Jakość życia mierzona w kwestionariuszu INQoL składa się z 45 pytań w 10 sekcjach związanych ze zdrowiem fizycznym i aspektami psychospołecznymi. Domena zdrowia fizycznego dotyczy wpływu typowych objawów nerwowo-mięśniowych (tj. osłabienia, blokowania, bólu i zmęczenia) na jakość życia, podczas gdy aktywność, zależność, obraz ciała, relacje i emocje oceniają wpływ choroby na funkcjonowanie psychiczne i społeczne.	Im niższa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia.	Kwestionariusz INQoL jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny jakości życia specyficznej dla chorób mięśni. Kwestionariusz został opracowany na podstawie doświadczeń chorych z chorobami mięśni w celu wykrywania ograniczeń funkcjonalnych istotnych dla chorych z chorobami nerwowo-mięśniowymi. INQoL był już stosowany u chorych na SMA [Vincent 2007, Bonanno 2022]. Można wnioskować, iż ocena chorych za pomocą skali INQoL jest znacząca, jednak nie kluczowa, do

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				wnioskowania o skuteczności leku.
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><i>Sitas 2024, Hahn 2022, Kwon 2022, Cornell 2024, De Wel 2021, Ergenekon 2022, Kotulska 2022, Łusakowska 2023, Maggi 2020, Modrzejewska 2021, Pane 2023, Pechmann 2023, Pechmann 2023a, Scheijmans 2022, Szabo 2020, Tschertter 2022, Vazquez-Costa 2022, Gunther 2024, Servais 2024</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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;</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,</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 płytek krwi/ANC<sup>24</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,</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

<sup>24</sup> bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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);             <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. <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>	<p>tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

### 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 2023];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO 2024];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2024].


Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentów *EMA 2021* i *EMA 2023*.

Nie zidentyfikowano komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej opublikowanych przez URPLW MiPB.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 12 publikacji opisujących badania kliniczne, z czego żadne badanie nie zostało zakończone. Wśród zidentyfikowanych rekordów 2 dotyczą badań w toku, które aktualnie nie rekrutują uczestników, 7 badań będących w fazie rekrutacji oraz 3 rekordy dotyczą trwających badań, po zakończonej rekrutacji (badanie *JEWELFISH*, *RAINBOWFISH* oraz *RISE*). Wyniki badań *RAINBOWFISH* i *JEWELFISH* zostały częściowo opublikowane dla okresów pośrednich i włączone do niniejszej analizy.

Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 18.1.

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (  ) 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 18.14);
  - nie dokonywano obliczeń własnych dla porównań pośrednich RYS względem komparatorów (dane wejściowe oraz wyniki porównań uzyskano z materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę i doniesienia konferencyjnego *Hawkins 2023\_poster*);
  - nie dokonywano obliczeń własnych w sytuacji, kiedy publikacja zawierała obliczenia wykonane przez jej autorów;
  - w przypadku oceny przeżycia nie obliczano odsetków w przypadku, kiedy podawano ważoną liczbę zdarzeń w stosunku do sumy wag (w przypadku zmiennych dychotomicznych dokonano takich obliczeń zgodnie z danymi przedstawionymi przez twórców analizy MAIC);
  - nie ekstrahowano wyników w podgrupach jeśli nie było to uzasadnione klinicznie;
  - nie ekstrahowano danych dla naturalnego przebiegu choroby;
  - 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);
  - w ramach oceny bezpieczeństwa badania *FIREFISH* odstąpiono od przedstawienia zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów (SOC), dla których częstość występowania wynosiła mniej niż 10%, z wyjątkiem zgonów, SAE i ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, które przedstawiono niezależnie od częstości występowania;
  - odstąpiono od przedstawienia danych dotyczących bezpieczeństwa zaprezentowanych w postaci pacjentolat osobno dla badań dla RYS, ponieważ w analizie przedstawiono skumulowane dane dotyczące bezpieczeństwa skorygowanego o ekspozycję dla wszystkich 4 badań z programu badawczego RYS. Wyjątek stanowią dane dla 48. Miesiący obserwacji badania *FIREFISH* oraz dane dla 48. Miesiący obserwacji badania *SUNFISH* podane w pacjentolatach, które przedstawiono ze względu na dłuższy okres obserwacji względem analizy zbiorczej;
-

- publikacja *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)* stanowi główną publikację do badania *SUNFISH* i jest nadrzędnym źródłem wyników dla głównego okresu obserwacji (12 miesięcy);
- z publikacji *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* ekstrahowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (24 miesiące), dla grup RYS oraz grupy PLC->RYS. Jest to nadrzędna publikacja dla tego okresu obserwacji. Nie przedstawiano wyników dla porównania z naturalnym przebiegiem choroby przedstawionym dodatkowo w publikacji, ponieważ brak leczenia nie stanowi komparatora w niniejszej analizie;
- wykresy dotyczące skuteczności z badania *SUNFISH* przedstawiano wyłącznie dla najdłuższych okresów obserwacji (48 miesięcy – publikacja *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster* i 24 miesiące (po 12 mies. leczenia RYS w grupie PLC->RYS) – publikacja *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)*);
- nie odczytywano z wykresów danych z badania *SUNFISH* dla okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy, 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;
- w badaniu *SUNFISH* nie dokonywano obliczeń mających na celu oszacowanie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmującą przez 24 miesiące RYS a grupą chorych przyjmujących RYS po 12 miesiącach PLC;
- nie przedstawiano wyników z badania *SUNFISH Part 1* przedstawianych w posterach konferencyjnych do badania *SUNFISH* ponieważ w badaniu tym stosowano różne dawkowanie RYS. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych otrzymujących RYS w dawce zgodnej z ChPL;
- w ramach zestawienia wyników RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych ekstrahowano zdarzenia niepożądane, które występowały u >30% w którejkolwiek ocenianej grupie chorych, wówczas przedstawiano dane dla zbieżnych punktów końcowych dla pozostałych leków;
- w przypadku zestawienia wyników RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych nie obliczano parametrów OR/RD, w związku ze znacznymi rozbieżnościami w okresach obserwacji w badaniach dla ww. interwencji i różnicach

---

w metodyce badań, w tym stosowaniu różnych metod pomiaru czy różnych sposobów prezentacji danych;

- w ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie badań RWE nie ekstrahowano częstości występowania zdarzeń  $n$  w przeliczeniu na całkowitą liczbę zdarzeń. Analizę bezpieczeństwa zaprezentowano w oparciu o częstość występowania chorych z danym zdarzeniem ( $n$  chorych).

### 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 18.12.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, losowym przydziałem chorych do grup, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *SUNFISH*, *ENDEAR* i *CHERISH* 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 badań *ENDEAR* i *CHERISH*, w których ryzyko to było niejasne.

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 11.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *SUNFISH*, *ENDEAR* oraz *CHERISH* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SUNFISH</i>		<i>ENDEAR</i>		<i>CHERISH</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>						
Losowy przydział do grup (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 błędu	Randomizacja blokowa. Podano informację, że chorych przydzielono, w stosunku 2:1 stosując stratyfikację ze względu na czas trwania choroby, określonej jako różnica wieku na wizycie skryningowej i wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów ( $\leq 12$ tygodni i $>12$ tygodni)	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja blokowa. Podano informację, że chorych przydzielono w stosunku 2:1 do grupy badanej i grupy kontrolnej ze stratyfikacją względem wieku ( $<6$ lat vs. $\geq 6$ lat)	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (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 błędu	Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych / internetowych (IXRS). W ośrodku w Japonii wykorzystano oddzielną listę randomizacyjną	Ryzyko niejasne	Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych / internetowych (IXRS). W ośrodku w Japonii wykorzystano oddzielną listę randomizacyjną	Ryzyko niejasne



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SUNFISH</i>		<i>ENDEAR</i>		<i>CHERISH</i>	
<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 zaślepienie. 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	Badanie podwójnie zaślepienie. Leczenie pozorowane przeprowadzane w tych samych dniach badania, w których podawano lek. Zabieg pozorowany były podawane chorym przez osobę znającą przydział do grup. Natomiast rodzice dziecka oraz badacze odpowiedzialni za ocenę punktów końcowych nie znali przydziału do grup i nie byli obecni przy zabiegu	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Interwencja badana lub zabieg pozorowany były podawane chorym przez specjalnie wyznaczoną osobę, która znała przydział do grup. Rodzice dziecka oraz badacze odpowiedzialni za ocenę punktów końcowych nie znali przydziału do grup i nie byli obecni przy zabiegu. W celu zachowania zaślepienia chorzy zostali poddani sedacji na czas trwania zabiegu	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	SUNFISH		ENDEAR		CHERISH	
<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)	<p>Personelowi sponsora odpowiedzialnemu za przeprowadzenie oceny farmakokinetyki RYS ujawniono przydział do grup aby umożliwić odpowiednią identyfikację próbek do analizy. Przed ujawnieniem przydziału dane dotyczące farmakokinetyki RYS nie zostały udostępnione zespołowi badawczemu, a ocena mRNA <i>SMN2</i> i stężenia białka <i>SMN</i> pozostały zaślepienie. Podano informację, że chorzy i badacze byli zaślepieni przez cały czas trwania badania. W 2 części badania sponsor był zaślepiony do momentu, gdy ostatni chory ukończył 12-mies. okres leczenia.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Podano informację, że sponsor badania, rodzice i kluczowy personel ośrodka badawczego byli zaślepieni przez cały czas trwania badania do momentu, w którym wszyscy uczestnicy badania zakończyli okres leczenia i do momentu przeprowadzenia ocen skuteczności na końcu badania oraz zablokowania bazy danych</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Podano informację, że sponsor badania, rodzice i kluczowy personel ośrodka badawczego byli zaślepieni przez cały czas trwania badania. Niezaślepiony mógł pozostać Komitet Oceniający Bezpieczeństwo (ang. <i>Data Safety Monitoring Board</i>)</p>	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SUNFISH</i>		<i>ENDEAR</i>		<i>CHERISH</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (m.in. 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	Utrata chorych została przedstawiona w badaniu, Wyniki przedstawiono dla populacji ITT	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych została przedstawiona w badaniu, Wyniki przedstawiono dla populacji ITT	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	SUNFISH		ENDEAR		CHERISH	
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>						
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Odnotowano różnice w charakterystyce populacji w momencie rozpoczęcia badania w grupie stosującej NUS względem grupy stosującej leczenie pozorowane, m.in. w kontekście wieku pojawienia się objawów. Jednak w przypadku dzieci leczonych NUS moment pojawienia się objawów był wcześniejszy, a dzieci te miały cięższe problemy oddechowe, dlatego wydaje się, że różnice te nie wpłynęły na ostateczne wyniki	Ryzyko niejasne	Odnotowano różnice w charakterystyce populacji w momencie rozpoczęcia badania. Dzieci w grupie stosującej NUS charakteryzowały się chorobą o cięższym przebiegu niż dzieci w grupie stosującej leczenie pozorowane. Mimo, że odnotowana skuteczność NUS była statystycznie istotna w kontekście poprawy funkcji motorycznych, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków	Ryzyko niejasne

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W ramach raportu zaimplementowano porównanie pośrednie dla RYS względem NUS 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 korekcie o różnice w charakterystyce populacji – MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Jest to szczególnie istotne w przypadku SMA typu 1, dla którego dla rysdyplamu dostępne jest wyłącznie badanie jednoramienne (*FIREFISH*), co uniemożliwia wykonanie porównania RYS względem NUS przez wspólną referencję. W takiej sytuacji zgodnie z wytycznymi HTA można wykonać porównanie wyników badań z uwzględnieniem dopasowania populacji.

Dodatkowo dostarczone przez Wnioskodawcę analizy zawierały wyniki uzyskane z zestawienia danych (*naive comparison*) dla populacji chorych na SMA typu 1 oraz wyniki prostego porównania pośredniego i NMA dla populacji chorych na SMA typu 2/3.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RYS vs NUS dla 36. Miesiący obserwacji w populacji chorych z SMA typu 1 przedstawiono na podstawie posteru *Hawkins 2023\_poster*, w ramach którego przedstawiono długookresowe dane będące kontynuacją porównania otrzymanego od Wnioskodawcy. Wartości HR przedstawione w posterze *Hawkins 2023\_poster* obliczono za pomocą metody proporcjonalnego hazardu Coxa.

Należy podkreślić, że analiza MAIC w hierarchii porównań pośrednich znajduje się na wyższej pozycji niż inne metody porównań pośrednich, jak m.in. 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.

Uwzględniając powyższe, należy uznać analizę MAIC za podstawową a pozostałe analizy traktować wyłącznie jako analizy wrażliwości.

Warunkiem przeprowadzenia skorygowanego porównania pośredniego między chorymi leczonymi rysdyplamem, a komparatorami jest przypisanie wag statystycznych poszczególnym chorym leczonym rysdyplamem. Przypisanie wag statystycznych umożliwia dopasowanie populacji do grupy względem której przeprowadza się porównanie. W celu przypisania wag stosuje się model regresji logistycznej, który pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa włączenia do analizy danych z badania. Model wykorzystany w analizie

oszacowano na podstawie indywidualnych danych chorych (IPD – ang. *individual patient data*) dla rysdyplamu oraz opublikowanych danych dla chorych pochodzących z badań dla komparatorów. Określenie rozkładu oszacowanych wag jest niezbędne do dalszej analizy, w tym celu wykorzystuje się skalowanie. Wagę odpowiadającą każdemu choremu podzielono przez sumę wag całkowitych i pomnożono przez całkowitą liczbę chorych. Wyskalowane wagi zweryfikowano przy pomocy technik graficznych i ustalono na podstawie wartości kowariantów (współzmiennych). Zastosowanie skalowania wag ułatwia interpretację, wartość  $>1$  oznacza, że waga danej zmiennej jest większa po dostosowaniu niż w próbie pierwotnej, a wartość  $<1$  oznacza mniejszą wagę po dostosowaniu niż w próbie pierwotnej.

Populacje chorych zakwalifikowanych do badań dla rysdyplamu tj. *FIREFISH* i *SUNFISH* zostały dostosowane do populacji chorych biorących udział w badaniach *ENDEAR* i *CHERISH* pod względem danych demograficznych na początku badania. Analizy zostały wykonane zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE DSU 2015* dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.

Dostosowanie wykonano z użyciem modelu regresji logistycznej dla cech demograficznych dobranych oddzielnie dla SMA typu 1 i SMA typu 2/3.

W przypadku SMA typu 1 dopasowanie populacji zostało przeprowadzone względem takich cech jak:

- wiek przyjęcia pierwszej dawki leku;
- płeć;
- wiek wystąpienia pierwszych objawów;
- czas trwania choroby;
- wiek, w którym nastąpiła diagnoza;
- wynik w skali CHOP-INTEND;
- konieczność wsparcia w odżywianiu (brak zdolności przełykania / odżywianie przez zgłębnik);
- konieczność zastosowania wentylacji;
- wynik w skali HINE-2.

Z kolei w przypadku analiz przeprowadzonych dla SMA typu 2/3 dopasowano populację pod względem takich cech jak:

- płeć;

- wiek;
- czas wystąpienia objawów;
- czas trwania choroby;
- wynik w skali HFMSE;
- wynik w skali RULM;
- liczba kopii genu *SMN2* (3 kopie, 4 kopie, nieznana liczba kopii);
- odsetek chorych z ciężką skoliozą.

W przypadku SMA typu 1, dla rysdyplamu dostępne jest wyłącznie badanie jednoramienne. Implikuje to sytuację, w której brak grupy kontrolnej wyklucza możliwość zbudowania sieci powiązań i przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę kontrolną. Tym samym jedynymi możliwymi opcjami przeprowadzenia porównań pośrednich względem wybranych komparatorów jest wykorzystanie analizy MAIC (z dostosowaniem populacji) oraz zestawienia danych (*naive comparison*) (bez dostosowania populacji). Należy przy tym podkreślić, że zestawienia danych są wiarygodne wyłącznie jeśli populacje w badaniach są wystarczająco homogeniczne. W przypadku niewystarczającej homogeniczności populacji, wytyczne NICE DSU zalecają zastosowanie analizy MAIC, która umożliwi zniwelowanie różnic w charakterystykach chorych i umożliwi uzyskanie wyników w znacznie mniejszym stopniu obciążonych błędem oszacowania.

W związku z brakiem odpowiednich danych do przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego / analizy MAIC dla RYS, NUS i OA w populacji chorych na przedobjawowe SMA, wykonano proste zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ww. interwencji.

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 (m.in. 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 (m.in. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)<sup>25</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 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.

---

<sup>25</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).



**Tabela 12.**  
**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
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 (m.in. 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 (m.in. 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. Chorzy przedobjawowi z rozpoznaniem SMA

Chorzy przedobjawowi z rozpoznaniem w badaniu przesiewowym noworodków SMA obejmują grupę chorych nowozdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersen, u których nie wystąpiły objawy SMA. Zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego, leczenie rysdyplamem można wdrożyć u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem powstałymi w trakcie leczenia nusinersenem. Ograniczenie wiekowe populacji chorych kwalifikujących się do terapii rysdyplamem w ramach obowiązującego Programu lekowego wynika z pierwotnych zapisów ChPL Evrysdi®.

Jednym z celów wniosku refundacyjnego jest poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersen. Zgodnie z najnowszą ChPL Evrysdi®, lek ten jest zarejestrowany w populacji chorych na SMA bez ograniczenia wiekowego a więc terapię rysdyplamem można podjąć niezwłocznie po otrzymaniu wyniku badania przesiewowego.

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w populacji chorych przedobjawowych, u których SMA zostało rozpoznane testem genetycznym, przeprowadzono na podstawie badania *RAINBOWFISH*.

Wyniki badania *RAINBOWFISH* przedstawiono w oparciu o trzy doniesienia konferencyjne:

- *Finkel 2021\_prez*, dane dla 12 miesięcy (1,1; 18,1 mies.), data odcięcia danych: 20.02.2021 r. Wyniki przedstawiono dla 12 niemowląt leczonych RYS;
- *Finkel 2022\_poster*, data odcięcia danych: 01.07.2021 r. Wyniki skuteczności przedstawiono dla 7 niemowląt leczonych RYS przez co najmniej 12 miesięcy (12,2; 22,8 mies.) [spośród nich dla 4 chorych z 2 kopiami genu *SMN2* oraz 3 chorych z >2

kopiami genu *SMN2*], natomiast wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla 18 chorych, których czas ekspozycji na RYS wynosił 8,7 mies. (0,5; 22,8 mies.) [spośród nich dla 7 chorych z 2 kopiami genu *SMN2* oraz 11 chorych z >2 kopiami genu *SMN2*];

- *Finkel 2024\_poster*, dane dla 12 miesięcy, data odcięcia danych 20.02.2023 r. Wyniki przedstawiono dla 26 chorych [spośród nich dla 8 z 2 kopiami genu *SMN2* oraz 18 chorych z >3 kopiami genu *SMN2*].

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

### 4.1.1. Ocena skuteczności

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych przedobjawowych została oceniona na podstawie badania *RAINBOWFISH* względem następujących punktów końcowych:

- 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;
- hospitalizacje.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 4.1.1.1. Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS)

W badaniu *RAINBOWFISH* żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji, definiowanej jako 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.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Ocena przeżycia bez trwałej wentylacji – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<b>Przeżycie bez trwałej wentylacji</b>				
<i>RAINBOWFISH</i> ( <i>Finkel 2024_poster</i> )	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	VFS*	26 (100,0)	26

\*opisany jako EFS i definiowany jako przeżycie bez trwałej wentylacji (m.in. 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)

#### 4.1.1.2. BSID-III

Odsetek chorych siedzących bez podparcia w 12. Miesiącu leczenia przez  $\geq 5$  sekund mierzony za pomocą skali BSID-III stanowił w badaniu *RAINBOWFISH* pierwszorzędowy punkt końcowy.

Wystąpienie tego punktu końcowego raportowano u 4 spośród 5 chorych. Z kolei zdolność do siedzenia bez podparcia przez  $\geq 30$  sek. raportowano u 7 spośród 8 chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 14.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
<b>BSID-III</b>					
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Siedzenie bez podparcia przez $\geq 5$ sek.	2 kopie genu <i>SMN2</i>	4 (80,0)*	5
		Siedzenie bez podparcia przez $\geq 30$ sek.		7 (87,5)	8

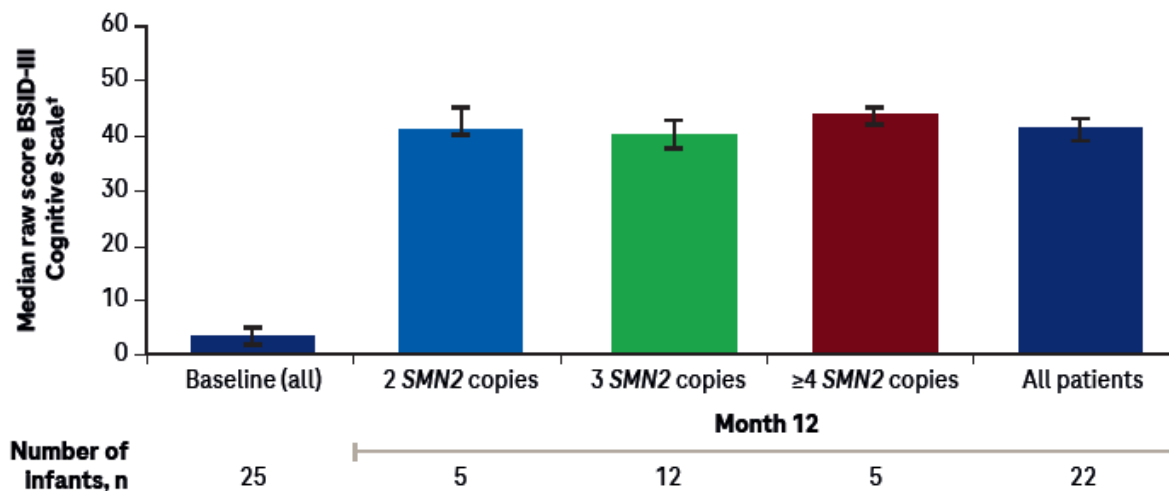
\* $p < 0,0001$  w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

Należy podkreślić, że po 12 miesiącach leczenia rysdyplamem niemowlęta wykazywały umiejętności poznawcze typowe dla prawidłowego rozwoju dziecka, oceniane za pomocą skali BSID-III. Wyniki w podgrupach były podobne niezależnie od liczby kopii genu *SMN2*.

Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 8.**

**Wynik w skali BSID-III w podziale na liczbę kopii genu SMN2 w badaniu RAINBOWFISH do 12. Miesiąca obserwacji – chorzy przedobjawowi**



Data odcięcia danych: 20.02.2023 r.

±IQR.

Źródło: RAINBOWFISH (Finkel 2024)\_poster

**4.1.1.3. HINE-2**

Większość niemowląt leczonych RYS przez okres 12,2–22,8 miesięcy (tj. najdłuższy dostępny okres obserwacji) osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci.

Dane dla 12. Miesiąca obserwacji 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.

W czasie ≥12 miesięcy obserwacji badania RAINBOWFISH wszystkie niemowlęta z 2 kopiami SMN2 leczone RYS, które osiągnęły zdolność raczkowania osiągnęły ją w zakresie norm dla zdrowych dzieci. Spośród 2 chorych z umiejętnością stania jeden chory zdobył tę umiejętność w czasie zgodnym z rozwojem motorycznym zdrowych dzieci, podobnie jak 1 chory posiadający umiejętność chodzenia.

Spośród chorych z >2 kopiami genu SMN2 wszystkie niemowlęta osiągnęły wszystkie kamienie milowe z zakresu siadania, raczkowania, stania i chodzenia. Umiejętności te zostały

nabyte w zakresie norm dla zdrowych dzieci z wyjątkiem 2 niemowląt, które zdobyły umiejętność siedzenia później niż dzieci zdrowe, przy czym różnica wynosiła jedynie 2 miesiące.

Dane dla najpóźniejszej daty odcięcia, obejmującej największą liczbę chorych, wskazują, że ok. 94% i 50% dzieci nabyło umiejętność stania, a 83% i 13% umiejętność chodzenia, odpowiednio z  $\geq 3$  i z 2 kopiami genu *SMN2*. Należy podkreślić, że w przebiegu SMA dochodzi do postępującej denerwacji mięśni szkieletowych, ogólnego osłabienia i utraty funkcji motorycznych [Riberio 2022]. Oznacza to, że osiągnięcie umiejętności stania oraz chodzenia świadczy o wysokiej skuteczności terapii RYS – bez leczenia chorzy na ogół nie są w stanie nawet samodzielnie siedzieć.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju) – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS		
				n (%)	N	
<b>HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju)</b>						
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	<b>HINE-2: kontrola głowy</b>	Utrzymywanie głowy pionowo cały czas	Ogółem	5 (100,0)	5
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	<b>HINE-2: siedzenie</b>	Obraca się w siadzie	Ogółem	5 (100,0)	5
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)			2 kopie genu <i>SMN2</i>	6 (75,0)	8
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		2 kopie genu <i>SMN2</i>	4 (100,0)**	4	
			>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)^	3	
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Nie siedzi	2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (12,5)	8
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	<b>HINE-2: obroty</b>	Obrót z pleców na brzuch	Ogółem	5 (100,0)	5
		<b>HINE-2: raczkowanie</b>	Na rękach i kolanach	Ogółem	5 (100,0)	5
2 kopie genu <i>SMN2</i>	2 (50,0)^			4		
	12,2–22,8					



Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		Subpopulacja	RYS	
					n (%)	N
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	(data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			>2 kopie genu SMN2	3 (100,0)	3
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	HINE-2: stanie	Nie utrzymuje ciężaru ciała	2 kopie genu SMN2	4 (50,0)	8
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)		Stoi z podparciem	Ogółem	1 (20,0)*	5
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)			2 kopie genu SMN2	3 (37,5)	8
				≥3 kopie genu SMN2	5 (27,8)	18***
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)		Stoi bez podparcia	Ogółem	4 (80,0)	5
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	2 (50,0)^^	4
				>2 kopie genu SMN2	3 (100,0)	3
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)			2 kopie genu SMN2	1 (12,5)	8
				≥3 kopie genu SMN2	12 (66,7)	18***
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)		HINE-2: chodzenie	Buja się/podbija na nogach	Ogółem	1 (20,0)*
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	2 kopie genu SMN2			1 (25,0)	4
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	2 kopie genu SMN2			2 (25,0)	8
		≥3 kopie genu SMN2			4 (22,2)	18***
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	Chodzi bez podparcia		Ogółem	4 (80,0)	5
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	1 (25,0)#	4
				>2 kopie genu SMN2	3 (100,0)	3
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)			2 kopie genu SMN2	1 (12,5)^	8
		≥3 kopie genu SMN2	11 (61,1)	18***		

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		Subpopulacja	RYS	
					n (%)	N
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Brak możliwości zmierzenia		2 kopie genu SMN2	4 (50,0)	8
				≥3 kopie genu SMN2	2 (11,1)	18***

\*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)

\*\*1 niemowlę siedziało stabilnie, pozostałe niemowlęta osiągnęły zdolność obrotów, najtrudniejszy kamień milowy dotyczący siedzenia według HINE-2

\*\*\*w przypadku 1 niemowlęcia z ≥4 kopiami nie było możliwe przeprowadzenie oceny w 12. Miesiącu (ang. *child was uncooperative*), w związku z czym niemowlę to nie zostało przebadane

^jedno niemowlę nie zostało przebadane w 12. Miesiącu.

^w przypadku 2 dzieci osiągnięcie tego kamienia milowego nastąpiło poza oknem rozwojowym określonym przez WHO

^2 pozostałych dzieci znajdowało się jeszcze w oknie rozwojowym określonym przez WHO w czasie dokonywania pomiarów

^^1 dziecko osiągnęło oceniany kamień milowy poza oknem rozwojowym określanym przez WHO, natomiast 2 dzieci, które nie osiągnęło danego kamienia milowego znajdowało się jeszcze w oknie rozwojowym określonym przez WHO w czasie dokonywania pomiarów

# z pozostałych 3 chorych, 2 chorych nie osiągnęło danego kamienia milowego, ale znajdowało się jeszcze w oknie rozwojowym określonym przez WHO w czasie dokonywania pomiarów, natomiast 1 chory pomimo, że nie osiągnął kamienia milowego „chodzenie samodzielne”, osiągnął „chodzenie z podparciem”

#### 4.1.1.4. CHOP-INTEND

W momencie odcięcia danych 4 z 5 niemowląt (80,0%), które otrzymywały rysdyplam 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.

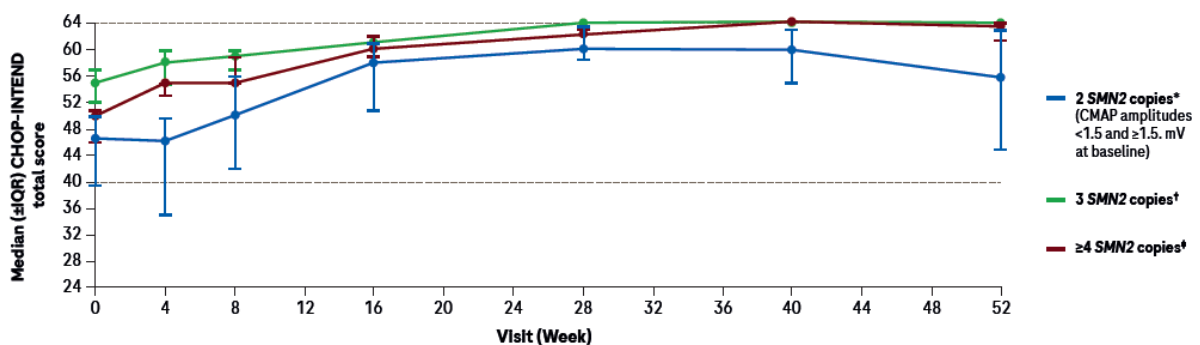
Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND – chorzy przedobjawowi**

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

Należy także podkreślić, że większość niemowląt leczonych rysdyplamem przez  $\geq 12$  miesięcy osiągnęła niemal maksymalne wyniki w skali CHOP-INTEND – było to obserwowane we wszystkich subpopulacjach chorych wydzielonych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*. Jest to znamienne, biorąc pod uwagę fakt, że zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby dzieci z SMA typu 1 rzadko osiągają całkowity wynik CHOP-INTEND wynoszący 40 punktów.

**Rysunek 9.**  
**Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej w badaniu *RAINBOWFISH* w podziale na chorych z 2, 3 i  $\geq 4$  kopiami genu *SMN2* dla 52. tygodni obserwacji – chorzy przedobjawowi**



Data odcięcia danych: 20.02.2023 r.

\*N=8, z wyjątkiem 8. Tygodnia, gdzie N=7

†N=13, z wyjątkiem 28. Tygodnia, gdzie N=12

‡N=5, z wyjątkiem tygodni 28. i 52., gdzie N=4

Źródło: *RAINBOWFISH* (Finkel 2024)\_poster

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

W badaniu *RAINBOWFISH* wszystkie niemowlęta leczone rysdyplamem zachowały zdolność przełykania, w tym przełykania pokarmów stałych, i posiadały zdolność karmienia wyłącznie doustnego, zarówno w okresie obserwacji przekraczającym 12 miesięcy, jak i do 12 miesięcy.

Dodatkowo podano także informację, zgodnie z którą nie odnotowano nieprawidłowości związanych z rozwojem mowy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Ocena zdolności przełykania, przełykania pokarmów stałych i karmienia doustnego – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<b>Przełykanie</b>				
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Zdolność przełykania	7 (100,0)	7
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		26 (100,0)	26
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Zdolność przełykania pokarmów stałych	7 (100,0)	7
<b>Karmienie doustne</b>				
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Zdolność do karmienia doustnie	7 (100,0)	7
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		25 (100,0)	25

#### 4.1.1.6. Hospitalizacje

W czasie 12 miesięcy badania *RAINBOWFISH* dwóch chorych wymagało hospitalizacji, jeden chory z powodu żółtaczk, a drugi z powodu zapalenia żołądka i jelit. Należy podkreślić, że żadne z tych zdarzeń nie było związane z leczeniem rysdyplamem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Ocena częstości hospitalizacji – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
Hospitalizacje [liczba nocy]				
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Hospitalizacje (pobyt nocny w szpitalu)	2 (7,7)	26

### 4.1.2. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych przedobjawowych zostało ocenione na podstawie badania *RAINBOWFISH* względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 4.1.2.1. 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 19.**  
**Częstość występowania zgonów – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
Zgony ogółem					
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 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*
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8)		Ogółem	0 (0,0)	18
			2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	7

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
	(data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	11
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	0 (0,0)	26

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

#### 4.1.2.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *RAINBOWFISH* podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u ok. 92% chorych. Należy zauważyć, że żadne zdarzenie niepożądane nie doprowadziło do zakończenia leczenia RYS, przy czym u 2 chorych odnotowano pojawienie się zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych u  $\geq 5$  chorych w czasie 12 miesięcy obserwacji zaliczono: ząbkowanie (ok. 38% chorych ogółem), COVID-19 (ok. 34% chorych) oraz gorączkę i zapalenie żołądka i jelit (po ok. 27% chorych).

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. Nie odnotowano także wystąpienia zapalenia płuc wśród wszystkich leczonych noworodków.

Nie raportowano także zdarzeń niepożądanych 4. lub 5. stopnia nasilenia.

W posterze *Finkel 2024* podano informację, że jedno niemowlę z 2 kopiami genu SMN2 rozwinęło kliniczne objawy SMA w 12. miesiącu obserwacji.

Dane dla populacji ogółem były zbieżne z danymi dla subpopulacji chorych z 2 i >2 kopiami genu SMN2.

Szczegółowe informacje podano w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS		
				n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	10 (83,3)	12	
			2 kopie genu SMN2	4 (80,0)	5	
			>2 kopie genu SMN2	6 (85,7)	7*	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	14 (77,8)	18	
			2 kopie genu SMN2	5 (71,4)	7	
			>2 kopie genu SMN2	9 (81,8)	11	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	24 (92,3)	26	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)		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*	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Ogółem		0 (0,0)	18	
		2 kopie genu SMN2		0 (0,0)	7	
		>2 kopie genu SMN2		0 (0,0)	11	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Ogółem		0 (0,0)	26	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	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*	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	2 (11,1)	18	
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7	
			>2 kopie genu SMN2	2 (18,2)	11	

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	2 (7,7)***	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3.-5.	Ogółem	2 (11,1)**	18
			2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
>2 kopie genu SMN2	1 (9,1)		11		
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	5 (19,2)^	26
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	COVID-19	Ogółem	9 (34,6)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Zapalenie płuc	Ogółem	0 (0,0)	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)		11		
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	0 (0,0)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Infekcja wirusowa	Ogółem	4 (22,2)	18
			2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7
>2 kopie genu SMN2	2 (18,2)		11		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (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*		
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	5 (27,8)	18
			2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
>2 kopie genu SMN2	4 (36,7)		11		
	12	Ogółem	5 (19,2)	26	



Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	(data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Zapalenie śluzówki nosa (nieżyt nosa)	Ogółem	5 (19,2)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (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*
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	3 (16,7)	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu SMN2	3 (27,3)	11
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	5 (19,2)	26
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (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*
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	4 (22,2)	18
			2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
			>2 kopie genu SMN2	3 (27,3)	11
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	5 (19,2)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (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*
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (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 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	4 (22,2)	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu SMN2	4 (36,7)	11
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	6 (23,1)	26
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Zaparcie	Ogółem	3 (16,7)	18
			2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7
			>2 kopie genu SMN2	1 (9,1)	11
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	6 (23,1)	26
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 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*
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	7 (26,9)	26
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)		Ogółem	2 (16,7)	12
			2 kopie genu SMN2	1 (20,0)	5
			>2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7*
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Egzema	Ogółem	3 (16,7)	18
			2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
			>2 kopie genu SMN2	2 (18,2)	11
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	6 (23,1)	26
	12	Grudka (ang. papule)	Ogółem	2 (16,7)	12

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)		2 kopie genu SMN2	2 (40,0)	5
			>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (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*
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Ząbkowanie	Ogółem	6 (33,3)	18
			2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7
			>2 kopie genu SMN2	4 (36,7)	11
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Ząbkowanie	Ogółem	10 (38,5)	26
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	12 (data odcięcia danych: 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*
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	Gorączka	Ogółem	5 (27,8)	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu SMN2	5 (45,5)	11
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Gorączka	Ogółem	7 (26,9)	26

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

\*\*obydwa zdarzenia niepożądane były zdarzeniami o 3. Stopniu nasilenia i obejmowały zapalenie żołądka i jelit oraz torbielowaty obrzęk płamki żółtej. Żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem

\*\*\*w obydwu przypadkach doszło do przypadkowego przyjęcia zbyt wysokiej dawki leku, co doprowadziło do przerwania jego podawania 1. Dnia

^6 zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 5 chorych, wszystkie były zdarzeniami o 3. Stopniu nasilenia i obejmowały zaparcia, zapalenie żołądka i jelit, złamanie kości udowej, zakażenie dróg moczowych oraz torbielowaty obrzęk płamki żółtej. Żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem

#### 4.1.2.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W czasie 12 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 26,9% chorych. Względem takiego samego okresu obserwacji, natomiast zgromadzonych dla mniejszej grupy chorych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem utrzymała się na zbliżonym poziomie.

Należy podkreślić, że wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły lub ustępowały w trakcie leczenia rysdyplamem.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem prowadzących do zakończenia leczenia lub do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – chorzy przedobjawowi**

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 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	Ogółem	3 (25,0)*	12
			2 kopie genu SMN2	1 (20,0)	5
			>2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7**
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	2 (11,1)***	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu SMN2	2 (18,2)	11
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	7 (26,9)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 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*
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8)		Ogółem	0 (0,0)	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
	(data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	11
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	0 (0,0)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku	Ogółem	0 (0,0)	12
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
			>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7*
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	0 (0,0)	18
			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	11
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	0 (0,0)	26

\*tymi zdarzeniami były zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej (obydwa zdarzenia u 1 niemowlęcia), biegunka (u 1 niemowlęcia) oraz przebarwienia skóry (u 1 niemowlęcia)

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

\*\*\*tymi zdarzeniami była biegunka oraz przebarwienie skóry, obydwie raportowane u dwóch noworodków (1 zdarzenie u 1 niemowlęcia). Względem poprzedniego okresu obserwacji jeden SAE związany z norowirusowym zapaleniem żołądka i jelit został przeklasyfikowany jako AE, a dwa AE, które zostały wcześniej sklasyfikowane jako AE związane z leczeniem (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, obydwie u 1 niemowlęcia) ustąpiły

#### 4.1.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dla największej liczby chorych wskazują, że w badaniu *RAINBOWFISH* ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 15% chorych.

Różnice między dwoma publikacjami obejmującymi okres 12. mies. obserwacji, ale inną liczbę chorych wynikają z faktu, że zmieniono klasyfikację zapalenia żołądka i jelit o etiologii

norowirusowej, które wystąpiło u chorego z >2 kopiami genu *SMN2* i nie zostało uznane za związane z leczeniem RYS, z ciężkiego zdarzenia niepożądanego na zdarzenie niepożądane.

Wyniki szczegółowe umieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2021)_prez	12 (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*
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		Ogółem	0 (0,0)	18
			2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	11
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	Ogółem	4 (15,4)	26	

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

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

Podczas wszystkich analizowanych okresach 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 23.**  
**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – chorzy przedobjawowi**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b>					
	12		Ogółem	0 (0,0)	12

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
				n (%)	N
RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez	(data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
			>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7*
			Ogółem	0 (0,0)	18
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 (zakres: 0,5–22,8) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
			>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	11
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)		Ogółem	0 (0,0)	26

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

## 4.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem onasemnogenu abeparwówek i nusinersenu – zestawienie danych

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano trzy badania dotyczące leczenia przedobjawowego SMA:

- badanie *RAINBOWFISH*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rysdyplamu;
- badanie *NURTURE*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nusinersenu oraz
- badanie *SPR1NT*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo onasemnogenu abeparwówek.

Wnioskodawca przeprowadził próbę wykonania porównań pośrednich, jednak biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie te badania są badaniami jednoramiennymi, nie było możliwości zbudowania sieci porównań, a tym samym przeprowadzenia analizy NMA. Z kolei analiza MAIC nie była wykonalna ze względu na ograniczoną dostępność wyników – wyniki śródkresowe przedstawiono dla jedynie wybranych punktów końcowych. Kolejnym powodem była liczba chorych ocenianych w badaniach – wielkość próby we wszystkich badaniach uwzględnionych określić należy jako bardzo małą (od 8 do 15 w każdym z badań). Oznacza to, że każde porównanie, zarówno ilościowe, jak i jakościowe, tych metod leczenia wiąże się z dużą niepewnością [Roche 2022].

W celu zabezpieczenia porównania RYS z komparatorami w populacji chorych z przedobjawowym SMA zdecydowano więc o przeprowadzeniu zestawienia wyników dla RYS, OA, oraz NUS. Należy jednak podkreślić, że zestawienie to ma charakter poglądowy – w badaniach występują różnice w okresach obserwacji, różnice metodologiczne, różnice w definicjach punktów końcowych czy w danych demograficznych populacji. Tak znaczące rozbieżności wpływają na to, że wyniki zestawienia powinny być interpretowane z ostrożnością.

Poniżej przedstawiono główne parametry demograficzne w podziale na chorych z 2 i 3 kopiami genu *SMN2*. Nie przedstawiono danych demograficznych dla chorych z  $\geq 4$  kopiami genu *SMN2* uczestniczących w badaniu *RAINBOWFISH*, ze względu na brak analogicznych danych dla chorych otrzymujących NUS lub OA w ramach badań klinicznych.

Szczegółową charakterystykę analizowanych badań umieszczono w załączniku 18.6.

**Tabela 24.**  
**Charakterystyka chorych z 2 kopiami genu *SMN2***

Parametr	<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	<i>NURTURE</i> (de Vivo 2019)	<i>SPRINT</i> (Strauss 2022_b)
Liczba chorych	8	15	14
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [dni]	23,5 (16; 35)	19,0 (8; 41)	21,0 (8; 34) <sup>^</sup>
Mężczyźni, n (%)	4 (50,0)	8 (53,3)	4 (28,6)
Amplituda CMAP, mediana (zakres) [mV]	2,0 (0,5; 3,8)	2,30 (1,0; 6,7) / N=14* lub 3,20 (1,1; 9,7) / N=12**	3,9 (2,1; 6,1)
Wynik w skali CHOP-INTEND mediana (zakres) [punkty]	46,5 (35,0; 52,0)	45,0 (25,0; 60,0)	b/d
Wynik w skali HINE-2, mediana (zakres) [punkty]	2,0 (0,0; 4,0)	3,0 (0; 5)	b/d

\*nerw łokciowy

\*\*nerw strzałkowy

<sup>^</sup>Wiek w momencie podania dawki = data podania dawki – data urodzenia + 1



**Tabela 25.**  
**Charakterystyka chorych z 3 kopiami genu SMN2**

Parametr	<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>
Liczba chorych	13	10	15
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [dni]	28,0 (20; 41)	23,0 (3; 42)	32,0 (9; 43) <sup>^</sup>
Mężczyźni, n (%)	4 (30,8)	4 (40,0)	6 (40,0)
Amplituda CMAP, mediana (zakres) [mV]	4,6 (2,1; 6,7)	2,90 (1,8; 4,9)* lub 4,00 (0,2; 7,0)**	4,1 (2,7; 7,0)
Wynik w skali CHOP-INTEND mediana (zakres) [punkty]	55,0 (44,0; 62,0)	53,5 (40,0; 60,0)	b/d
Wynik w skali HINE-2, mediana (zakres) [punkty]	3,0 (1,0; 6,0)	3,0 (0; 7)	b/d

\*nerw łokciowy

\*\*nerw strzałkowy

<sup>^</sup>Wiek w momencie podania dawki = data podania dawki – data urodzenia + 1

Należy zauważyć, że w badaniach *NURTURE* i *SPR1NT* dostępne były wyniki osobno dla chorych z 2 i 3 kopiami genu *SMN2*. Jedynie w badaniu *RAINBOWFISH* uczestniczyli również chorzy z  $\geq 3$  kopiami genu *SMN2*, przy czym część punktów końcowych przedstawiono w podziale na chorych z 2 i  $>2$  kopiami genu *SMN2*, a więc w badaniu dla RYS przyjęto inny sposób prezentacji danych.

Nie obliczano parametrów OR/RD, w związku ze znacznymi rozbieżnościami w okresach obserwacji w badaniach dla ww. interwencji i różnicach w metodyce badań, w tym stosowaniu różnych metod pomiaru czy różnych sposobów prezentacji danych, gdyż byłoby to obciążone dużą niepewnością.

Wyniki szczegółowo przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 4.2.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności rysdyplamu w leczeniu chorych na SMA w postaci przedobjawowej została przeprowadzona na podstawie następujących źródeł:

- w przypadku RYS dane przedstawiono w oparciu o badanie *RAINBOWFISH* umieszczonych w posterze *Finkel 2024\_poster*, ze względu na zawartą w nim

najliczniejszą grupę chorych spośród wszystkich dostępnych źródeł do tego badania. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Tam, gdzie było to możliwe oraz w przypadku zbieżnych punktów końcowych z badaniami dla NUS i OA, uzupełniającą przedstawiono dane z publikacji *Finkel 2022\_poster*, obejmujące wyniki dla mniejszej liczby chorych (N=7), ale dłuższego okresu obserwacji (od 12,2 do 12,8 mies.), przedstawione w podziale na chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*. Z prezentacji *Finkel 2021\_prez* w zestawieniu umieszczono dane wyłącznie dla oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND;

- w przypadku NUS dane przedstawiono w oparciu o badanie *NURTURE* (publikacja *de Vivo 2019*). Mediana okresu obserwacji wynosił 2,9 lat (tj. 33,9 mies.). Należy podkreślić, że w przeglądzie systematycznym odnaleziono publikację *Crawford 2023* do badania *NURTURE* dla dłuższego, 5-letniego okresu obserwacji. Odstąpiono jednak od ekstrakcji danych pochodzącej z tej publikacji, biorąc pod uwagę brak danych dla RYS i OA w zbliżonym zakresie czasowym;
- w przypadku OA dane przedstawiono w oparciu o badanie *SPR1NT* przedstawione w publikacjach: *Strauss 2022\_b* – dla chorych z 2 kopiami genu *SMN2* oraz publikacji *Strauss 2022* dla chorych z 3 kopiami genu *SMN2*. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił odpowiednio maksymalnie 18 i 24 miesiące.

W zestawieniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe, które raportowano w badaniu *RAINBOWFISH*, oraz które były oceniane w badaniach dla NUS i / lub OA.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie punktów końcowych w ramach następujących kategorii:

- przeżycie bez trwałej wentylacji;
- BSID-III;
- ocena funkcji motorycznych;
- CHOP-INTEND;
- zachowanie zdolności przełykania oraz karmienia doustnego.

We wszystkich punktach końcowych, w przypadku których było to możliwe, zestawienie przeprowadzono w podziale na subpopulacje chorych z 2 i 3 (lub >2 kopiami) genu *SMN2*.

Osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju motorycznym raportowano przy użyciu różnych metod pomiarów, a harmonogramy ocen przeprowadzane w ramach badań były inne –

w badaniu *RAINBOWFISH* odbywało się więcej wizyt, podczas których oceniano skuteczność / bezpieczeństwo terapii w krótszym czasie, a w badaniu *SPR1NT* wyników nie podano zgodnie z czasem przeprowadzenia oceny, a według wieku chorego.

Wyniki zestawienia zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

#### 4.2.1.1. Przeżycie bez trwałej wentylacji

Wśród chorych z przedobjawowym SMA stosujących RYS, NUS lub OA w ramach badań klinicznych *RAINBOWFISH*, *NURTURE* lub *SPR1NT* żadne niemowlę nie wymagało stosowania trwałej wentylacji.

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 26.

Ocena przeżycia bez trwałej wentylacji u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>Przeżycie bez trwałej wentylacji</b>						
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Przeżycie bez trwałej wentylacji	Ogółem	26 (100,0)	26
<i>NURTURE</i> (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS		Ogółem	25 (100,0)*	25
<i>SPR1NT</i> (Strauss 2022_b)	14 mies.	OA		2 kopie genu SMN2	14 (100,0)	14
	18 mies.			14 (100,0)	14	
<i>SPR1NT</i> (Strauss 2022)	14 mies.			3 kopie genu SMN2	15 (100,0)	15
	24 mies.			15 (100,0)	15	

\*u 4 niemowląt z 2 kopiami genu SMN2 zastosowano interwencję oddechową przez  $\geq 6$  godzin dziennie nieprzerwanie przez  $\geq 7$  dni. W momencie przeprowadzenia ostatniej oceny u 2 niemowląt zaprzestano, natomiast u kolejnych 2 niemowląt w dalszym ciągu stosowano interwencję oddechową odpowiednio przez 2 i 10 godzin dziennie w ostatnim dniu badania

#### 4.2.1.2. BSID-III – siedzenie bez podparcia

Odsetek chorych posiadających umiejętność siedzenia bez podparcia przez  $\geq 30$  sek. (ocena w skali BSID-III) była porównywalna między chorymi stosującymi RYS i OA – wśród chorych z 2 kopiami genu SMN2 leczonych OA umiejętność tą zdobyli wszyscy chorzy, natomiast

---

wśród chorych z 3 kopiami genu *SMN2* leczonych OA oraz chorych z 2 kopiami genu *SMN2* leczonych RYS prawie wszyscy chorzy (z wyjątkiem jednego niemowlęcia w każdej z grup).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**
**Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III (siedzenie bez podparcia) u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>BSID-III – siedzenie bez podparcia</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Siedzenie bez podparcia przez ≥30 sek.	2 kopie genu <i>SMN2</i>	7 (87,5)	8
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.			3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15

#### 4.2.1.3. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju – stanie samodzielne i z podparciem, rączkowanie, samodzielne siedzenie i chodzenie

Znaczące różnice w metodyce badań, sposobie pomiaru punktów końcowych i kryteriów kwalifikacji, umożliwiają wykonanie jedynie prostego, tabelarycznego zestawienia wyników badań *RAINBOWFISH*, *NURTURE* oraz *STRIVE* dotyczące osiągnięcia kamieni milowych rozwoju.

W celu przedstawienia wielkości osiągniętych efektów przedstawiono dane:

- 1) dla 3 punktów końcowych, które oceniano we wszystkich trzech analizowanych badaniach: zdolność do samodzielnego siedzenia, samodzielnego stania oraz samodzielnego chodzenia oraz
- 2) 2 punktów końcowych, ocenianych w badaniach dla RYS i OA: zdolność do rączkowania na kolanach i rękach oraz stanie z podparciem / pomocą.

W przypadku pozostałych funkcji motorycznych zestawienie danych nie było możliwe. Widoczne są duże rozbieżności wyników w zależności od przyjętej skali oraz w zakresie metody prezentacji danych, m.in. w badaniu *RAINBOWFISH* zdobycie danego punktu końcowego oceniano zgodnie ze stanem w danym momencie odcięcia danych, natomiast w badaniu *SPR1NT* przedstawiono informacje, w jakim wieku dany chory zdobył ocenianą umiejętność. W interpretacji oceny przeprowadzonej w danym punkcie czasowym, czyli tak jak miało to miejsce w przypadku RYS oraz NUS, należy pamiętać, że niższy odsetek chorych

---

zdobywających dany kamień milowy może świadczyć o osiągnięciu przez chorych trudniejszego kroku milowego. Przykładowo, w przypadku RYS umiejętność stania z podparciem osiągnęło 3 chorych, a stania samodzielnego 1 chory, a więc co do zasady umiejętność stania z podparciem osiągnęło 4 chorych, ponieważ można wnioskować, że nabycie umiejętności trudniejszej było poprzedzone umiejętnością właściwą dla wcześniejszego etapu rozwoju.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowanie dotyczące rozwinięcia określonych funkcji motorycznych wśród chorych uczestniczących w badaniach klinicznych dla RYS, NUS i OA obarczone jest to niepewnością.

Zestawienie wyników zaprezentowano poniżej.

---

**Tabela 28.**  
**Ocena funkcji motorycznych u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N		
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Skala HINE-2	Siedzenie samodzielne	2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (12,5)	8	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)				2 kopie genu <i>SMN2</i>	4 (100,0)	4	
<i>NURTURE (Strauss 2022)</i>	24 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Skala HINE-2 oraz kamień milowy określony przez WHO		>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)*	3	
					2 kopie genu <i>SMN2</i>	15 (100,0)	15	
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Kamień milowy określony przez WHO		3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10	
					Ogółem	25 (100,0)	25	
					2 kopie genu <i>SMN2</i>	15 (100,0)	15	
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	Kamień milowy określony przez WHO		3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10	
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.			2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14		
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Skala HINE-2	Stanie z podparciem / z pomocą	3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15	
					2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (37,5)	8	
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO		≥3 kopie genu <i>SMN2</i>	5 (27,8)	18	
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.				2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Skala HINE-2		Raczkowanie na	3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15
						2 kopie genu <i>SMN2</i>	2 (50,0)**	4
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO			2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.					3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	RYS	Skala HINE-2	2 kopie genu <i>SMN2</i>		2 (50,0)**	4	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N	
<i>2022_poster</i>	odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			rękach i kolanach	>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)	3
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	Skala BSID-III		2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (64,3)	14
			Kamień milowy określony przez WHO			10 (71,4)	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		Skala BSID-III		3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15
			Kamień milowy określony przez WHO			14 (93,3)	15
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Skala HINE-2	Stoi bez podparcia / stanie samodzielne	2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (12,5)	8
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)				≥3 kopie genu <i>SMN2</i>	12 (66,7)	18
<i>NURTURE (Strauss 2022)</i>	24 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Skala HINE-2 oraz kamień milowy określony przez WHO		2 kopie genu <i>SMN2</i>	2 (50,0)***	4
					3 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)	3
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	Skala HINE-2 oraz kamień milowy określony przez WHO		2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (60,0)	15
			Skala BSID-III		3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		Kamień milowy określony przez WHO		2 kopie genu <i>SMN2</i>	11 (78,6)	14
			Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO			10 (71,4)	14
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Skala HINE-2	Chodzi bez podparcia / chodzenie samodzielne	3 kopie genu <i>SMN2</i>	15 (100,0)	15
					2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (12,5)	8
					≥3 kopie genu <i>SMN2</i>	11 (61,1)	18



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (25,0)^	4
				>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)	3
<i>NURTURE (Strauss 2022)</i>	24 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Skala HINE-2 oraz kamień milowy określony przez WHO	2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (60,0)	15
				3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Kamień milowy określony przez WHO	Ogółem	22 (88,0)	25
				2 kopie genu <i>SMN2</i>	12 (80,0)	15
				3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	Skala BSID-III Kamień milowy określony przez WHO	2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (64,3)	14
					10 (71,4)	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO	3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15

\*w przypadku 2 dzieci osiągnięcie tego kamienia milowego nastąpiło poza oknem rozwojowym określonym przez WHO

\*\*2 pozostałych dzieci znajdowało się jeszcze w oknie rozwojowym określonym przez WHO w czasie dokonywania pomiarów

\*\*\*1 dziecko osiągnęło oceniany kamień milowy poza oknem rozwojowym określanym przez WHO, natomiast 2 dzieci, które nie osiągnęły danego kamienia milowego znajdowało się jeszcze w oknie rozwojowym określonym przez WHO w czasie dokonywania pomiarów

^z pozostałych 3 chorych, 2 chorych nie osiągnęło danego kamienia milowego, ale znajdowało się jeszcze w oknie rozwojowym określonym przez WHO w czasie dokonywania pomiarów, natomiast 1 chory pomimo, że nie osiągnął kamienia milowego „chodzenie samodzielne”, osiągnął „chodzenie z podparciem”

#### 4.2.1.1. CHOP-INTEND

Maksymalny wynik w skali CHOP-INTEND (64 pkt.) został osiągnięty u zbliżonego odsetka chorych z 2 kopiami genu *SMN2* stosującego RYS oraz NUS.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 29.**  
Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>CHOP-INTEND</b>						
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2021)_prez	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2021 r.)	<b>RYS</b>	Uzyskanie wyniku 64 pkt. (wynik maksymalny)	2 kopie genu <i>SMN2</i>	4 (80,0)	5
<i>NURTURE</i> (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		2 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (66,7)	15
				3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10

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

Zgromadzone dane wskazują na wysoką i porównywalną skuteczność wszystkich analizowanych interwencji – po terapii RYS oraz NUS wszyscy chorzy, natomiast po terapii OA prawie wszyscy chorzy mieli zdolność przełykania / ssania i przełykania. Po terapii RYS oraz OA u wszystkich chorych raportowano utrzymanie zdolności do karmienia doustnego.

Szczegółowe dane są widoczne poniżej.

**Tabela 30.**  
Ocena zdolności przełykania, przełykania pokarmów stałych i karmienia doustnego chorych przedobjawowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>Przełykanie</b>						
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zdolność przełykania / ssania i przełykania	Ogółem	26 (100,0)	26
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	12,2–22,8 mies. (data odcięcia)			Ogółem	7 (100,0)	7

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
	danych: 01.07.2021 r.)					
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	25 (100,0)	25
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu <i>SMN2</i>	13 (92,3)	14
<b>Karmienie doustne</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zdolność do karmienia doustnego*	Ogółem	25 (100,0)	25
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			Ogółem	7 (100,0)	7
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.			3 kopie genu <i>SMN2</i>	15 (100,0)	15

\*brak konieczności stosowania zgłębnika/sondy dożołądkowej

#### 4.2.2. Ocena bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale zestawiono wyniki bezpieczeństwa pochodzące z 3 badań pierwotnych przeprowadzonych w populacji chorych z przedobjawowym SMA:

- *RAINBOWFISH* – badanie, w którym analizowaną interwencją stanowił RYS. Wyniki przedstawiono w oparciu o poster *Finkel 2024* (dane dla chorych ogółem) dla 12 mies. okresu obserwacji oraz uzupełniająco o poster *Finkel 2022*, gdzie przedstawiono dane w podziale na populacje chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2* dla krótszego okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 8,7 mies. (zakres: 0,5; 22,8 mies.);
- *NURTURE* – badanie, w którym analizowaną interwencją stanowił NUS. Wyniki przedstawiono w oparciu o publikację *de Vivo 2019* (mediana okresu obserwacji: 33,9 mies.);
- *SPR1NT* – badanie, w którym analizowaną interwencją stanowił OA. Wyniki przedstawiono w oparciu o publikacje *Strauss 2022* (24 mies.) oraz *Strauss 2022\_b* (18 mies.).

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie punktów końcowych w ramach następujących kategorii:

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

Podczas interpretacji wyników należy pamiętać o zróżnicowaniu badań pod względem ich metodyki, wyjściowej charakterystyki populacji i sposobie prezentacji danych. Czynniki takie jak czas trwania leczenia czy stan sprawności chorych mogą różnić się między badaniami, co może mieć wpływ na oceniane punkty końcowe i sformułowane na ich podstawie wnioski.

Wyniki zestawienia zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

#### **4.2.2.1. Zdarzenia niepożądane**

Zestawienie danych dla RYS, NUS oraz OA wskazuje, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych leczonych NUS lub OA i u 92,3% chorych leczonych RYS. Częstość ich występowania należy więc określić jako porównywalną.

Do najczęściej raportowanych (występujących u >30% chorych) zdarzeń niepożądanych zaliczono:

- ząbkowanie oraz COVID-19 u chorych stosujących RYS;
- gorączkę oraz zapalenie górnych dróg oddechowych u chorych z 2 kopiami genu *SMN2* stosujących OA;
- gorączkę, zapalenie górnych dróg oddechowych oraz ząbkowanie u chorych z 3 kopiami genu *SMN2* stosujących OA;
- gorączkę, zapalenie górnych dróg oddechowych, kaszel, zapalenie nosogardzieli, wymioty, upadek, katar, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie ucha środkowego<sup>26</sup> u chorych stosujących NUS.

---

<sup>26</sup> przedstawiono dane dla chorych ogółem, zdarzenia niepożądane występujące u powyżej 30% chorych w podziale na chorych z 2 i 3 kopiami genu *SMN2* przedstawiono w tabeli

W ramach zestawienia analizowano zdarzenia niepożądane ogółem, ponieważ tylko takie były obserwowane w badaniach dla rysdyplamu. Należy jednak podkreślić, że w badaniu *NURTURE* 32% zdarzeń niepożądanych zostało ocenionych jako związane lub prawdopodobnie związane z procedurą nakłucia lędźwiowego. Zdarzeniami tymi były: uraz podczas nakłucia lędźwiowego (n=1), wymioty (n=1), krwiak podtwardówkowy, dyskomfort po zabiegu (n=1), ból głowy (n=1), zespół popunkcyjny, krwiak dolnego odcinka kanału lędźwiowego, nadciśnienie (n=1); obrzęk po zabiegu (n=1), krwiak nadtwardówkowy, tachykardia, zaburzenia stawów podporowych, osłabienie mięśni (n=1), krwotok zewnątrzoponowy, krwotok podpajęczynówkowy, tachykardia, hiperrefleksja (n=1). Z kolei wśród chorych leczonych OA w ramach badania *SPR1NT* zdarzenia klasyfikowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, które odnotowano odpowiednio u chorych z 2 kopiami / 3 kopiami genu *SMN2* były hepatotoksyczność (występowała u 21% / 27% chorych), trombocytopenia (występowała u 21% / 13% chorych), kardiologiczne zdarzenia niepożądane (występowały u 14% / 20% chorych), mikroangiopatia zakrzepowa (występowała u 14% / 0% chorych) i nieprawidłowości czuciowe w obszarze korzeni nerwów rdzeniowych (występowała u 21% / 7% chorych). Tymczasem w badaniu *RAINBOWFISH* nie raportowano zmian okulistycznych i zmian skórnych związanych z rysdyplamem, a parametry hematologiczne utrzymywały się na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji. U żadnego z poddanych terapii noworodków nie odnotowano także wystąpienia zapalenia płuc.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	24 (92,3)	26
<i>RAINBOWFISH</i> (Finkel 2022)_poster	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu <i>SMN2</i>	5 (71,4)	7
				>2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (81,8)	11
<i>NURTURE</i> (de	33,9 mies.	<b>NUS</b>		Ogółem	25 (100,0)	25

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<i>Vivo 2019</i>	(data odcięcia danych 29.03.2019 r.)			2 kopie genu SMN2	15 (100,0)	15
				3 kopie genu SMN2	10 (100,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu SMN2	14 (100,0)*	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.			3 kopie genu SMN2	15 (100,0)*	15
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia**	Ogółem	0 (0,0)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
	>2 kopie genu SMN2			0 (0,0)	11	
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	0 (0,0)	25
				2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	15
				3 kopie genu SMN2	0 (0,0)	10
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku**	Ogółem	2 (7,7)***	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
	>2 kopie genu SMN2			2 (18,2)	11	
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	0 (0,0)	25
				2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	15
				3 kopie genu SMN2	0 (0,0)	10
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	COVID-19	Ogółem	9 (34,6)	26
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies.	<b>NUS</b>	Grypa	Ogółem	7 (28,0)	25
				2 kopie genu SMN2	4 (26,7)	15

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
	(data odcięcia danych 29.03.2019 r.)			3 kopie genu SMN2	3 (30,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu SMN2	2 (14,3)*	14
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>	Alergia sezonowa	Ogółem	7 (28,0)	25
				2 kopie genu SMN2	3 (20,0)	15
				3 kopie genu SMN2	4 (40,0)	10
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zapalenie płuc	Ogółem	0 (0,0)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
				>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	11
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	6 (24,0)	25
				2 kopie genu SMN2	6 (40,0)	15
				3 kopie genu SMN2	0 (0,0)	10
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>						
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>	Zapalenie ucha środkowego	Ogółem	8 (32,0)	25
				2 kopie genu SMN2	4 (26,7)	15
				3 kopie genu SMN2	4 (40,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.	<b>OA</b>		3 kopie genu SMN2	3 (20,0)*	15
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	19 (76,0)	25
				2 kopie genu SMN2	12 (80,0)	15
				3 kopie genu SMN2	7 (70,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu SMN2	5 (35,7)*	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		3 kopie genu SMN2	9 (60,0)*	15	
<i>RAINBOWFISH</i>	8,7 mies.	<b>RYS</b>	Kaszel	2 kopie genu	0 (0,0)	7

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
(Finkel 2022)_poster	(zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			SMN2		
				>2 kopie genu SMN2	3 (27,3)	11
NURTURE (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS		Ogółem	13 (52,0)	25
				2 kopie genu SMN2	8 (53,3)	15
				3 kopie genu SMN2	5 (50,0)	10
SPR1NT (Strauss 2022)	24 mies.	OA		3 kopie genu SMN2	4 (26,7)*	15
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	5 (19,2)	26
NURTURE (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS		Ogółem	13 (52,0)	25
				2 kopie genu SMN2	9 (60,0)	15
				3 kopie genu SMN2	4 (40,0)	10
SPR1NT (Strauss 2022_b)	18 mies.	OA		2 kopie genu SMN2	2 (14,3)*	14
SPR1NT (Strauss 2022)	24 mies.			3 kopie genu SMN2	3 (20,0)*	15
NURTURE (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS		Katar (ang. rhinorrhea)	Ogółem	9 (36,0)
			2 kopie genu SMN2		5 (33,3)	15
			3 kopie genu SMN2		4 (40,0)	10
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	Przekrwienie błony śluzowej nosa (ang. nasal congestion)	Ogółem	5 (19,2)	26
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	RYS		2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
				>2 kopie genu SMN2	4 (36,7)	11
NURTURE (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS		Ogółem	8 (32,0)	25
				2 kopie genu SMN2	5 (33,3)	15
			3 kopie genu SMN2	3 (30,0)	10	
SPR1NT	18 mies.	OA		2 kopie genu	3 (21,4)*	14



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
(Strauss 2022_b)				SMN2		
SPR1NT (Strauss 2022)	24 mies.			3 kopie genu SMN2	2 (13,3)*	15
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Wymioty	Ogółem	5 (19,2)	26
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
				>2 kopie genu SMN2	3 (27,3)	11
NURTURE (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	10 (40,0)	25
				2 kopie genu SMN2	7 (46,7)	15
				3 kopie genu SMN2	3 (30,0)	10
SPR1NT (Strauss 2022_b)	18 mies.	<b>OA</b>	2 kopie genu SMN2	3 (21,4)*	14	
SPR1NT (Strauss 2022)	24 mies.		3 kopie genu SMN2	2 (13,3)*	15	
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Biegunka	Ogółem	6 (23,1)	26
RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
				>2 kopie genu SMN2	4 (36,7)	11
NURTURE (de Vivo 2019)	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	7 (28,0)	25
				2 kopie genu SMN2	2 (13,3)	15
				3 kopie genu SMN2	5 (50,0)	10
SPR1NT (Strauss 2022_b)	18 mies.	<b>OA</b>	2 kopie genu SMN2	3 (21,4)*	14	
SPR1NT (Strauss 2022)	24 mies.		3 kopie genu SMN2	4 (26,7)*	15	
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	12 mies.	<b>RYS</b>	Zaparcie	Ogółem	6 (23,1)	26

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N	
	(data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7	
				>2 kopie genu SMN2	1 (9,1)	11	
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	6 (24,0)	25	
				2 kopie genu SMN2	5 (33,3)	15	
				3 kopie genu SMN2	1 (10,0)	10	
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu SMN2	4 (28,6)*	14	
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>	Odwodnienie	Ogółem	6 (24,0)	25	
				2 kopie genu SMN2	5 (33,3)	15	
				3 kopie genu SMN2	1 (10,0)	10	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>							
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>	Oslabienie mięśniowe	Ogółem	5 (20,0)	25	
				2 kopie genu SMN2	5 (33,3)	15	
				3 kopie genu SMN2	0 (0,0)	10	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Ząbkowanie	Ogółem	10 (38,5)	26	
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7	
				>2 kopie genu SMN2	4 (36,7)	11	
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.			<b>OA</b>	2 kopie genu SMN2	2 (14,3)*	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.				3 kopie genu SMN2	5 (33,3)*	15
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>							
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Gorączka	Ogółem	7 (26,9)	26	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
	20.02.2023 r.)					
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
				>2 kopie genu SMN2	5 (45,5)	11
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS		Ogółem	21 (84,0)	25
				2 kopie genu SMN2	14 (93,3)	15
				3 kopie genu SMN2	7 (70,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA		2 kopie genu SMN2	7 (50,0)*	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.			3 kopie genu SMN2	11 (73,3)*	15
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Upadek (ang. fall)	Ogółem	9 (36,0)	25
				2 kopie genu SMN2	4 (26,7)	15
				3 kopie genu SMN2	5 (50,0)	10
			Drżenie	Ogółem	7 (28,0)	25
				2 kopie genu SMN2	7 (46,7)	15
				3 kopie genu SMN2	0 (0,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA		2 kopie genu SMN2	3 (21,4)*	14

\*w przypadku badania *SPR1NT* zdarzenia niepożądane (AE) opisywano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Zgodnie z definicją TEAE podaną w publikacji *Strauss 2022\_b* TEAE obejmowały wszelkie niepożądane stany występujące w dowolnym momencie, w tym na początku badania, nawet jeśli nie zastosowano żadnego badanego leczenia

\*\*w badaniu *NURTURE* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz prowadzące do zakończenia leczenia przedstawiono łącznie, na potrzeby niniejszego zestawienia i w uwzględniając fakt, że częstość występowania tych zdarzeń wynosiła 0, rozdzielono te zdarzenia na dwie kategorie

\*\*\*w obydwu przypadkach doszło do przypadkowego przyjęcia zbyt wysokiej dawki leku, co doprowadziło do przerwania jego podawania 1. Dnia

#### 4.2.2.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Sposób raportowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz okres obserwacji w badaniach dla RYS, NUS i OA uniemożliwia porównanie wyników między interwencjami.

Należy zwrócić uwagę, że wśród chorych z 2 kopiami genu *SMN2* częstość występowania ww. zdarzeń wynosiła 71,4% w grupie OA, natomiast nie odnotowano takich zdarzeń w grupie RYS i NUS, przy czym w 12. miesiącu obserwacji częstość występowania tych zdarzeń w populacji ogółem w grupie RYS wynosiła 26,9%. W przypadku NUS, pomimo tego, że nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NUS w 33,9. miesiącu obserwacji, to odsetek chorych, u których raportowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem wynosił 32%. Odsetek chorych leczonych NUS, u których obserwowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z procedurą nakłucia lędźwiowego także wynosił 32%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	Ogółem	7 (26,9)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	7
				>2 kopie genu <i>SMN2</i>	2 (18,2)	11
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	0 (0,0)	25*
				2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	15
				3 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>	2 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (71,4)**	14	
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		3 kopie genu <i>SMN2</i>	8 (53,3)**	15	

\*odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z leczeniem wynosił 32% (5 chorych spośród 25), a ze zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z nakłuciem lędźwiowym (a więc drogą podania NUS) także wynosił 32% (5 chorych spośród 25)

\*\*w przypadku badania *SPR1NT* zdarzenia niepożądane (AE) opisywano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Zgodnie z definicją TEAE podaną w publikacji *Strauss 2022\_b* TEAE obejmowały wszelkie niepożądane stany występujące w dowolnym momencie, w tym na początku badania, nawet jeśli nie zastosowano żadnego badanego leczenia

### 4.2.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u mniejszego odsetka chorych ogółem leczonych RYS niż NUS, natomiast dane przedstawione w podziale na chorych z 2 kopiami genu SMN2 wskazują na porównywalne bezpieczeństwo RYS i OA i nieznacznie wyższą częstość w grupie NUS oraz brak ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie RYS. Niemniej jednak z uwagi na różniące się okresy obserwacji porównywanie tych wyników należy interpretować z ostrożnością.

Szczegóły przedstawiono w tabeli.

**Tabela 33.**  
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	4 (15,4)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	7
				>2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	11
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	12 (48,0)	25
				2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (60,0)	15
				3 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (30,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>		2 kopie genu <i>SMN2</i>	5 (35,7)*	14
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.			3 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (20,0)*	15

\*w przypadku badania *SPR1NT* zdarzenia niepożądane (AE) opisywano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Zgodnie z definicją TEAE podaną w publikacji *Strauss 2022\_b* TEAE obejmowały wszelkie niepożądane stany występujące w dowolnym momencie, w tym na początku badania, nawet jeśli nie zastosowano żadnego badanego leczenia

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

W badaniach dotyczących chorych z przedobjawowym SMA nie raportowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niezależnie od przyjmowanej interwencji i od liczby kopii genu SMN2.

Dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 34.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b>						
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	<b>RYS</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	Ogółem	0 (0,0)	26
<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	8,7 mies. (zakres: 0,5–22,8 mies.) (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)			2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	7
				>2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	11
<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	<b>NUS</b>		Ogółem	0 (0,0)	25
				2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	15
				3 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)	10
<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	<b>OA</b>	2 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)*	14	
<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		3 kopie genu <i>SMN2</i>	0 (0,0)*	15	

\*w przypadku badania *SPR1NT* zdarzenia niepożądane (AE) opisywano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Zgodnie z definicją TEAE podaną w publikacji *Strauss 2022\_b* TEAE obejmowały wszelkie niepożądane stany występujące w dowolnym momencie, w tym na początku badania, nawet jeśli nie zastosowano żadnego badanego leczenia

## 5. 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 rysdyplamu względem nusinersenu.

Porównania pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem badań *FIREFISH* (badanie jednoramienne dla RYS) oraz *ENDEAR* wraz z otwartą fazą przedłużoną, tj. badaniem *SHINE* (badanie dla NUS).

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

- 1) zmodyfikowanego okresu obserwacji wynoszącego ok. 9,3 m-ca  
Okres obserwacji w badaniu *ENDEAR* był zasadniczo krótszy niż w badaniu *FIREFISH*, co w sposób jednoznaczny mogło wpłynąć faworyzująco na wyniki dla rysdyplamu. W celu wyeliminowania tego ograniczenia zdecydowano o wykorzystaniu zmodyfikowanej bazy danych, z której uzyskano wyniki dla rysdyplamu w okresie obserwacji wynoszącym 283 dni (mediana). W badaniu *ENDEAR* okres obserwacji w grupie NUS wynosił 280 dni;
- 2) okresu obserwacji wynoszącego 12 m-cy, w ramach którego przedstawiono porównanie RYS vs NUS w oparciu o badania *FIREFISH* i *ENDEAR*;
- 3) okresu obserwacji wynoszącego 36 m-cy w ramach którego przedstawiono porównanie RYS vs NUS w oparciu o badania *FIREFISH* i *SHINE-ENDEAR*.

Omówienie wyników badania *FIREFISH* przedstawiono zgodnie z ich prezentacją w zidentyfikowanych publikacjach, tj. dla okresów obserwacji wynoszących 12 m-cy, 24 m-cy, 36 m-cy i 48 m-cy, natomiast wyniki porównań pośrednich przedstawiono zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 9,3 m-ca, jak również dla 12 m-cy i 36 m-cy. Wyniki dla dostosowanego okresu obserwacji należy traktować jako wyniki wyższej jakości w przypadku porównań rysdyplamu względem komparatorów. Autorzy analizy MAIC przedstawili wyniki analiz w czasie 12 miesięcy jako wyniki analizy wrażliwości. Zgodnie z tym podejściem zaprezentowano je również w niniejszej analizie (rozdział 1.1.).



---

Wyniki szczegółowo przedstawiono w poniższych rozdziałach.

## 5.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu na podstawie badania *FIREFISH*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu 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>27</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 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

---

<sup>27</sup> dane wykorzystane w porównaniach pośrednich



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.

Dodatkowo, do analizy włączono także publikację:

- *Masson 2022*, z której przedstawiono wyniki dla *FIREFISH Part 2* dla 24 miesięcy obserwacji, a także uzupełniająco dla 12 miesięcy obserwacji oraz dla *FIREFISH Part 1 i 2* dla 24 miesięcy obserwacji.

Wyniki dla 36. miesięcy okresu obserwacji przedstawiono w oparciu o publikację:

- *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_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 23.11.2021 roku. Mediana czasu trwania ekspozycji na RYS wynosiła 39,5 miesiąca (zakres: 1,6; 50,4 miesiąca).

Dane dla 48. miesięcy obserwacji zaprezentowano na podstawie publikacji:

- *FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_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 22.11.2022 r.

W przypadku badania *FIREFISH Part 1 i 2* wyniki zgromadzono dla maksymalnie 58 chorych, obejmujących niemowlęta z kohorty otrzymującej wysoką dawkę RYS z części 1 badania (N=17) i wszystkie niemowlęta z części 2 (N=41).

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### **5.1.1. 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.

#### **5.1.1.1. 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), FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)\_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_poster, FIREFISH Part 2 (Masson 2022) oraz FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)\_poster*].

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 badaniu *FIREFISH Part 1 i 2* podano informację, że odpowiednio 93% niemowląt biorących udział w badaniu żyło w 12. Mies. leczenia, natomiast we wszystkich dalszych analizowanych punktach czasowych, tj. po 24., 36. i 48. Miesiącach było to 91%. W przypadku 2 części badania *FIREFISH*, w 24. Mies. leczenia żyło 93% niemowląt.

W 4. Roku obserwacji u 81% niemowląt stwierdzono przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji (dane łącznie dla części 1 i 2).

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Ocena przeżycia całkowitego i przeżycia bez trwałej wentylacji – SMA typu 1**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<b>Przeżycie chorych</b>				
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Przeżycie całkowite	54 (93,1)**~	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		53 (91,4)**~~	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		53 (91,4)**~~~	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		53 (91,4)&&	58
<i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		38 (92,7)^^^	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		38 (92,7)##	41
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	VFS***	51 (87,9)^	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Darras 2021)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		49 (84,4)\$&	58\$\$
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		49 (84,4)&	58\$\$\$
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		47 (81,0) &&&	58

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
FIREFISH Part 2 (Darras 2021) FIREFISH Part 2 (Servais 2020) FIREFISH Part 2 (Masson 2022)	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		35 (85,4) <sup>^#</sup>	41
FIREFISH Part 2 (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		34 (82,9) <sup>###</sup>	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). Dane dla tego chorego zostały ocenzone, gdy niemowlę było w wieku 22,9 miesiąca

\*\*\*opisany jako EFS i definiowany jako przeżycie bez trwałej wentylacji (m.in. 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)

~oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 85% do 97%

--liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (91%); oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 83% do 96%

---liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (91%)

^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 < 16h/dobę, 2 dzieci: zapalenie płuc, 1 dziecko: ostra niewydolność oddechowa – związana z przebiegiem SMA typu 1 i obciążeniem chorobami współistniejącymi); odnotowane zdarzenia zostały uznane za niezwiązane z RYS i wynikające wtórnie z przebiegu choroby; oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 79% do 93%

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

^^oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 82% do 97%

#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% lub 90% CI: od 81% do 97%), liczba chorych niewymagających stosowania nieinwazyjnego lub inwazyjnego wspomaganie oddychania wyniosła 10 (24,4%; 95% CI: 12%; 40% lub 90% CI: od 14% do 38%), 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%)

##oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 82% do 97%

###w publikacji podano informację, że odsetek chorych niewymagających stosowania ciągłej wentylacji wynosił 90% (oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 78% do 95%), liczba chorych niewymagających stosowania nieinwazyjnego lub inwazyjnego wspomaganie oddychania wyniosła 8 (19,5%; 90% CI: od 10% do 32%)

\$liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (84%); oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, 90% CI: od 75% do 91%

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

\$\$\$jedno niemowlę zostało wycofane z badania i zostało ocenzone w wieku 34,1 miesiąca. Kolejnych sześć niemowląt zostało ocenionych, ponieważ w momencie odcięcia danych nie osiągnęły wieku 42 miesięcy

&spośród dziewięciorga niemowląt, które nie spełniały kryteriów EFS, w 24. Miesiącu, czworo stosowało stałą wentylację, a pięcioro zmarło;

&& liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (91%)

&&& liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji (81%)

### 5.1.1.2. BSID-III

Odsetek chorych potrafiących siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund w skali BSID-III stanowił w badaniu *FIREFISH* pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast odsetek chorych potrafiących siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund w skali BSID-III stanowił w badaniu *FIREFISH* drugorzędowy punkt końcowy.

Na podstawie danych z 24. i 48. miesiąca wykazano utrzymywanie lub systematyczną poprawę wyników w skali BSID-III u niemowląt leczonych RYS.

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. Miesiący, a po 24 miesiącach liczba chorych, u których odnotowano uzyskanie tego efektu zdrowotnego była niemal dwukrotnie wyższa i wyniosła ok. 60%, utrzymując się na zbliżonym poziomie do 48. Miesiąca (63,8%). 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). Należy podkreślić, że po 48. Miesiącach obserwacji odsetek chorych osiągających tę umiejętność znacząco wzrósł i wynosił 62,1%. Analogiczne rezultaty odnotowano w przypadku danych zaprezentowanych wyłącznie dla części 2 badania. W czasie 12 miesięcy punkt końcowy odnotowano u ok. 17% chorych, podczas gdy po 24 miesiącach 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 w 12 mies. obserwacji. Podkreślono jednak, że wyniki zawarte w ww. publikacji omawiają tylko 6 pozycji skali BSD-III, dlatego też nie odzwierciedlają

---

najtrudniejszych osiągniętych kamieni milowych. Analogicznie, także w 24. Miesiącu nie odnotowano nabycia umiejętności samodzielnego stania i chodzenia. Najtrudniejszym osiągniętym kamieniem milowym była umiejętność obrotu z boku na plecy, którą uzyskało 56,1% dzieci po 12 mies. i 29,3% dzieci po 24 miesiącu.

Należy jednak podkreślić, że wyniki BSID-III dotyczące motoryki dużej jednoznacznie wskazują na istotną skuteczność analizowanej interwencji. W 4. Roku obserwacji 5,2% chorych nabyło zdolność samodzielnego chodzenia, a 1,7% samodzielnego stania. Jest to znamienne, ponieważ zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, dzieci chore na SMA typu 1 w przypadku braku leczenia nigdy nie osiągną samodzielności w siedzeniu bez podparcia.

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 36.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III – SMA typu 1**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<b>BSID-III</b>				
<i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Servais 2020)_poster <i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Masson 2022)	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Siedzenie bez podparcia przez ≥5 sek.**	19 (32,8)***	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		35 (60,3)	58^
<i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Servais 2022)_poster	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		36 (75,0)^	48\$
<i>FIREFISH Part 1 i 2</i> (Mazurkiewicz- Beldzińska 2023)_poster	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		37 (63,8)	58`
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		12 (29,3)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		25 (61,0)	41
<i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		Siedzenie bez podparcia przez ≥30 sek.	11 (19,0)
<i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	23 (39,7)		58^
<i>FIREFISH Part 1 I 2</i> (Servais 2022)_poster	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)	35 (72,9)\$		48\$
<i>FIREFISH Part 1 i 2</i> (Mazurkiewicz- Beldzińska 2023)_poster	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)	36 (62,1)		58`
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	7 (17,1)		41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	18 (43,9)		41
<b>Najtrudniejszy osiągnięty kamień milowy^^^</b>				
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Obrót z boku na plecy	23 (56,1)#	41



Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		12 (29,3)##	41
<b>BSID III – motoryka duża``</b>				
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	Chodzenie samodzielne	0 (0,0)	58`
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		3 (5,2)	58`
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	Stanie samodzielne	0 (0,0)	58`
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		1 (1,7)	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)

\*\*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

^dane dla populacji ITT

^^z czego 4 chorych nabyło, a 32 utrzymało umiejętność siedzenia bez podparcia przez  $\geq 5$  sek. Żaden chory nie utracił tej umiejętności

^^^spośród sześciu analizowanych pozycji: utrzymanie głowy w pozycji pionowej przez 15 sek., obrót z boku na plecy, siedzenie bez podparcia przez  $\geq 5$  sek., czołganie się na brzuchu, samodzielne siedzenie, samodzielne chodzenie

#w 12. Miesiącu 18 niemowląt (44%) było w stanie utrzymywać głowę w pozycji pionowej przez 15 sek., a 34 niemowlęta (83%) były w stanie obrócić się z boku na plecy

##w 24. Miesiącu 30 niemowląt (73%) było w stanie utrzymywać głowę w pozycji pionowej przez 15 sek., a 35 niemowląt (85%) było w stanie obrócić się z boku na plecy

\$wszystkie niemowlęta, dla których dostępne były dane, w tym niemowlęta, które nie osiągnęły tego kroku milowego. Analiza przeprowadzona w miesiącu 24. Obejmuje sześciorgo niemowląt, które zmarły przed datą odcięcia danych dla analizy pierwotnej (14.11.2019 r.); analiza przeprowadzona w 36. Miesiącu nie uwzględnia tych sześciorga niemowląt. Od czasu przeprowadzenia analizy pierwotnej do daty odcięcia danych dla 36. Miesiąca obserwacji (23.11.2021 r.) nie odnotowano żadnych dodatkowych zgonów. Wyniki w 24. Miesiącu opierają się na ocenie dwóch niezależnych odczytów przeprowadzonych centralnie, natomiast wyniki w 36. Miesiącu opierają się na ocenie lekarza przeprowadzającego badanie w ośrodku

\$\$ z czego 15 chorych nabyło, a 20 utrzymało umiejętność siedzenia bez podparcia przez  $\geq 5$  sek. Żaden chory nie utracił tej umiejętności

`w przypadku brakujących danych przyjmowano brak zdobycia danej umiejętności

``wyniki po 24. Miesiącu obserwacji opierają się na ocenie dwóch niezależnych centralnych odczytów, a wyniki po 48. Miesiącu opierają się na ocenie badacza z ośrodka klinicznego. Chodzenie samodzielne odpowiada 40. Punkтови BSID III, natomiast stanie samodzielne 42. Punkтови BSID III

W publikacjach opisujących wyniki badania *FIREFISH* z części 2 badania przedstawiono zmianę wyniku w skali BSID-III względem wartości początkowej. Mediana wzrostu wyniku



w analizowanej skali wyniosła odpowiednio 7 i 14,5 w 12. i 24. Miesiącu, co świadczy o skuteczności analizowanej interwencji, która jest wyższa wraz z wydłużaniem się czasu leczenia.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Zmiana funkcji motorycznych w skali BSID-III względem wartości początkowej – SMA typu 1**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			Mediana (zakres) [pkt.]	N
<b>Zmiana względem wartości początkowej w skali BSID-III</b>				
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Zmiana względem wartości początkowej w skali BSID-III, mediana (zakres) [pkt.]	7 (-1; 21)	38
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Zmiana względem wartości początkowej w skali BSID-III, mediana (zakres) [współczynnik surowy]	7,0 (2,0; 11,0)	38
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		14,5 (8,0; 18,0)	38

### 5.1.1.3. 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>28</sup>. Wyniki te wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji oraz wyraźny wzrost liczby chorych uzyskujących kontrolę choroby

<sup>28</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  $\geq 2$  punktową redukcję zdolności do kopnięcia (lub osiągnięcie najniższego wyniku) lub  $\geq 1$ -punktową redukcję w zakresie kontroli głowy, obracania się, siedzenia, raczkowania, stania lub chodzenia.

ogółem w czasie. Należy podkreślić, 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 późniejszym okresie obserwacji, należy zwrócić uwagę na najtrudniejszy w ramach analizowanej kategorii efekt zdrowotny – najczęściej redukcja odsetka chorych w czasie 24, 36 czy 48 miesięcy względem uzyskanego w czasie 12 miesięcy świadczyła wyłącznie o osiągnięciu przez chorych trudniejszego kroku milowego a nie o pogorszeniu stanu zdrowia.

Większość niemowląt utrzymała lub wykazała poprawę w zakresie osiągania kamieni milowych ocenianych skalą HINE-2 do 36. I 48. Miesiąca terapii RYS.

Zdolność utrzymywania głowy pionowo przez cały czas odnotowano u ok. 47% chorych w 12. Miesiącu terapii, a po 48 miesiącach odsetek ten wynosił 67,2%.

Odsetek dzieci siedzących stabilnie w czasie 12 miesięcy wynosił ok. 21% a po 48 miesiącach wynosił 12,2%, przy czym należy zauważyć, że odsetek dzieci obracających się w siadzie wzrósł z 6,9% do 44,8% w podanych okresach obserwacji.

Wynik skali HINE-2 w zakresie zdolności do obracania się z pleców na brzuch również wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji – kamień milowy ogółem osiągnęło po 12 miesiącach ok. 10% dzieci, natomiast po 48 miesiącach było to niemal 45% 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 z podparciem raportowano u ok. 3,4% dzieci, natomiast po 48. Miesiącach u 8,6%, przy czym umiejętność stania bez podparcia rozwinęło 6,9% dzieci. Po 48 miesiącach zaobserwowano znaczny wzrost odsetka dzieci, u których odnotowano osiągnięcie umiejętności bujania się / podbijania na nogach w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w czasie 12 miesięcy (wzrost z 1,7% do 12,1%).

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 38.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju) – SMA typu 1**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS		
			n (%)	N	
<b>HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju)</b>					
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	<b>HINE-2: wynik ogółem</b>	45 (77,6)	58	
<i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		48 (82,8)	58	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		32 (78,0)	41	
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		35 (85,4)	41	
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	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 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	<b>HINE-2: kontrola głowy</b>	3 (17,6)	17	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		Brak zdolności utrzymania głowy prosto	7 (17,1)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			3 (7,3)	41

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS	
				n (%)	N
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		Niepewnie	17 (29,3)	58
<i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			10 (17,2)	58
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			13 (31,7)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			8 (19,5)	41
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	HINE-2: siedzenie	Utrzymywanie głowy pionowo cały czas	27 (46,6)	58
<i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			37 (63,8)	58
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)			39 (79,6)^	49***
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bęldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)			39 (67,2)	58`
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			18 (43,9)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			26 (63,4)	41
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i>	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)			36 (62,1)	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bęldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)			33 (56,9)	58`
		Wynik ogółem			

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS	
				n (%)	N
<i>FIREFISH Part 2</i> (Servais 2020)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)			25 (61,0)	41
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Nie siedzi	5 (29,4)	17
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			13 (31,7)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			8 (19,5)	41
<i>FIREFISH Part 1   2</i> (Servais 2020)_poster <i>FIREFISH Part 1   2</i> (Masson 2022)	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			9 (15,5)	58
<i>FIREFISH Part 1   2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		Siedzi z podparciem na biodrach	3 (5,2)	58
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			7 (17,1)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			3 (7,3)	41
<i>FIREFISH Part 1   2</i> (Servais 2020)_poster <i>FIREFISH Part 1   2</i> (Masson 2022)	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			11 (19,0)	58
<i>FIREFISH Part 1   2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) – part 1 i 2.		Siedzi z podparciem	7 (12,1)	58
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			8 (19,5)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			4 (9,8)	41

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS			
				n (%)	N		
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Siedzi stabilnie		12 (20,7)	58		
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			16 (27,6)	58		
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)			6 (12,2) <sup>^^</sup>	49 <sup>***</sup>		
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)			7 (12,1)	58`		
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			6 (14,6)	41		
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			10 (24,4)	41		
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			Obraca się w siadzie		4 (6,9)	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)					15 (25,9)	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)					26 (53,1) <sup>^^^</sup>	49 <sup>***</sup>
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)					26 (44,8)	58`
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	4 (9,8)	41				
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	12 (29,3)	41				
<i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	<b>HINE-2: obroty</b>	Nie obraca się			6 (35,3)	17

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS	
				n (%)	N
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			15 (36,6)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			4 (9,8)	41
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Wynik ogółem		33 (56,9)	58
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Obraca się na bok		18 (31,0)	58
<i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			18 (31,0)	58
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			13 (31,7)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			12 (29,3)	41
<i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			9 (15,5)	58
<i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	Obrót z brzucha na plecy		4 (6,9)	58
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			6 (14,6)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (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> <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Obrót z pleców na brzuch		6 (10,3)	58	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			23 (39,7)	58	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)			25 (51,0)#	49***	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)			26 (44,8)	58`	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			4 (9,8)	41	
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			18 (43,9)	41	
<i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)			Nie utrzymuje ciężaru ciała		15 (88,2)
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	25 (61,0)	41			
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	26 (63,4)	41			
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	HINE-2: stanie		Wynik ogółem	10 (17,2)	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)				9 (15,5)	58`
<i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)				9 (22,0)	41
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)				8 (13,8)	58



Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS		
				n (%)	N	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			9 (15,5)	58	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			7 (17,1)	41	
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			5 (12,2)	41	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			2 (3,4)	58	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			7 (12,1)	58	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)			11 (22,4)##	49***	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bėldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)			5 (8,6)	58`	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			2 (4,9)	41	
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			6 (14,6)	41	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bėldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)			4 (6,9)	58`	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			0 (0,0)	41	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>	12 (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* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			<b>HINE-2: chodzenie</b>	Wynik ogółem	1 (1,7)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS		
			n (%)	N	
<i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>			1 (2,4)	41	
<i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	Chodzi z podparciem	0 (0,0)	17	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		0 (0,0)	58	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		1 (1,7)**	58	
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		0 (0,0)	41	
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		1 (2,4)	41	
<i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Chodzi bez podparcia	0 (0,0)	17
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			0 (0,0)	41
<i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Nie można przetestować / nie wykonano	16 (94,1)	17
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			37 (90,2)	41
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		Buja się/podbija na nogach	1 (1,7)	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	1 (1,7)		58	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)	3 (6,1)###		49***	
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)	7 (12,1)		58`	

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS		
				n (%)	N	
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			1 (2,4)	41	
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			1 (2,4)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	<b>HINE-2: chwyt</b>	Brak chwytu	1 (5,9)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			1 (2,4)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			1 (2,4)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)			3 (17,6)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			Używa całej ręki	12 (29,3)	41
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			2 (4,9)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Używa palca wskazującego i kciuka, ale chwyt jest niedojrzały	7 (41,2)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			20 (48,8)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			16 (39,0)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Chwyt cęgowy	5 (29,4)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	5 (12,2)		41		
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	17 (41,5)		41		
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	<b>HINE-2: zdolność kopania w</b>	Nie kopie	4 (23,5)	17	

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS		
				n (%)	N	
<i>FIREFISH Part 2</i> ( <i>Masson 2022</i> )	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	pozycji na plecach		5 (12,2)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			3 (7,3)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> ( <i>Baranello 2021</i> )	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Kopie w poziomie (nogi nie unoszą się)	7 (14,2)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> ( <i>Masson 2022</i> )	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			24 (58,5)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		13 (31,7)	41		
<i>FIREFISH Part 1</i> ( <i>Baranello 2021</i> )	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Kopie pionowo w górę	3 (17,6)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> ( <i>Masson 2022</i> )	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			3 (7,3)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		4 (9,8)	41		
<i>FIREFISH Part 1</i> ( <i>Baranello 2021</i> )	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Dotyka nogi	0 (0,0)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> ( <i>Masson 2022</i> )	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			2 (4,9)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			4 (9,8)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> ( <i>Baranello 2021</i> )	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		Dotyka palców	2 (11,8)	17	
<i>FIREFISH Part 2</i> ( <i>Masson 2022</i> )	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			4 (9,8)	41	
	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			13 (31,7)	41	
<i>FIREFISH Part 1</i> ( <i>Baranello 2021</i> )	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)		HINE-2: raczkowanie	Nie podnosi głowy	14 (82,4)	17

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		RYS	
				n (%)	N
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			35 (85,4)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			31 (75,6)	41
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	Na łokciu		2 (11,8)	17
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			1 (2,4)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			3 (7,3)	41
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	Na wyciągniętej dłoni		0 (0,0)	17
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			1 (2,4)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			1 (2,4)	41
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	Płasko na brzuchu		0 (0,0)	17
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			0 (0,0)	41
<i>FIREFISH Part 1</i> (Baranello 2021)	12 (data odcięcia danych: 27.02.2019 r.)	Na rękach i kolanach		0 (0,0)	17
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021) <i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)			0 (0,0)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Masson 2022)	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)			2 (4,9)	41
<i>FIREFISH Part 2</i> (Darras 2021)	12 (data odcięcia danych: 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

\*\*\*wszystkie niemowlęta, dla których dostępne były dane, w tym niemowlęta, które nie osiągnęły tego kroku milowego. Analiza przeprowadzona w miesiącu 24. Obejmuje sześcioro niemowląt, które zmarły przed datą odcięcia danych dla analizy pierwotnej (14.11.2019 r.); analiza przeprowadzona w 36. Miesiącu nie uwzględnia tych sześciorga niemowląt

^z czego 3 chorych nabyło, a 36 utrzymało umiejętność utrzymywania głowy pionowo cały czas. Żaden chory nie utracił tej umiejętności

^^z czego 2 chorych nabyło, a 4 utrzymało umiejętność stabilnego siedzenia. Dwóch chorych utraciło tę umiejętność

^^^z czego 11 chorych nabyło (9 chorych po uprzednim zdobyciu umiejętności stabilnego siedzenia), a 15 utrzymało umiejętność obracania się w siadzie. Żaden chory nie utracił tej umiejętności

#z czego 3 chorych nabyło, a 22 chorych utrzymało umiejętność obrotu z pleców na brzuch. Żaden chory nie utracił tej umiejętności

##z czego 5 chorych nabyło, a 6 utrzymało umiejętność stania z podparciem. Jeden chory utracił tę umiejętność

###z czego 2 chorych nabyło, a 1 chory utrzymał umiejętność bujania się/podbijania na nogach. Żaden chory nie utracił tej umiejętności

`w przypadku brakujących danych przyjmowano brak zdobycia danej umiejętności

#### 5.1.1.4. CHOP-INTEND

Wyniki badania *FIREFISH Part 1 i 2* wykazały istotną kliniczną poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND (poprawa o co najmniej 4 punkty) u ok. 90% chorych w czasie 12 i 24 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. Miesiący oraz u ok. 85% chorych w czasie 48 miesięcy.

Najwięcej chorych osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND wynoszący co najmniej 40 punktów w każdym analizowanym punkcie czasowym. Należy jednak podkreślić, że aż 66% chorych w 48. 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* dla części 1. Badania 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* dla części 2. Badania, , odsetek ten wyniósł ok. 54%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND – SMA typu 1**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<b>CHOP-INTEND</b>				
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Poprawa o $\geq 4$ pkt.	52 (89,7)	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		51 (87,9)	58
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		37 (90,2)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		37 (90,2)	41
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Uzyskanie wyniku $\geq 40$ pkt.	33 (56,9)	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		43 (74,1)	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		36 (78,3)	46**
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		40 (85,1)	47**
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		23 (56,1)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		31 (75,6)	41
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	Uzyskanie wyniku $\geq 50$ pkt.	9 (15,5)	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		28 (48,3)	58

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		31 (66,0)	47**
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		8 (19,5)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		18 (43,9)\$	41
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)	Uzyskanie wyniku $\geq 60$ pkt.	0 (0,0)	58
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		5 (8,6)	58
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>	12 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		0 (0,0)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		4 (9,8)\$\$	41
<i>FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)</i>	12 (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 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		22 (53,7)	41
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>				
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		29 (70,7)	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)

\*\*N obliczone na podstawie liczby niemowląt z Kohorty B z *FIREFISH Part 1 i 2*, dla których dostępne były dane odpowiednio w 36. i 48. Miesiącu

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

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

W badaniu *FIREFISH Part 1 i 2* 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.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 40.**  
**Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej – SMA typu 1**

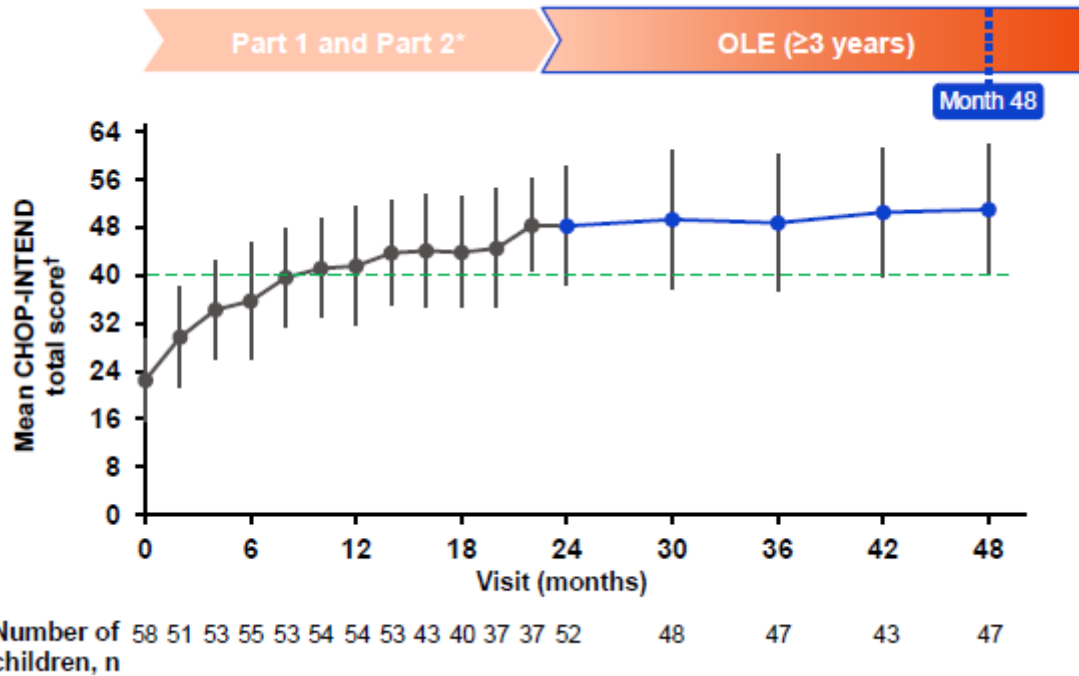
Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			Mediana (IQR) [pkt.]	N
<b>Zmiana względem wartości początkowej w skali CHOP-INTEND [pkt]</b>				
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Zmiana względem wartości początkowej w skali CHOP-INTEND, mediana (IQR)	20 (15; 24)	54
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		27 (20; 31)	52

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 24 miesięcy leczenia dla części 2 badania oraz w czasie 36 miesięcy leczenia dla części 1 i 2 przedstawiono na wykresach poniżej. Zaprezentowane dane przedstawiają jednoznaczny i bardzo silny trend wzrostowy w zakresie poprawy wyniku w skali CHOP-INTEND w czasie.

**Rysunek 10.**

**Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej dla FIREFISH Part 1 i 2 do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 1**



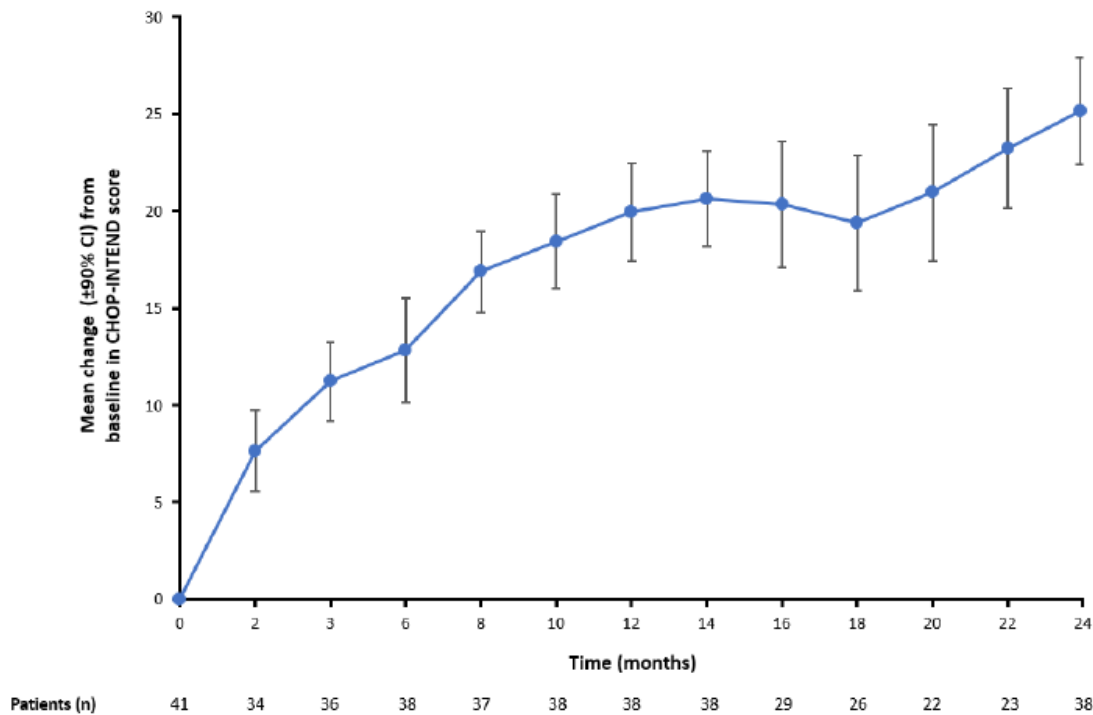
Data odcięcia danych: 22.11.2022 r.

† ± odchylenie standardowe (SD)

Źródło: FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster

**Rysunek 11.**

**Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej dla FIREFISH Part 2 do 24. miesiąca obserwacji – SMA typu 1**



Data odcięcia danych: 12.11.2020 r.

W skali CHOP-INTEND możliwe jest zdobycie od 0 do 64 punktów, gdzie wyższe wyniki wskazują na bardziej rozwinięte funkcje motoryczne

Źródło: FIREFISH Part 2 (Masson 2022)

### 5.1.1.5. 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 najdłuższym, 48 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. 85% chorych mogła być karmiona doustnie, a po 48 miesiącach odsetek ten wynosił 91,8%. Z kolei odsetki chorych, którzy mogli być karmieni doustnie przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia wyniosły w czasie 12 i 48 miesięcy odpowiednio ok. 76% i ok. 84%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Ocena zdolności przełykania i karmienia doustnego – SMA typu 1**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<b>Przełykanie</b>				
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Zachowanie zdolności przełykania	51 (94,4)	54
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Darras 2021)_poster</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		50 (96,2)	52 <sup>^</sup>
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		48 (96,0) <sup>@</sup>	50 <sup>@@</sup>
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		47 (95,9)	49
<i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		36 (94,7)	38
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>	24 (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> <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Zdolność do karmienia doustnie	49 (84,5) <sup>##</sup>	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		48 (82,8) <sup>###</sup>	58
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		34 (89,5) <sup>@@@</sup>	38 <sup>`</sup>
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		45 (91,8)	49
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i> <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	12 (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		34 (82,9)	41 <sup>^</sup>
<i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		35 (85,4)	41 <sup>^^</sup>

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)	Zdolność do karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia	41 (75,9)**	54
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Darras 2021)_poster</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		41 (78,8)^	52^
<i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>	36 (data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)		30 (78,9)``	38`
<i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>	48 (data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)		41 (83,7)```	49
<i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>	12* (data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)		28 (73,7)***	38
<i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>	24 (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)		29 (76,3)#	38^^

\*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

^obejmuje 68% (28 z 41) niemowląt, które mogły być karmione wyłącznie doustnie i 15% (6 z 41), które były karmione doustnie w połączeniu ze stosowaniem zgłębnika

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

^^obejmuje 71% (29 z 41) niemowląt karmionych wyłącznie doustnie, 7% (3 z 41) niemowląt karmionych wyłącznie przez zgłębnik i 15% (6 z 41) niemowląt karmionych doustnie w połączeniu ze stosowaniem zgłębnika

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

##obejmuje chorych, którzy byli karmieni wyłącznie doustnie (41 chorych w 12. Miesiącu) oraz chorych, którzy byli karmieni doustnie w połączeniu ze stosowaniem zgłębnika (8 chorych) w 12. Miesiącu

###obejmuje chorych, którzy byli karmieni wyłącznie doustnie (41 chorych w 24. Miesiącu) oraz chorych, którzy byli karmieni doustnie w połączeniu ze stosowaniem zgłębnika (7 chorych) w 24. Miesiącu

@z czego żaden chory nie nabył, 33 utrzymało, natomiast 1 chory utracił zdolność przełykania

@@obejmuje wszystkie niemowlęta, dla których dostępne były dane, w tym bez zdolności przełykania

@@@z czego 1 chory nabył, 33 utrzymało, a 2 chorych utraciło zdolność karmienia doustnego

`obejmuje wszystkie niemowlęta, dla których dostępne były dane, w tym bez zdolności karmienia doustnego

``z czego 2 chorych nabyło, 28 utrzymało, a 1 chory utracił zdolność karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia. Wynik uwzględnia 4 niemowlęta karmione doustnie w połączeniu z rurką do karmienia i 4 niemowlęta karmione wyłącznie przez rurkę do karmienia

```siedmioro dzieci karmionych doustnie w połączeniu ze zgłębnikiem i czworo dzieci karmionych wyłącznie przez zgłębnik

### 5.1.1.6. 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>29</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 42.**  
**Ocena częstości hospitalizacji – SMA typu 1**

| 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 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Darras 2021)_poster</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 20 (34,5) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |               | 20 (48,8) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez</i>        | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 14 (34,1) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | 1-3           | 6 (10,3)  | 58 |

<sup>29</sup> zgodnie z publikacją *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)\_prez* przedstawiającą wyniki dla uczestników części 2 badania, w okresie tym odnotowano dodatkowo (nowe) 22 hospitalizacje

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.] | Punkt końcowy | RYS       |    |
|--------------------------------------------------|-------------|---------------|-----------|----|
|                                                  |             |               | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |             |               | 3 (7,3)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> |             | 4-7           | 2 (3,4)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |             |               | 2 (4,9)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> |             | 8-14          | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |             |               | 5 (12,2)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> |             | 15-21         | 3 (5,2)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |             |               | 3 (7,3)   | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> |             | ≥22           | 9 (15,5)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            |             |               | 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, po 36 miesiącach 0,70, a po 48 miesiącach 0,63. Należy więc podkreślić, że wraz z wydłużaniem się czasu leczenia częstość hospitalizacji skorygowana o ekspozycję malała, co świadczy o długookresowej skuteczności RYS. Analogiczne wyniki uzyskano wśród chorych uczestniczących wyłącznie w 2 części badania *FIREFISH*.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**  
**Ocena wskaźnika hospitalizacji – SMA typu 1**

| 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><br><i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_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><br><i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                   | 0,92 (b/d)        | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                                                    | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                   | 0,70 (b/d)        | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>                                    | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                   | 0,63 (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)

### 5.1.2. 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.

#### **5.1.2.1. Zgony**

W badaniu *FIREFISH* w trakcie 48-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano łącznie 6 zgonów. Większość z tych zgonów wystąpiła w wyniku zdarzeń niepożądanych, które uznano jako niezwiązane z leczeniem, w następstwie przebiegu SMA.

Należy podkreślić, że w okresie między 12. a 24. miesiącem leczenia, między 12. a 36. miesiącem leczenia, a także do 48. miesiąca obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 44.**  
**Częstość występowania zgonów – SMA typu 1**

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy | RYS       |    |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|-----------|----|
|                                                                  |                                             |               | n (%)     | N  |
| Zgony ogółem                                                     |                                             |               |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Zgony ogółem  | 6 (10,3)* | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.) |               | 6 (10,3)* | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.) |               | 6 (10,3)* | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |               | 3 (7,3)   | 41 |

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

### 5.1.2.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 98% chorych w czasie 12 miesięcy i u wszystkich chorych w dłuższym okresie obserwacji (24., 36., 48. miesięcy). U żadnego chorego nie stanowiły one przyczyny zakończenia leczenia, a u pojedynczych chorych doprowadziły do zmiany dawkowania/ przerwania stosowania leku. W czasie 48 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 65,5% w czasie 48 miesięcy.

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 36. i 48. Miesiącu obserwacji zaliczono gorączkę, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie płuc. Były to zdarzenia, które odnotowywano najczęściej również w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia. Należy podkreślić, że zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej.

Dodatkowo należy podkreślić, że częstość występowania zapalenia płuc zmniejszyła się w czasie 36 miesięcy u niemowląt leczonych RYS (34,37 na 100 pacjentolat w okresie 0-12 miesięcy; 15,16 na 100 pacjentolat w okresie 12-24 miesięcy; 7,86 na 100 pacjentolat w okresie 24-36 miesięcy).

W badaniu *FIREFISH Part 2* przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5$  chorych. Najczęściej raportowano zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowało u ok. 50% chorych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych – SMA typu 1**

| 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 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                 | 58 (100,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                 | 58 (100,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 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 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                 | 41 (100,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia | 0 (0,0)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                 | 0 (0,0)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                                 | 0 (0,0)    | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 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 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                                                                           | 0 (0,0)                                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku | 3 (5,2)                                 | 58        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.) |                                                                                           | 3 (5,2)                                 | 58        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.) |                                                                                           | 4 (6,9)                                 | 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 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                                                                           | 2 (4,9)                                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                                                                           | Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem | 5 (8,6)   |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.) | 5 (8,6)***                                                                                |                                         | 58        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.) | 5 (8,6)***                                                                                |                                         | 58        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | 3 (7,3)**                                                                                 |                                         | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | 3 (7,3)**                                                                                 |                                         | 41        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3.-5.                                           |                                         | 34 (58,6) |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.) |                                                                                           | 36 (62,1)                               | 58        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.) |                                                                                           | 38 (65,5)                               | 58        |

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                      | RYS       |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|-----------|----|
|                                                                  |                                              |                                    | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                    | 22 (53,7) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 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: 14.11.2019 r.) | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 28 (48,3) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                    | 32 (55,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                    | 33 (56,9) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                    | 36 (62,1) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>                            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                    | 19 (46,3) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                    | 22 (53,7) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zapalenie oskrzeli                 | 6 (14,6)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                 | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zapalenie płuc                     | 18 (31,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                    | 23 (39,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                    | 25 (43,1) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                    | 28 (48,3) | 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 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                    | 19 (46,3) | 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.) | Zapalenie nosogardzieli | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                         | 12 (20,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i> | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                         | 14 (24,1) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                         | 5 (12,2)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                         | 7 (17,1)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Nieżyt nosa             | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                         | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i> | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                         | 11 (19,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                         | 5 (12,2)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                         | 5 (12,2)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Kaszel                  | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i> | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                         | 10 (17,2) | 58 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                |                                              |                         |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i> | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zaparcie                | 11 (19,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                         | 15 (25,9) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i> | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                         | 15 (25,9) | 58 |

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy | RYS       |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|-----------|----|
|                                                                  |                                              |               | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |               | 15 (25,9) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |               | 8 (19,5)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</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.) | Biegunka      | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 12 (20,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |               | 12 (20,7) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 6 (14,6)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                 | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |               | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Wymioty       | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |               | 11 (19,0) | 58 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>               |                                              |               |           |    |
| <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 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 31 (53,4) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |               | 35 (60,3) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bełdzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |               | 36 (62,1) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |               | 16 (39,0) | 41 |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy | RYS       |    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|-----------|----|
|                                                          |                                              |               | n (%)     | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</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 1 i 2 (Masson 2022)</i>                 | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |               | 8 (13,8)  | 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)

\*\*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)

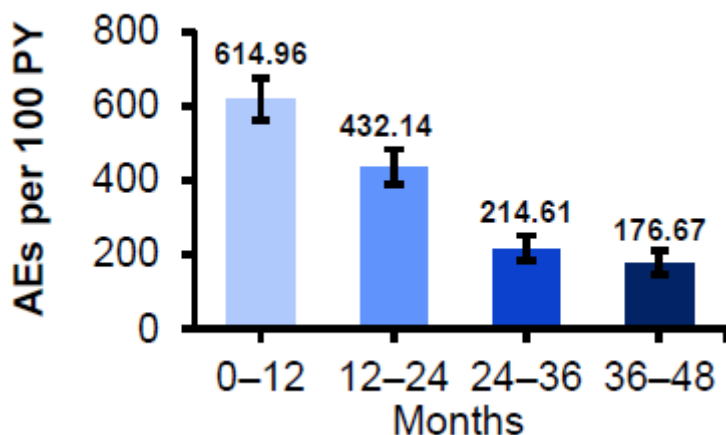
\*\*\*wykluczono AE, które rozpoczęły się > 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki RYS

Należy podkreślić, że odnotowano także redukcję częstości występowania AE ogółem wraz z wydłużaniem się czasu leczenia. W związku z powyższym nie należy interpretować częstości występowania zdarzeń niepożądanych bez odniesienia do czasu leczenia.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

### Rysunek 12.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję do 48. miesiący obserwacji dla FIREFISH Part 1 i 2 – SMA typu 1**



Data odcięcia danych: 22.11.2022 r.

Źródło: FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster



### 5.1.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 17%, chorych w czasie 12 miesięcy. W czasie 48 miesięcy częstość występowania tych zdarzeń pozostała na tym samym poziomie i wynosiła ok. 17%. Należy podkreślić, że u żadnego chorego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 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 46.**  
**Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 1**

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                                                   | RYS       |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                  |                                              |                                                                 | n (%)     | N  |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>                |                                              |                                                                 |           |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem               | 8 (13,8)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                 | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                                 | 10 (17,2) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>                            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                                 | 7 (17,1)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                 | 7 (17,1)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zakończenia leczenia | 0 (0,0)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                 | 0 (0,0)   | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                                 | 0 (0,0)   | 58 |

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                                                                             | RYS     |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|
|                                                                  |                                              |                                                                                           | n (%)   | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>                            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                                           | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                                           | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                                           | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                                                           | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>                            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                                                           | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zdarzenia niepożądane oftalmologiczne ogółem                                              | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster</i>                 | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                                                           | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                                           | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                                                           | 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)

#### 5.1.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% chorych w czasie 12 miesięcy oraz u 77,6% chorych w czasie 48 miesięcy. U żadnego chorego w czasie 48 miesięcy wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie doprowadziło do zakończenia leczenia a tylko u 5,2% 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%.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem zarówno w drugiej, jak i łącznie pierwszej i drugiej części badania w 24. Mies. obserwacji należało zapalenie płuc oraz niewydolność oddechowa. Te same zdarzenia występowały najczęściej w 36. I 48. Mies. obserwacji w badaniu *FIREFISH Part 1 i 2*.

Dodatkowo podano informację, że w obydwu punktach czasowych nie odnotowano ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych i wszystkie z wyjątkiem dwóch ustąpiły w trakcie dalszego leczenia.

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 47.**  
**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych – SMA typu 1**

| 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 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                               |                   | 40 (69,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                               |                   | 43 (74,1) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                               |                   | 45 (77,6) | 58 |

| Badanie<br>(publikacja)                                                    | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                                                             | Stopień<br>nasilenia | RYS                                                                                                      |        |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                                            |                                                 |                                                                           |                      | n (%)                                                                                                    | N      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)                                    | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |                                                                           |                      | 24 (58,5)                                                                                                | 41     |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2022)                                    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                                                                           |                      | 28 (68,3)                                                                                                | 41     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Masson 2022)                                | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  | Ciężkie zdarzenia<br>niepożądane<br>prowadzące do<br>zakończenia leczenia | Ogółem               | 0 (0,0)                                                                                                  | 58     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2022)_poster                        | 36<br>(data odcięcia danych:<br>23.11.2021 r.)  |                                                                           |                      | 0 (0,0)                                                                                                  | 58     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Mazurkiewicz-<br>Beldzińska<br>2023)_poster | 48<br>(data odcięcia danych:<br>22.11.2022 r.)  |                                                                           |                      | 0 (0,0)                                                                                                  | 58     |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)                                    | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  |                                                                           |                      | 0 (0,0)                                                                                                  | 41     |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2022)                                    | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                                                                           |                      | 0 (0,0)                                                                                                  | 41     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Masson 2022)                                | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                                                                           |                      | Ciężkie zdarzenia<br>niepożądane<br>prowadzące do zmiany<br>dawkowania<br>/przerwania<br>stosowania leku | Ogółem |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Servais 2022)_poster                        | 36<br>(data odcięcia danych:<br>23.11.2021 r.)  | 2 (3,4)                                                                   | 58                   |                                                                                                          |        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Mazurkiewicz-<br>Beldzińska<br>2023)_poster | 48<br>(data odcięcia danych:<br>22.11.2022 r.)  | 3 (5,2)                                                                   | 58                   |                                                                                                          |        |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)                                    | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.)  | 1 (2,4)                                                                   | 41                   |                                                                                                          |        |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2022)                                    | 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</i><br>(Servais 2020)_poster                        | 12*<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zapalenie płuc                                                            | Ogółem               | 15 (25,9)                                                                                                | 58     |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Masson 2022)                                | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.)  |                                                                           |                      | 20 (34,5)                                                                                                | 58     |

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy                           | Stopień nasilenia                                                 | RYS                     |           |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|
|                                                                  |                                             |                                         |                                                                   | n (%)                   | N         |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.) |                                         |                                                                   | 21 (36,2)               | 58        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.) |                                         |                                                                   | 25 (43,1)               | 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 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                         |                                                                   | 3.-5. Stopień nasilenia | 10 (24,4) |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Zapalenie oskrzelików                   | Ogółem                                                            | 16 (39,0)               | 41        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                         | Ogółem                                                            | 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 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                         |                                                                   | 2 (4,9)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zapalenie oskrzeli                      | 3.-5. Stopień nasilenia                                           | 2 (4,9)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                         | Ogółem                                                            | 1 (2,4)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                         |                                                                   | 1 (2,4)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                         | Zakażenie układu moczowego wywołane przez <i>Escherichia Coli</i> | Ogółem                  | 1 (2,4)   |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | 1 (2,4)                                 |                                                                   |                         | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego | Ogółem                                                            | 1 (2,4)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                         |                                                                   | 1 (2,4)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                         | 3.-5. Stopień nasilenia                                           | 1 (2,4)                 | 41        |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                         |                                                                   |                         |           |

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy                               | Stopień nasilenia                  | RYS     |         |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|---------|---------|
|                                                                  |                                             |                                             |                                    | n (%)   | N       |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Rotawirusowe zakażenie przewodu pokarmowego | Ogółem                             | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Grypa                                       | Ogółem                             | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                                    | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             | 3.-5. Stopień nasilenia            | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             | Zakażenie dolnych dróg oddechowych | Ogółem  | 2 (3,4) |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | 1 (2,4)                                     |                                    |         | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | 1 (2,4)                                     |                                    |         | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zapalenie gardła                            | Ogółem                             | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                                    | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Bakteryjne zapalenie płuc                   | Ogółem                             | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                                    | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             | 3.-5. Stopień nasilenia            | 1 (2,4) | 41      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Wirusowe zapalenie płuc                     | Ogółem                             | 2 (3,4) | 58      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.) |                                             |                                    | 5 (8,6) | 58      |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.) |                                             |                                    | 5 (8,6) | 58      |

| Badanie (publikacja)                       | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy                               | Stopień nasilenia | RYS                     |         |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------|
|                                            |                                             |                                             |                   | n (%)                   | N       |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             |                   | 3.-5. Stopień nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>   | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Zakażenie dróg oddechowych                  | Ogółem            | 2 (3,4)                 | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             |                   | 3.-5. Stopień nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>   | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych | Ogółem            | 2 (3,4)                 | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Wirusowe zakażenie dróg oddechowych         | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Zapalenie tchawicy                          | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Zapalenie tchawicy i oskrzeli               | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                             |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>       | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                             |                   | 3.-5. Stopień nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>       | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Sepsa                                       | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                             |                                             |                   |                         |         |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                                              | Stopień nasilenia         | RYS      |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|----|
|                                                                       |                                              |                                                            |                           | n (%)    | N  |
| <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>                              | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Odwodnienie                                                | Ogółem                    | 2 (3,4)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                                            |                           | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                                  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                            |                           | 2 (4,9)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                                            | 3-5.<br>Stopień nasilenia | 1 (2,4)  | 41 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                              |                                                            |                           |          |    |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                                  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Hipotonia                                                  | Ogółem                    | 2 (4,9)  | 41 |
|                                                                       |                                              | Wodogłowie                                                 |                           | 1 (2,4)  | 41 |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                              |                                                            |                           |          |    |
| <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>                              | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zatrzymanie akcji serca                                    | Ogółem                    | 2 (3,4)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                                            |                           | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                                  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                            |                           | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                                  | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  | Częstoskurcz zatokowy                                      | Ogółem                    | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                                  | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                            |                           | 1 (2,4)  | 41 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                              |                                                            |                           |          |    |
| <i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2020)_poster</i>                      | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory distress</i> ) | Ogółem                    | 3 (5,2)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1   2 (Masson 2022)</i>                              | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                            |                           | 5 (8,6)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1   2 (Servais 2022)_poster</i>                      | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                            |                           | 6 (10,3) | 58 |



| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                                                         | Stopień nasilenia       | RYS      |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|----|
|                                                                  |                                              |                                                                       |                         | n (%)    | N  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                                       |                         | 6 (10,3) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i>                 | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                                       |                         | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                                                       |                         | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                       | 3.-5. Stopień nasilenia | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                       | Ogółem                  | 3 (7,3)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2020)_poster</i>                 | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                                       |                         | 3 (5,2)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                       |                         | 3 (5,2)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                       |                         | 3 (5,2)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  | Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory failure</i> )             | Ogółem                  | 2 (4,9)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                       |                         | 2 (4,9)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  |                                                                       | 3.-5. Stopień nasilenia | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                       |                         | 3 (5,2)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                                       |                         | 3 (5,2)  | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                             | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.)  | Ostra niewydolność oddechowa (ang. <i>acute respiratory failure</i> ) | Ogółem                  | 1 (2,4)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  |                                                                       |                         | 2 (4,9)  | 41 |
| <i>FIREFISH Part 1 I 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Zaburzenia wdychania powietrza (ang. <i>aspiration</i> )              | Ogółem                  | 2 (3,4)  | 58 |

| Badanie<br>(publikacja)                     | OBS [mies.]                                    | Punkt końcowy                 | Stopień<br>nasilenia | RYS                           |         |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|---------|
|                                             |                                                |                               |                      | n (%)                         | N       |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                               |                      | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2020)     | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) |                               |                      | 2 (4,9)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                               |                      | 3.-5.<br>Stopień<br>nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2</i><br>(Masson 2022) | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) | Niedodma                      | Ogółem               | 2 (3,4)                       | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                               |                      | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2020)     | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) |                               |                      | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                               |                      | 3.-5.<br>Stopień<br>nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zapalenie dróg<br>oddechowych | Ogółem               | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2020)     | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) |                               |                      | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                               |                      | 3.-5.<br>Stopień<br>nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Zespół bezdechu<br>sennego    | Ogółem               | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2020)     | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) |                               |                      | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) |                               |                      | 3.-5.<br>Stopień<br>nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2020)     | 24<br>(data odcięcia danych:<br>12.11.2020 r.) | Kaszel                        | Ogółem               | 1 (2,4)                       | 41      |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           |                                                |                               |                      |                               |         |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Darras 2021)     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>14.11.2019 r.) | Wymioty                       | Ogółem               | 1 (2,4)                       | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2</i><br>(Masson 2020)     | 24                                             |                               |                      | 1 (2,4)                       | 41      |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy                                           | Stopień nasilenia | RYS                     |         |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------|
|                                                          |                                             |                                                         |                   | n (%)                   | N       |
|                                                          | (data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)       | Zaparcie                                                | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
|                                                          |                                             | Biegunka                                                |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
|                                                          |                                             | Choroba refluksowa przełyku i żołądka                   |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                             |                                                         |                   |                         |         |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                 | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Hipotonia                                               | Ogółem            | 2 (3,4)                 | 58      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                     | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                         |                   | 3.-5. Stopień nasilenia | 2 (4,9) |
|                                                          |                                             | Ogółem                                                  | 1 (2,4)           |                         | 41      |
|                                                          |                                             | 3.-5. Stopień nasilenia                                 | 1 (2,4)           | 41                      |         |
| <b>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</b>      |                                             |                                                         |                   |                         |         |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                     | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) | Wnętrostwo (ang. <i>cryptorchism</i> )                  | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                     | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) |                                                         |                   | 1 (2,4)                 | 41      |
| <i>FIREFISH Part 2 (Darras 2021)</i>                     | 12<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                         |                   | 3.-5. Stopień nasilenia | 1 (2,4) |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                     | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Malrotacja jelit z wtórnym skrętem jelit                | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |                                             |                                                         |                   |                         |         |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                     | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Nieprawidłowe nasycenie tlenem                          | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         |                                             |                                                         |                   |                         |         |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i>                     | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Brak możliwości oddychania (ang. <i>near drowning</i> ) | Ogółem            | 1 (2,4)                 | 41      |
| <b>Inne SAE</b>                                          |                                             |                                                         |                   |                         |         |

| Badanie (publikacja)                 | OBS [mies.]                                 | Punkt końcowy | Stopień nasilenia | RYS     |    |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|-------------------|---------|----|
|                                      |                                             |               |                   | n (%)   | N  |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2020)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.) | Inne*         | Ogółem            | 2 (4,9) | 41 |

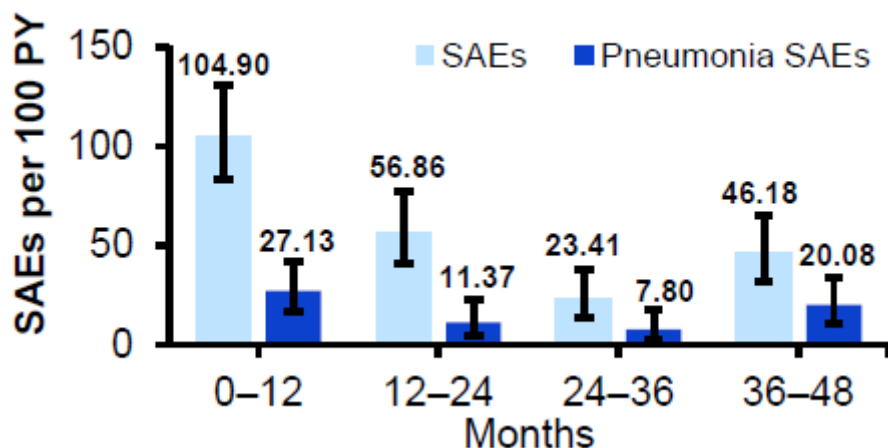
\*kategoria obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, zachłyśnięcie (ang. *aspiration*), zapalenie oskrzelików, odwodnienie, hipotonię i niewydolność oddechową (ang. *respiratory failure*)

Odnotowano także redukcję częstości występowania SAE ogółem wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, co świadczy o korzystnym długookresowym profilu bezpieczeństwa RYS. W 48. Miesiącu raportowano wzrost częstości występowania zapalenia płuc, co prawdopodobnie było skorelowane z nawrotem zakażeń dróg oddechowych obserwowanym po złagodzeniu środków ograniczających rozprzestrzenianie się COVID-19.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

#### Rysunek 13.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkiego zapalenia płuc skorygowanych o ekspozycję do 48. Miesiący obserwacji dla *FIREFISH Part 1 i 2* – SMA typu 1



Data odcięcia danych: 22.11.2022 r.

Źródło: *FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster*

### 5.1.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Do 24. Miesiąca nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, natomiast do 48. Miesiąca obserwacji odsetek chorych z tymi zdarzeniami wynosił jedynie 3,4%.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**

**Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 1**

| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                  | Punkt końcowy                                             | RYS     |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|----|
|                                                                  |                                              |                                                           | n (%)   | N  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>        |                                              |                                                           |         |    |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 12.11.2020 r.)  | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem | 0 (0,0) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                 | 36<br>(data odcięcia danych: 23.11.2021 r.)  |                                                           | 2 (3,4) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i> | 48<br>(data odcięcia danych: 22.11.2022 r.)  |                                                           | 2 (3,4) | 58 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Servais 2020)</i>                            | 12*<br>(data odcięcia danych: 14.11.2019 r.) |                                                           | 0 (0,0) | 41 |
| <i>FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i>                             | 24<br>(data odcięcia danych: 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)

## 5.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu

### Badanie *FIREFISH* vs badanie *ENDEAR/SHINE- ENDEAR*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu została przeprowadzona na podstawie badań *FIREFISH* i badania *ENDEAR/SHINE-ENDEAR*.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze z punktu widzenia porównań pośrednich podobieństwa oraz różnice pomiędzy nimi.

**Tabela 49.**
**Wstępne porównanie badań *FIREFISH*, *ENDEAR* i *SHINE-ENDEAR***

| Porównanie                          | Badania                                                                                 |                                             |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <i>FIREFISH</i><br>Badanie 1R, RYS                                                      | <i>ENDEAR</i><br>Badanie RCT, NUS<br>vs PLC | <i>SHINE-ENDEAR</i><br>Badanie grup równoległych, NUS                                                                                                            |
| Podobieństwa w kryteriach włączenia | Wiek, potwierdzenie choroby badaniem genetycznym, wymaganie obecności 2 kopii genu SMN2 |                                             |                                                                                                                                                                  |
| Różnice w kryteriach włączenia      | Jednoznacznie wskazano na obecność objawów klinicznych SMA typu 1                       |                                             | Brak sprecyzowanego typu SMA, jednak wszystkie dzieci wykazywały cechy zgodne z fenotypem, który z dużym prawdopodobieństwem może być zaklasyfikowany jako typ 1 |
|                                     | Nie włączano chorych wymagających wentylacji mechanicznej lub tracheostomii             |                                             | Brak ograniczeń w zakresie włączania chorych wymagających wentylacji mechanicznej lub tracheostomii                                                              |
| Okres obserwacji                    | Mediana: 283 dni<br>Wyniki dostępne również dla:<br>12 miesięcy i 36 miesięcy           | Mediana:<br>NUS: 280 dni, BSC:<br>187 dni   | Okolo 3,5 roku                                                                                                                                                   |

\*Badanie *SHINE* stanowi przedłużenie badań dla NUS, w tym przedłużenie badania *ENDEAR*.

Szczegółowa charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania *FIREFISH* została przedstawiona w rozdziale 18.6.1. a chorych uczestniczących w badaniu *ENDEAR* – w rozdziale 18.6.8.

W poniższych rozdziałach przeprowadzono oddzielnie analizę dla:

- 12 miesięcy (oraz 9,3 miesiąca) – porównanie RYS vs NUS na podstawie badań *FIREFISH* i *ENDEAR*;
- 36 miesięcy – porównanie RYS vs NUS na podstawie badań *FIREFISH* i *SHINE-ENDEAR*.

### 5.2.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – 12 miesięcy

Wyniki dotyczące przeżycia pochodzące z badania *FIREFISH* zostały poddane ocenie po 12 miesiącach.

Z kolei dla dychotomicznych punktów końcowych, dla których przeprowadzono porównania pośrednie, analizy przeprowadzono dla:

- 1) zmodyfikowanego okresu obserwacji wynoszącego ok. 9,3 m-ca  
Okres obserwacji w badaniu *ENDEAR* był zasadniczo krótszy niż w badaniu *FIREFISH*, co w sposób jednoznaczny mogło wpłynąć faworyzująco na wyniki dla rysdyplamu. W celu wyeliminowania tego ograniczenia zdecydowano o wykorzystaniu zmodyfikowanej bazy danych, z której uzyskano wyniki dla rysdyplamu w okresie obserwacji wynoszącym 283 dni (mediana). W badaniu *ENDEAR* okres obserwacji w grupie NUS wynosił 280 dni;
- 2) okresu obserwacji, dla którego dostępne są wyniki badania *FIREFISH*, tj. 12 m-cy.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie populacji z tych badań przed zastosowaniem dopasowania.

**Tabela 50.**  
**Charakterystyka populacji z badania *FIREFISH* przed dostosowaniem do populacji z badania *ENDEAR***

| Charakterystyka chorych                                                                             | Badanie <i>FIREFISH</i> | Badanie <i>ENDEAR</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                                                                                     | RYS                     | NUS                   |
|                                                                                                     | N=58                    | N=80                  |
| Wiek przyjęcia pierwszej dawki leku, średnia (SD) [dni]                                             | 163 (44)                | 163 (b/d)             |
| Płeć żeńska, %                                                                                      | 57                      | 54                    |
| Wiek wystąpienia pierwszych objawów, średnia (SD) [tyg.]                                            | 7,2 (3)                 | 7,9 (b/d)             |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [tyg.]                                                           | 13,0 (5,9)              | 13,2 (b/d)            |
| Wiek, w którym nastąpiła diagnoza, średnia (SD) [tyg.]                                              | 12,7 (6)                | 12,6 (b/d)            |
| Wynik w skali CHOP-INTEND, średnia (SD)                                                             | 22,47 (6,79)            | 26,63 (8,13)          |
| % chorych wymagających wsparcia w odżywianiu: niezdolni do przelknięcia / odżywianie przez zgłębnik | 9                       | 9                     |
| % chorych wymagających wentylacji                                                                   | 29                      | 26                    |

| Charakterystyka chorych            | Badanie <i>FIREFISH</i> | Badanie <i>ENDEAR</i> |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                    | RYS                     | NUS                   |
|                                    | N=58                    | N=80                  |
| Wynik w skali HINE-2, średnia (SD) | 0,93 (0,95)             | 1,29 (1,07)           |

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji z badania *FIREFISH* przed i po dostosowaniu do populacji z badania *ENDEAR*. W wyniku zastosowania tej metody uzyskano znacznie lepszą homogeniczność populacji.

**Tabela 51.**  
**Charakterystyka populacji z badania *FIREFISH* dostosowanej do populacji z badania *ENDEAR***

| Charakterystyka początkowa                                | Badanie <i>FIREFISH</i>             |  | Badanie <i>ENDEAR</i> |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------|
|                                                           | RYS                                 |  | NUS i BSC             |
|                                                           | Przed dopasowaniem do <i>ENDEAR</i> |  |                       |
| N (efektywna wielkość próby)                              | 58                                  |  | 121                   |
| Wiek przyjęcia pierwszej dawki leku, średnia [dni]        | 163                                 |  | 169                   |
| Płeć żeńska, %                                            | 57                                  |  | 55                    |
| Wiek wystąpienia pierwszych objawów, średnia [tyg.]       | 51                                  |  | 60                    |
| Czas trwania choroby (wizyta skryningowa), średnia [tyg.] | 91                                  |  | 94                    |
| Wiek, w którym nastąpiła diagnoza, średnia [tyg.]         | 12,7                                |  | 14,3                  |
| Wynik w skali CHOP-INTEND, średnia                        | 22,47                               |  | 27,24                 |
| Wynik w skali HINE-2, średnia                             | 0,93                                |  | 1,37                  |
| % chorych wymagających wentylacji                         | 29                                  |  | 22                    |

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy MAIC oraz odniesiono się do wyników uzyskanych w wyniku zestawienia danych. Wyniki uzyskane na podstawie zestawienia danych odnoszą się do danych przed zastosowaniem dopasowania populacji i cechują się niższą wiarygodnością.



W związku z powyższym przyjęto, że analiza MAIC będzie stanowiła analizę podstawową a zestawienie danych będzie traktowane jako analiza wrażliwości.

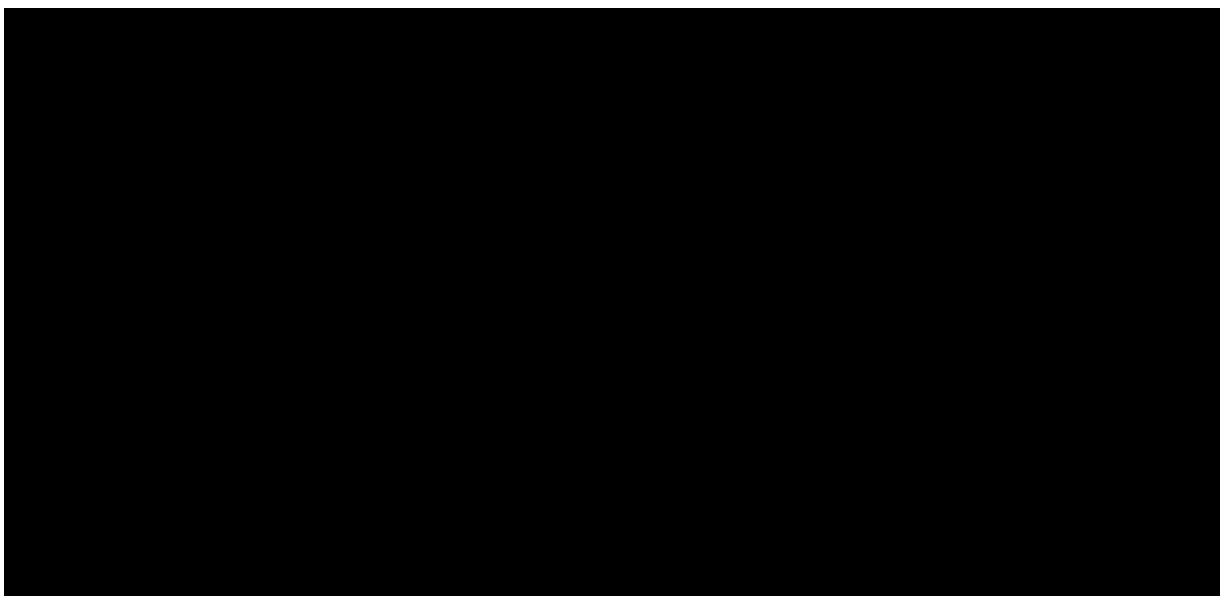
#### **5.2.1.1. Ocena skuteczności**

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

- przeżycie chorych;
- przeżycie bez trwałej wentylacji;
- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND.

Wyniki przedstawiono poniżej.

#### **Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS)**



Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**

**Przeżycie bez trwałej wentylacji u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC**

| Badanie (publikacja) | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|----------------------|---------|------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                      |         |                        | n* (%)       | N** | HR (95%CI) |    |
| VFS                  |         |                        |              |     |            |    |
|                      |         |                        |              |     |            |    |

**Przeżycie całkowite (OS)**

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

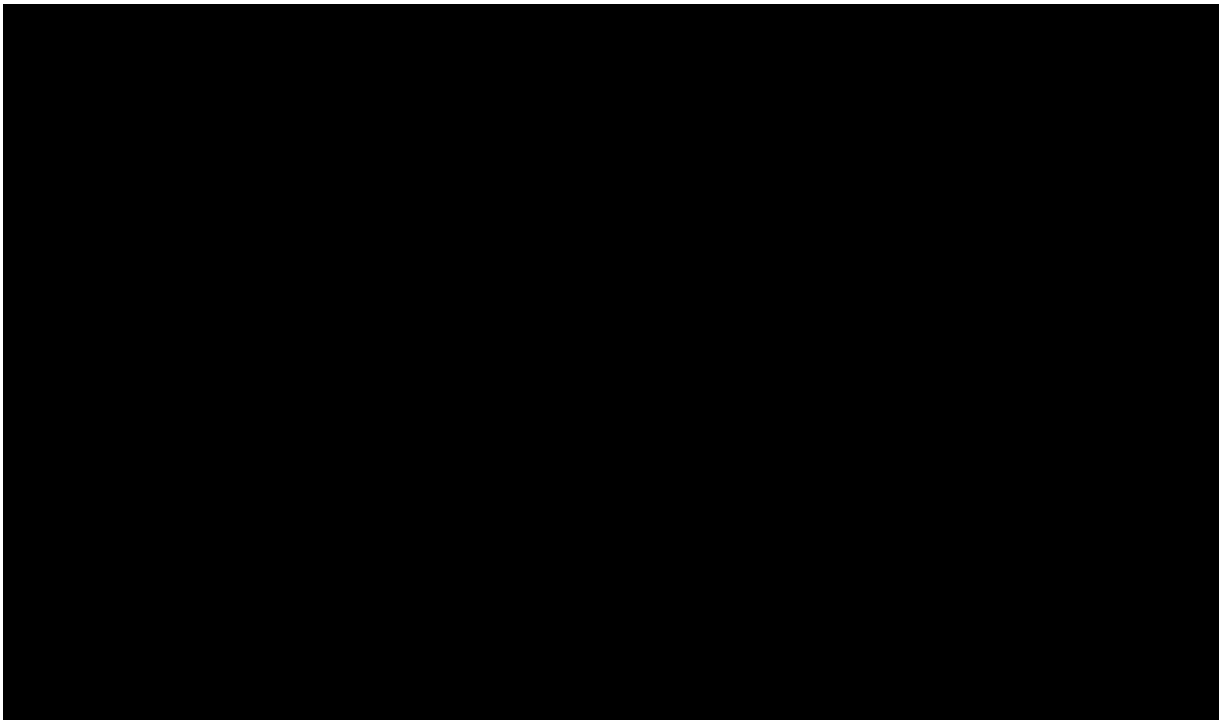
**Tabela 53.**

**Przeżycie całkowite u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC**

| Badanie (publikacja) | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|----------------------|---------|------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                      |         |                        | n* (%)       | N** | HR (95%CI) |    |
| OS                   |         |                        |              |     |            |    |
|                      |         |                        |              |     |            |    |

**HINE-2**

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|



Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**

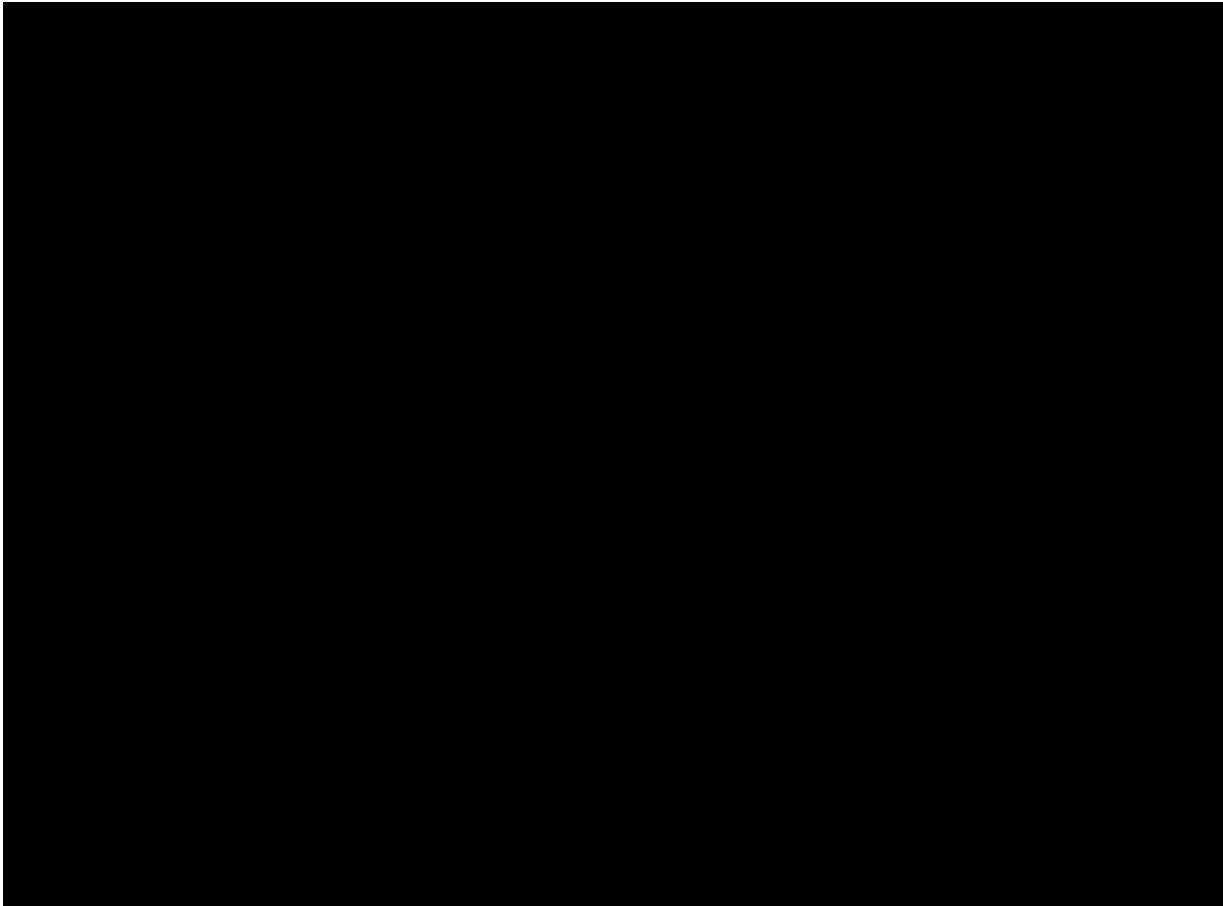
**Ocena w skali HINE-2 u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC – okres obserwacji: ok. 9,3 m-ca**

| Badanie (publikacja)                                      | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja / komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|-----------------------------------------------------------|---------------|---------|--------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                                                           |               |         |                          | n* (%)       | N** | OR (95%CI) |    |
| Wyniki porównań pośrednich: okres obserwacji ok. 9,3 m-ca |               |         |                          |              |     |            |    |
|                                                           |               |         |                          |              |     |            |    |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja / komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|----------------------|---------------|---------|--------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                      |               |         |                          | n* (%)       | N** | OR (95%CI) |    |
|                      |               |         |                          |              |     |            |    |

**CHOP-INTEND**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|



Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**

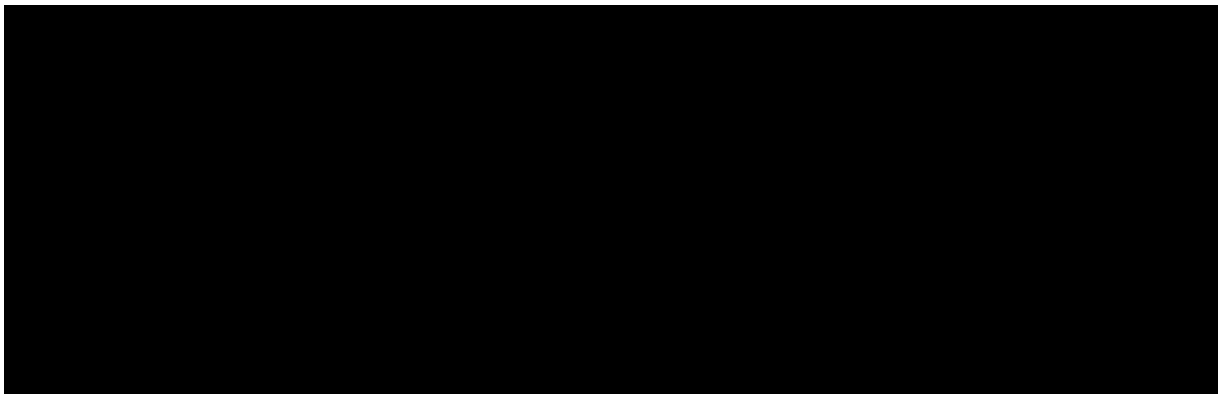
**Ocena w skali CHOP-INTEND u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC – okres obserwacji: ok. 9,3 m-ca**

| Badanie (publikacja)                                      | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja / komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|-----------------------------------------------------------|---------------|---------|--------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                                                           |               |         |                          | n* (%)       | N** | OR (95%CI) |    |
| Wyniki porównań pośrednich: okres obserwacji ok. 9,3 m-ca |               |         |                          |              |     |            |    |
| [Redacted content]                                        |               |         |                          |              |     |            |    |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja / komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|----------------------|---------------|---------|--------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                      |               |         |                          | n* (%)       | N** | OR (95%CI) |    |
|                      |               |         |                          |              |     |            |    |

### 5.2.1.2. Ocena bezpieczeństwa

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

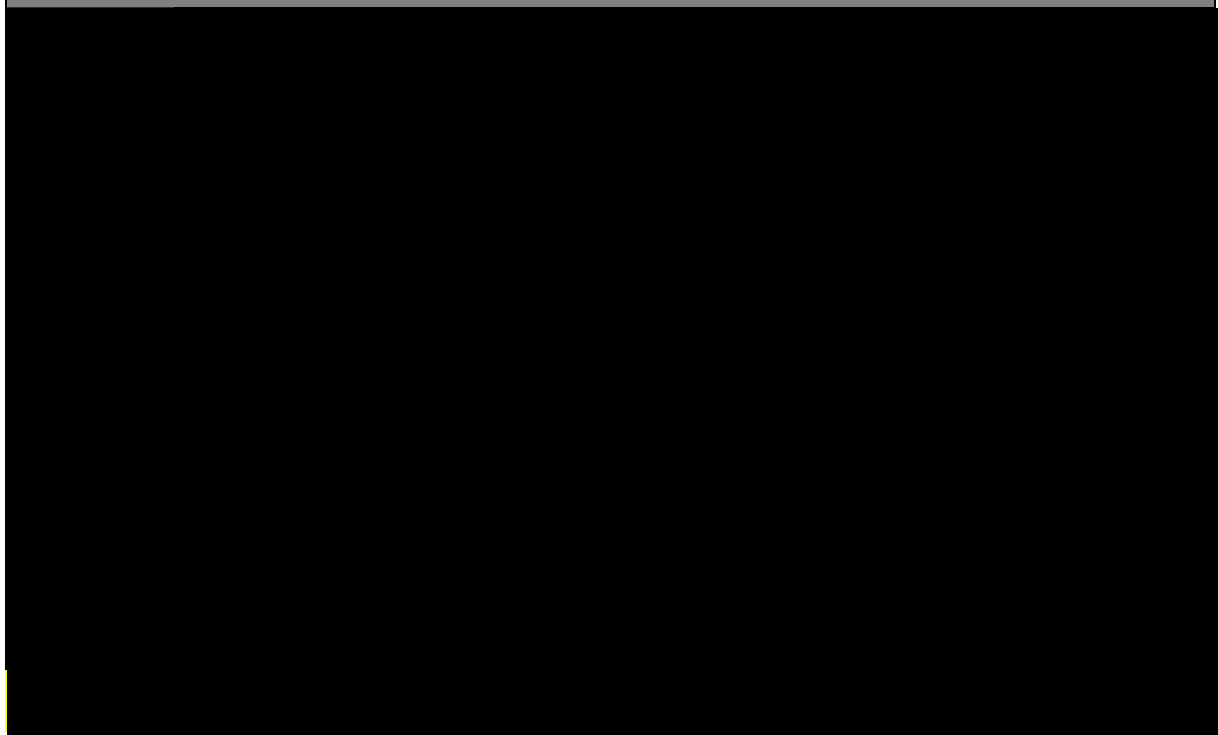


Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**

**Ocena bezpieczeństwa u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC – okres obserwacji: ok. 9,3 m-ca**

| Badanie (publikacja)                                      | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |     |            | IS |
|-----------------------------------------------------------|---------------|---------|------------------------|--------------|-----|------------|----|
|                                                           |               |         |                        | n* (%)       | N** | OR (95%CI) |    |
| Wyniki porównań pośrednich: okres obserwacji ok. 9,3 m-ca |               |         |                        |              |     |            |    |





## 5.2.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – 36 mies.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RYS vs NUS dla 36 miesięcy przedstawiono na podstawie publikacji *Hawkins 2023\_poster*, w oparciu o porównanie długoterminowych wyników między badaniami *FIREFISH* oraz *SHINE-ENDEAR*<sup>30</sup>.

W celu zwiększenia homogeniczności populacji dokonano dopasowania grup pod względem następujących czynników: wiek w czasie przyjęcia pierwszej dawki leku, czas trwania choroby oraz wynik w skali CHOP-INTEND na początku badania.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji z badania *FIREFISH* przed i po dostosowaniu do populacji z badania *SHINE-ENDEAR*.

**Tabela 57.**

**Charakterystyka populacji z badania *FIREFISH* dostosowanej do populacji z badania *SHINE-ENDEAR***

| Charakterystyka początkowa                                             | Badanie <i>FIREFISH</i>           |                | Badanie <i>SHINE-ENDEAR</i>     |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|---------------------------------|
|                                                                        | RYS                               |                | NUS                             |
|                                                                        | Przed dopasowaniem                | Po dopasowaniu |                                 |
| N (efektywna wielkość próby)                                           | 58 <sup>^</sup>                   | (40,64)        | 80 <sup>^^</sup>                |
| Wiek przyjęcia pierwszej dawki leku, średnia (SD; zakres) [mies.]      | 5,3 (SD: 1,5; zakres: 2,2; 7,0)   | 5,4            | 5,4 (SD: b/d; zakres: 1,4; 8,0) |
| Płeć żeńska, n (%) / [%]                                               | 33 (56,9)*                        | (67,0)         | 43 (53,8)*                      |
| Wiek wystąpienia pierwszych objawów, średnia (SD; zakres) [mies.]      | 1,7 (SD: 0,7; zakres: 0,9; 3,0)   | 1,7            | 2,0 (SD: b/d; zakres: 0,5; 4,5) |
| Czas trwania choroby (wizyta skryningowa), średnia (SD; zakres) [tyg.] | 13,0 (SD: 5,9; zakres: 1,0; 23,3) | 13,2           | 13,2 (SD: b/d; zakres: 0; 25,9) |
| Wiek, w którym nastąpiła diagnoza, średnia (SD; zakres) [dni]          | 88,9 (SD: 42,3; zakres: 28; 185)  | 94,9           | 88,2 (SD: b/d; zakres: 0; 203)  |
| Wynik w skali CHOP-INTEND, średnia (SD; zakres)                        | 22,5 (SD: 6,8; zakres: 8; 37)     | 26,6           | 26,6 (SD: 8,13; zakres: b/d)    |
| Wynik w skali HINE-2, średnia (SD; zakres)                             | 0,9 (SD: 0,95; zakres: 0; 5)      | 1,2            | 1,3 (SD: 1,07; zakres: b/d)     |
| % chorych wymagających wentylacji, n (%) / [%]**                       | 17 (29,3)*                        | (20,0)         | 21 (26,3)*                      |

<sup>30</sup> dane dla badania *SHINE-ENDEAR* przedstawione w posterze *Hawkins 2023\_poster* obejmowały 80 chorych przyjmujących NUS w pierwszej części badania, a więc nie zawierały danych dla chorych otrzymujących SHAM w pierwszej części badania, co umożliwiło wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności NUS

| Charakterystyka początkowa                                              | Badanie <i>FIREFISH</i> |                | Badanie <i>SHINE-ENDEAR</i> |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|
|                                                                         | RYS                     |                | NUS                         |
|                                                                         | Przed dopasowaniem      | Po dopasowaniu |                             |
| % chorych wymagających wspomaganie wsparcia w odżywianiu, n (%) / [%]** | 5 (8,6)*                | (6,0)          | 7 (8,8)*                    |

^spośród 58 chorych 17 chorych włączono z badania *FIREFISH Part 1* z wysoką dawką RYS, a pozostałych 41 chorych pochodziło z badania *FIREFISH Part 2*

^do badania *SHINE-ENDEAR* włączono 1 chorego, który nie uczestniczył uprzednio w badaniu *ENDEAR*, jednakże uczestniczył w badaniu *SHINE* (N=81), stąd analizę przeprowadzono na podstawie wyjściowej populacji z badania *ENDEAR* (N=80)

\*wartość n obliczono na podstawie podanych w publikacji odsetków – dla badania *FIREFISH* przed dopasowaniem i dla badania *SHINE-ENDEAR*

\*\*wsparcie inwazyjne lub nieinwazyjne: w badaniu *ENDEAR* nie zostało zdefiniowane; w badaniu *FIREFISH*: wsparcie dróg oddechowych lub wsparcie BiPAP <16 godzin/dobę

\*\*\*w badaniu *ENDEAR* raportowano stosowanie zgłębnika gastrostomijnego. W badaniu *FIREFISH Part 1* dane wyjściowe dotyczące karmienia przez zgłębnik nie były dostępne dla większości chorych, ponieważ kwestionariusz został wprowadzony dopiero 6 miesięcy po rozpoczęciu badania. Jako wskaźnik zastępczy dla karmienia przez zgłębnik u tych chorych wykorzystano zdolność połykania

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy MAIC, natomiast dodatkową analizę z wykorzystaniem danych niedopasowanych (*unadjusted-comparison*) przedstawiono w załączniku 18.9 jako analizę wrażliwości.

### 5.2.2.1. Ocena skuteczności

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1 w porównaniu względem nusinersenu w czasie 36 miesięcy została oceniona na podstawie badania *FIREFISH* oraz badania *SHINE-ENDEAR* względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie bez trwałej wentylacji;
- przeżycie całkowite;
- ocena w skali HINE-2;
- ocena w skali CHOP-INTEND.

W celu wyeliminowania możliwych błędów oceny funkcji motorycznych związanych z różnicami harmonogramów przeprowadzanych pomiarów między badaniami (faworyzując badanie z większą częstotliwością przeprowadzania pomiarów), przeprowadzono dodatkowo analizę ASM (z dopasowaniem harmonogramów pomiarów). Niektóre wyniki dla czasu do wystąpienia zdarzenia (TTO, ang. *time to event*) są cenzurowane interwałowo, co oznacza że znany jest jedynie przedział czasowy w którym wystąpiło zdarzenie. Rejestrowanie zdarzenia

interwałowo klasyfikuje je do konkretnego dnia wizyty pomiarowej po wystąpieniu zdarzenia. Może powodować to niedoszacowanie ryzyka wystąpienia zdarzenia w czasie między zaplanowanymi wizytami, co może prowadzić do stronniczości na korzyść tego badania, w którym odstępy między zaplanowanymi wizytami oceny są krótsze. Analiza ASM dopasowuje funkcje czasu przeżycia do wystąpienia zdarzenia terapii indeksowanej (w tym wypadku RYS) do harmonogramu zgodnego z badaniem dla NUS. Analizę ASM przeprowadzono dla oceny chorych w skali HINE-2 oraz CHOP-INTEND.

Wyniki przedstawiono poniżej.

### **Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS)**

Porównania pośrednie dla RYS vs NUS przeprowadzono z wykorzystaniem analizy MAIC a dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wykorzystaniem zestawienia danych niedopasowanych (*unadjusted-comparison*).

Uzyskane wyniki wskazują na znamiennej statystycznie przewagę RYS w porównaniu do NUS.

**Analiza MAIC wskazuje, że dzieci z SMA typu 1 leczone RYS mają o 81,0% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu lub wystąpienia konieczności trwałej wentylacji w porównaniu z dziećmi leczonymi NUS.**

Należy wskazać, iż wyniki analizy MAIC ze względu na dopasowanie populacji prowadzące do uzyskania większej precyzji oszacowania cechują się znacznie wyższą wiarygodnością w porównaniu do wyników uzyskanych na podstawie zestawienia danych niedopasowanych. Wyniki uzyskane na podstawie analizy wrażliwości w oparciu o zestawienie danych przedstawiono w załączniku (rozdział 18.9.1).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**  
**Przeżycie bez trwałej wentylacji u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji**

| Badanie (publikacja) | Badanie      | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |                                    | IS  |
|----------------------|--------------|----------|------------------------|--------------|------------------------------------|-----|
|                      |              |          |                        | N            | HR (95%CI)                         |     |
| VFS                  |              |          |                        |              |                                    |     |
| Hawkins 2023_poster  | FIREFISH     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                      | SHINE-ENDEAR |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>0,19<br>(0,07; 0,35) | TAK |

### Przeżycie całkowite (OS)

Porównania pośrednie dla RYS vs NUS przeprowadzono z wykorzystaniem analizy MAIC a dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z zastosowaniem zestawienia danych niedopasowanych (*unadjusted-comparison*).

Wyniki porównań wskazują na znamienne statystycznie wyższe wskaźniki przeżycia całkowitego u chorych poddanych terapii RYS w porównaniu do tych, którzy byli leczeni NUS.

**Analiza MAIC wskazuje, że dzieci z SMA typu 1 leczone RYS mają o 78,0% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w porównaniu z dziećmi leczonymi NUS.**

Podobnie jak w przypadku analiz przeprowadzonych dla VFS, należy wskazać, że wyniki analizy MAIC cechują się znacznie wyższą wiarygodnością. Wyniki uzyskane na podstawie analizy wrażliwości w oparciu o zestawienie danych niedopasowanych przedstawiono w załączniku (rozdział 18.9.2).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
**Przeżycie całkowite u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji**

| Badanie (publikacja)       | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |                                    | IS  |
|----------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------|------------------------------------|-----|
|                            |                     |          |                        | N            | HR (95%CI)                         |     |
| OS                         |                     |          |                        |              |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i> | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                            | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>0,22<br>(0,04; 0,47) | TAK |

### HINE-2

Porównania pośrednie dla RYS vs NUS przeprowadzono z wykorzystaniem analizy MAIC oraz zestawienia danych niedopasowanych (*unadjusted-comparison*). Co więcej, w celu wyeliminowania możliwych błędów oceny funkcji motorycznych związanych z różnicami harmonogramów przeprowadzanych pomiarów między badaniami (faworyzując badanie z większą częstotliwością przeprowadzania pomiarów), przeprowadzono dodatkowo analizę ASM (z dopasowaniem harmonogramów pomiarów).

Rejestrowano odpowiedź w skali HINE-2 jeśli dla większej liczby kamieni milowych osiągnęto poprawę leczenia, a dla mniejszej pogorszenie. Poprawę definiowano jako wzrost o co najmniej 2 punkty w ocenie zdolności kopania (lub wynik maksymalny) lub poprawę o co najmniej 1 punkt dla kontroli głowy, obrotów, pełzania, siedzenia, stania oraz chodzenia. Pogorszenie definiowano jako obniżenie o co najmniej 2 punkty w ocenie zdolności kopania (lub wynik minimalny) lub obniżenie o co najmniej 1 punkt dla kontroli głowy, obrotów, pełzania, siedzenia, stania oraz chodzenia.

**Wyniki analizy MAIC (z wariantem ASM oraz bez ASM) wykazały znamienne statystycznie wyższe odsetki chorych w grupie RYS w porównaniu z NUS w odniesieniu do osiągnięcia kamieni milowych ogółem w czasie 36 miesięcy.** Wyniki otrzymane na podstawie zestawienia danych dopasowanych nie wskazują istotnych statystycznie różnic między grupami.

Należy podkreślić, iż wyniki uzyskane w analizie MAIC cechują się wyższą precyzją oszacowań, co wynika z dostosowania populacji z badania *FIREFISH* do populacji z badania *SHINE-ENDEAR*.

Wyniki uzyskane na podstawie analizy wrażliwości w oparciu o zestawienie danych przedstawiono w załączniku (rozdział 18.9.3.).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**

**Ocena w skali HINE-2 u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji**

| Badanie (publikacja)        | Punkt końcowy  | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |                                    | IS  |
|-----------------------------|----------------|---------------------|----------|------------------------|--------------|------------------------------------|-----|
|                             |                |                     |          |                        | N            | HR (95%CI)                         |     |
| <b>Analiza MAIC bez ASM</b> |                |                     |          |                        |              |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>  | HINE-2: ogółem | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                             |                | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>1,45<br>(1,21; 1,73) | TAK |
| <b>Analiza MAIC z ASM</b>   |                |                     |          |                        |              |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>  | HINE-2: ogółem | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                             |                | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>1,73<br>(1,36; 2,19) | TAK |

### CHOP-INTEND

Porównania pośrednie dla RYS vs NUS przeprowadzono z wykorzystaniem analizy MAIC oraz zestawienia danych niedopasowanych (*unadjusted-comparison*). Co więcej, w celu wyeliminowania możliwych błędów oceny funkcji motorycznych związanych z różnicami harmonogramów przeprowadzanych pomiarów między badaniami (faworyzujące badanie z większą częstotliwością przeprowadzania pomiarów), przeprowadzono dodatkowo analizę ASM (z dopasowaniem harmonogramów pomiarów).

Dokonano analizy dla częstości uzyskiwania przez chorych istotnej klinicznie poprawy w skali CHOP-INTEND (poprawa wyniku o co najmniej 4 punkty).

Zarówno wyniki uzyskane na podstawie analizy MAIC (z/bez ASM), jak również zestawienia danych niedopasowanych (z/bez ASM) wskazują na znamienne statystycznie przewagę RYS nad NUS w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych istotnej klinicznie poprawy wyniku w skali CHOP-INTEND w czasie 36 miesięcy.

Wyniki uzyskane na podstawie analizy wrażliwości w oparciu o zestawienie danych przedstawiono w załączniku (rozdział 18.9.4).

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**  
**Ocena w skali CHOP-INTEND u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji**

| Badanie (publikacja)        | Punkt końcowy                                | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |                                    | IS  |
|-----------------------------|----------------------------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------|------------------------------------|-----|
|                             |                                              |                     |          |                        | N            | HR (95%CI)                         |     |
| <b>Analiza MAIC bez ASM</b> |                                              |                     |          |                        |              |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>  | CHOP-INTEND – poprawa o co najmniej 4 punkty | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                             |                                              | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>2,89<br>(2,05; 4,07) | TAK |
| <b>Analiza MAIC z ASM</b>   |                                              |                     |          |                        |              |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>  | CHOP-INTEND – poprawa o co najmniej 4 punkty | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                             |                                              | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>1,72<br>(1,40; 2,13) | TAK |

### 5.2.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Porównania pośrednie dla RYS vs NUS przeprowadzono z wykorzystaniem analizy MAIC a dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wykorzystaniem zestawienia danych niedopasowanych (*unadjusted-comparison*).

Bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1 względem nusinersenu zostało ocenione na podstawie badania *FIREFISH* oraz badania *SHINE-ENDEAR* względem:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki porównania pośredniego (analiza MAIC oraz zestawienie danych niedopasowanych) przeprowadzonego dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść RYS względem NUS – dzieci z SMA typu 1 leczone RYS mają mniejsze ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek SAE w porównaniu z dziećmi leczonymi NUS.

Wyniki uzyskane na podstawie analizy wrażliwości w oparciu o zestawienie danych przedstawiono w załączniku (rozdział 18.9.5).

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**  
**Ocena bezpieczeństwa u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji**

| Badanie (publikacja)          | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza MAIC |                                    | IS  |
|-------------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------|------------------------------------|-----|
|                               |                     |          |                        | N            | HR (95%CI)                         |     |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane |                     |          |                        |              |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>    | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 41           | n/d                                | n/d |
|                               | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81           | RYS vs NUS<br>0,43<br>(0,30; 0,58) | TAK |



---

## 6. 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 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 (PLC) oraz *CHERISH* (badanie dla porównania NUS vs BSC).

Wyniki szczegółowo przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 6.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu na podstawie badania *SUNFISH*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w leczeniu chorych na SMA typu 2/3 została przeprowadzona na podstawie wyników badania *SUNFISH*. W ramach badania chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 stosowania RYS lub BSC (PLC). Po 12-tygodniu badania wszyscy chorzy otrzymywali RYS.

Wyniki z badania *SUNFISH* przedstawiono na podstawie następujących publikacji:

- *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)* – dane dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy (porównanie RYS vs PLC);
  - *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* – dane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące (zestawienie wyników):
    - grupa RYS: 24 miesiące leczenia RYS;
    - grupa PLC->RYS: 12 miesięcy PLC, następnie 12 miesięcy leczenia RYS;
  - *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster* – 48 miesięcy (najdłuższy okres obserwacji).
-

- *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)\_poster* – uzupełniające dane dla 12 mies. obserwacji przedstawione w ramach oceny bezpieczeństwa;
- *SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster* – uzupełniające dane dla 12-24 mies. obserwacji przedstawione w ramach oceny bezpieczeństwa.

Szczegółowe informacje na temat źródeł wykorzystanych do oceny skuteczności i do oceny bezpieczeństwa przedstawiono w załączniku 18.6.5.

Zestawienie wyników wraz z ich omówieniem przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### **6.1.1. Ocena skuteczności**

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

- MFM32;
- RULM;
- HFMSE;
- SMAIS;
- CGI-C;

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **6.1.1.1. MFM32**

Wyniki analizy porównawczej dla rysdyplamu względem PLC wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność rysdyplamu w odniesieniu do poprawy funkcji motorycznej chorych ocenianej w skali MFM32<sup>31</sup> w czasie 12 miesięcy.

W ramach oceny poszczególnych obszarów, różnicę między grupami na korzyść grupy RYS w czasie 12 miesięcy raportowano w ocenie obszarów D3 (funkcje motoryczne w obszarze dystalnym), oraz w połączeniu obszarów D1+D2 (stanie i przenoszenie + funkcje motoryczne

---

<sup>31</sup> MFM32 (ang. *Motor Function Measure*) – skala pomiaru funkcji motorycznych składająca się z 32 zadań

w obszarze osiowym i proksymalnym) i D2+D3 (funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym + funkcje motoryczne w obszarze dystalnym).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
**Ocena w skali MFM32 dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                                                                        | OBS [mies.]                                    | RYS                   |      | PLC                    |    | MD (95% CI)           | IS               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|------|------------------------|----|-----------------------|------------------|
|                                                                                                                                |                                                | LSM (95% CI)          | N    | LSM (95% CI)           | N  |                       |                  |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej                                                                      |                                                |                       |      |                        |    |                       |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1,36<br>(0,61; 2,11)  | 115* | -0,19<br>(-1,22; 0,84) | 59 | 1,55<br>(0,30; 2,81)  | TAK<br>(p=0,016) |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D1 (stanie i przenoszenie)                                |                                                |                       |      |                        |    |                       |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0,37<br>(-0,12; 0,87) | 118* | -0,26<br>(-0,94; 0,42) | 60 | 0,64<br>(-0,20; 1,47) | b/d <sup>^</sup> |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D2 (funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym) |                                                |                       |      |                        |    |                       |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1,04<br>(-0,38; 2,46) | 118* | -0,93<br>(-2,87; 1,02) | 60 | 1,97<br>(-0,40; 4,34) | b/d <sup>^</sup> |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D3 (funkcje motoryczne w obszarze dystalnym)              |                                                |                       |      |                        |    |                       |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 3,68<br>(2,31; 5,04)  | 115* | 1,34<br>(-0,54; 3,22)  | 59 | 2,34<br>(0,05; 4,62)  | b/d <sup>^</sup> |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D1 i D2                                                   |                                                |                       |      |                        |    |                       |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0,69<br>(-0,07; 1,45) | 118* | -0,59<br>(1,64; 0,45)  | 60 | 1,28<br>(0,01; 2,56)  | b/d <sup>^</sup> |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D2 i D3                                                   |                                                |                       |      |                        |    |                       |                  |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 2,02<br>(0,84; 3,20)  | 115* | -0,14<br>(-1,76; 1,48) | 59 | 2,16<br>(0,18; 4,14)  | b/d <sup>^</sup> |

\*przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odcięcia

<sup>^</sup> p-wartość przedstawiono w suplemencie do publikacji, jednakże została ona przedstawiona dla obliczeń na mniejszej liczbie chorych niż w publikacji głównej bez podania przyczyny.

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. Raportowano niewielkie zmiany względem wartości początkowych w ocenie skali MFM32 ogółem oraz w poszczególnych obszarach tej skali.

Szczegółowe wyniki dla dłuższego okresu obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Ocena w skali MFM32 dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                                                                        | OBS [mies.]                                 | RYS              |     | PLC->RYS         |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|-----|------------------|----|
|                                                                                                                                |                                             | LSM (95% CI)     | N   | LSM (95% CI)     | N  |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej                                                                      |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 1,8 (0,7; 2,9)   | 103 | 0,3 (-0,7; 1,3)  | 50 |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D1 (stanie i przenoszenie)                                |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 0,4 (-0,1; 1,0)* | 105 | 0,1 (-0,7; 0,8)* | 51 |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D2 (funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym) |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 1,1 (-0,8; 3,0)  | 105 | -0,3 (-2,2; 1,5) | 51 |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D3 (funkcje motoryczne w obszarze dystalnym)              |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 6,3 (4,2; 8,3)   | 103 | 2,0 (0,4; 3,5)   | 51 |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D1 i D2                                                   |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 0,8 (-0,3; 1,8)  | 105 | -0,1 (-1,2; 0,9) | 51 |
| Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w obszarze D2 i D3                                                   |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 2,8 (1,1; 4,5)   | 103 | 0,5 (-1,0; 2,0)  | 50 |

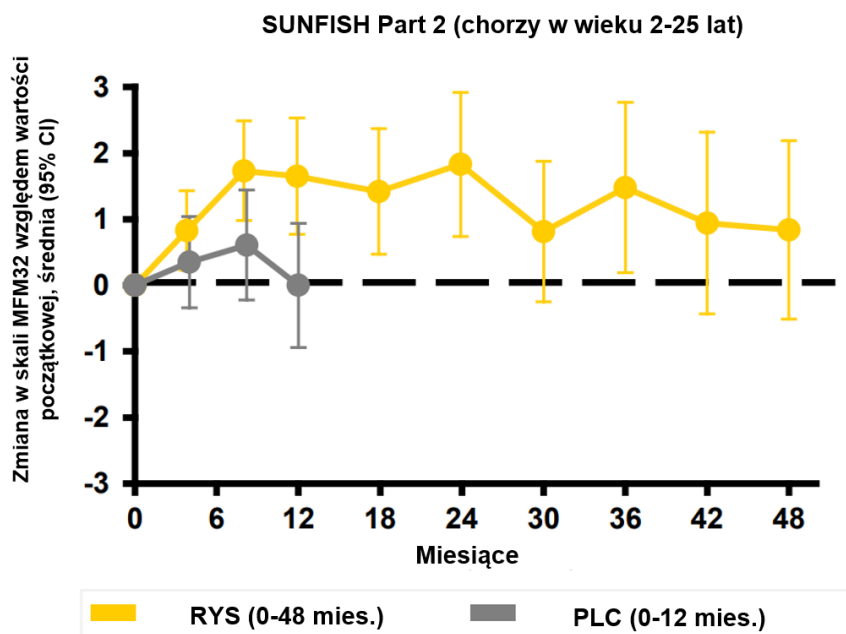
\*średnia (95% CI)

Na poniższych wykresach przedstawiono średnie zmiany wyniku w skali MFM32 w grupie RYS (0-48 mies.) vs PLC (0-12 mies.), a także w grupie chorych, która po 12 miesiącach PLC otrzymywała RYS (12-24 mies.). W grupie RYS średni wynik w skali MFM32 znacząco wzrósł w czasie pierwszego roku leczenia. Następnie przez kolejne 36 miesięcy podlegał zmianom, przy czym większa zmiana obserwowana była w 30 tyg. okresu obserwacji, w którym pomiar został dokonany u wyraźnie mniejszej liczby chorych. Niemniej, co należy podkreślić, przez cały czas trwania badania wynik był wyraźnie wyższy od wartości początkowych.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 14.**

**Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



|         |     |     |     |     |     |     |    |     |     |    |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|
| RYS (n) | 115 | 113 | 113 | 112 | 107 | 103 | 85 | 100 | 101 | 98 |
| PLC (n) | 59  | 57  | 58  | 58  |     |     |    |     |     |    |

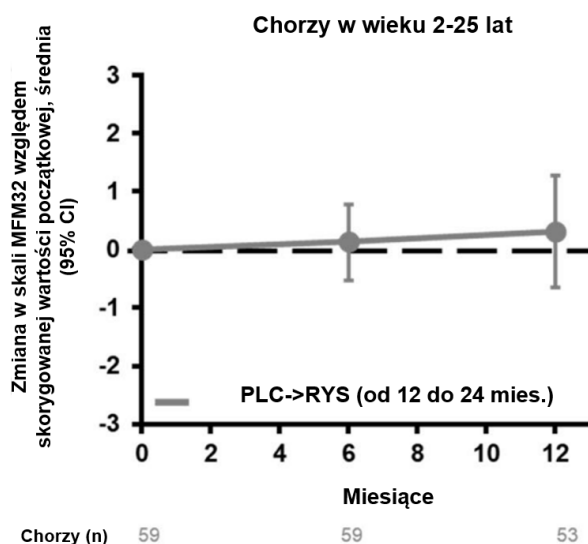
Data odcięcia danych: 6.09.2022 r. (dane dla 48 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu PLC). Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 36 mies. (danych dla PLC->RYS nie przedstawiono na powyższym rysunku)  
Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji  
Wyniki dla populacji ITT: około 31% (55/180) populacji ITT było w wieku 2-5 lat na początku leczenia RYS.  
Źródło: SUNFISH Part 2 (Servais\_2023)\_poster

Dane zgromadzone dla grupy chorych otrzymujących RYS po uprzedniej 12-miesięcznej terapii PLC wskazują na systematyczny wzrost średniego wyniku MFM32 wraz z czasem leczenia RYS (od 12. Do 24. Miesiąca okresu obserwacji). Przy czym warto zauważyć, że aktywne leczenie w tej grupie chorych zostało rozpoczęte w późniejszym wieku, gdzie, jak podkreślają autorzy badania, rozpoczęcie leczenia w starszym wieku, zmniejsza szansę na skuteczność leczenia. Ma to związek z zanikaniem neuronów ruchowych wraz z trwaniem aktywnej choroby [Oskoui 2023].

Szczegóły są widoczne na poniższym wykresie.

**Rysunek 15.**

**Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiący obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.

Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 12 mies.

Wyniki dla populacji ITT; około 31% (55/180) populacji ITT było w wieku 2-5 lat na początku leczenia RYS

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

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)*

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 po 12 miesiącach leczenia w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższym rysunku.

**Tabela 65.**
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                                          | OBS [mies.]                                    | RYS          |                  | PLC       |    | OR<br>(95% CI)                        | IS                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|------------------|-----------|----|---------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                  |                                                | n (%)        | N                | n (%)     | N  |                                       |                                |
| <b>Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o <math>\geq 3</math> pkt.</b> |                                                |              |                  |           |    |                                       |                                |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 44<br>(38,3) | 115 <sup>#</sup> | 14 (23,7) | 59 | 2,35<br>(1,01;<br>5,44) <sup>32</sup> | TAK<br>(p=0,047) <sup>^</sup>  |
| <b>Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o <math>\geq 0</math> pkt.</b> |                                                |              |                  |           |    |                                       |                                |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 80<br>(69,6) | 115 <sup>#</sup> | 32 (54,2) | 59 | 2,00<br>(1,02; 3,93)                  | TAK<br>(p=0,043) <sup>^^</sup> |
| <b>Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o <math>\geq 1</math> SEM*</b> |                                                |              |                  |           |    |                                       |                                |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 33<br>(28,7) | 115              | 10 (16,9) | 59 | 1,97<br>(0,89;<br>4,35) <sup>**</sup> | NIE                            |

<sup>^</sup> p-wartość niedopasowana i dopasowana

<sup>^^</sup> p-wartość niedopasowana

<sup>\*</sup>SEM: standardowy błąd pomiaru, został oszacowany na podstawie początkowego wyniku całkowitego MFM32 oraz poszczególnych obszarów

<sup>\*\*</sup>obliczenia własne

<sup>#</sup> przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odcięcia

Odsetek chorych, u których raportowano poprawę wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowych o co najmniej 3 punkty w czasie 24 miesięcy wynosił 32% u chorych w grupie RYS oraz 16% u chorych w grupie PLC->RYS. Utrzymywanie się stałego wyniku lub poprawy w skali MFM32 w czasie 24 miesięcy trwania badania raportowano u ok. 58% chorych w grupie RYS oraz u 60% chorych w grupie PLC->RYS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>32</sup> wartość parametru OR przedstawiona w publikacji *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)*. Dane analizowano wykorzystując regresję logistyczną do oceny chorych z odpowiedzią

**Tabela 66.**  
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                        | OBS [mies.]                                    | RYS        |     | PLC->RYS   |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------|-----|------------|----|
|                                                                                |                                                | n (%)      | N   | n (%)      | N  |
| Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o $\geq 3$ pkt. |                                                |            |     |            |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                            | 24<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 33 (32,0)* | 103 | 8 (16,0)*  | 50 |
| Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej $\geq 0$ pkt.   |                                                |            |     |            |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                            | 24<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 60 (58,3)* | 103 | 30 (60,0)* | 50 |

\*obliczenia własne na podstawie N i % podanych w publikacji

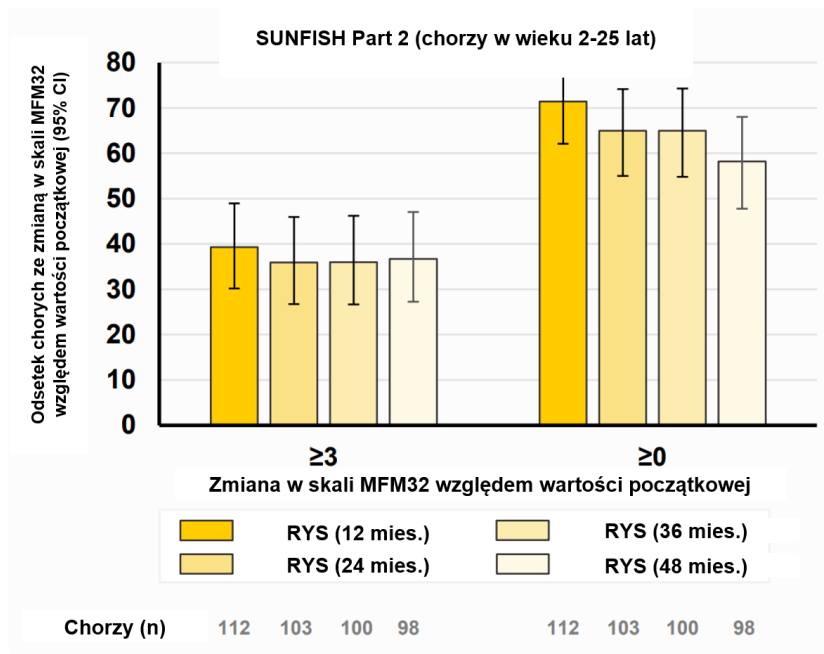
Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany dotyczące uzyskania odpowiedzi w skali MFM32 w czasie 48 miesięcy okresu obserwacji u chorych z grupy RYS. Zmiana względem wartości początkowej o co najmniej 3 punkty w całkowitym wyniku w skali MFM32 w kolejnych punktach czasowych w okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy występowała u zbliżonego odsetka chorych. Natomiast odsetek chorych, u których wynik całkowity w skali MFM32 utrzymywał się na stałym poziomie lub uległ poprawie (zmiana o co najmniej 0 punktów) uległ redukcji w czasie 48 miesięcy trwania badania.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 16.**

**Częstość występowania zmiany całkowitego wyniku w skali MFM32 u chorych z grupy RYS dla 12., 24., 36. oraz 48. miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odciążenia danych: 6.09.2022 r. (dane dla 48 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies.).

Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji. Wyniki dla populacji ITT: około 31% (55/180) populacji ITT było w wieku 2-5 lat na początku leczenia RYS.

Źródło: SUNFISH Part 2 (Servais\_2023)\_poster

**6.1.1.2. RULM**

Wykazano znamiennej statystycznie przewagę rysdyplamu nad grupą kontrolną w zakresie poprawy wyniku w skali RULM (oceny sprawności kończyn górnych) w czasie 12 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 67.**

**Ocena w skali RULM dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                  | OBS [mies.]                                   | RYS                  |      | PLC                   |    | MD (95% CI)          | IS                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|------|-----------------------|----|----------------------|--------------------|
|                                                          |                                               | LSM (95% CI)         | N    | LSM (95% CI)          | N  |                      |                    |
| Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej |                                               |                      |      |                       |    |                      |                    |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)                            | 12<br>(data odciążenia danych: 06.09.2019 r.) | 1,61<br>(1,00; 2,22) | 119* | 0,02<br>(-0,83; 0,87) | 58 | 1,59<br>(0,55; 2,62) | TAK<br>(p=0,0028)^ |

\*p-wartość niedopasowana, p-wartość dopasowana=0,047

^przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odciążenia

Średni całkowity wynik w skali RULM w czasie od 12. Do 24 miesiąca systematycznie wzrastał w grupie RYS, co świadczy o wysokiej wartości klinicznej analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji. W grupie chorych, którzy otrzymywali RYS po 12-miesięcznym okresie stosowania PLC, całkowity wynik w skali RULM względem skorygowanej wartości początkowej uległ niewielkiej poprawie do 24 miesiąca.

Wyniki przedstawiono poniżej w tabeli oraz na wykresach.

**Tabela 68.**  
**Ocena w skali RULM dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                  | OBS [mies.]                                 | RYS              |     | PLC->RYS         |    |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|-----|------------------|----|
|                                                          |                                             | średnia (95% CI) | N   | średnia (95% CI) | N  |
| Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                      | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 2,8 (1,9; 3,6)   | 105 | 0,9 (0,1; 1,6)   | 53 |

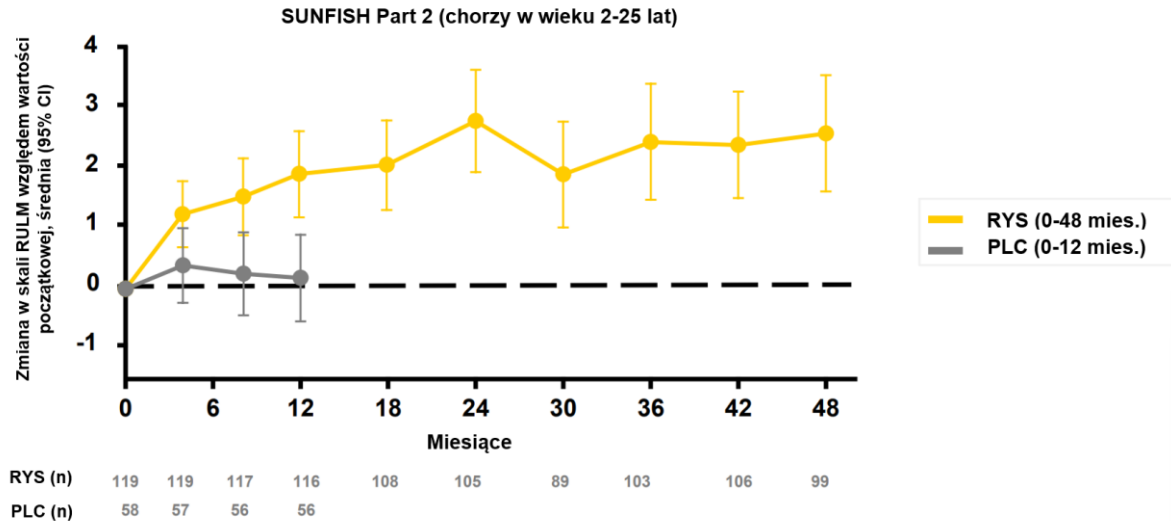
Na poniższych wykresach przedstawiono zmiany średniego wyniku w skali RULM w 48-miesięcznym okresie obserwacji u chorych z grupy RYS oraz dla 24 miesięcy dla chorych z grupy PLC->RYS. U chorych z grupy RYS średni wynik stopniowo wzrastał do 24. Miesiąca, a następnie utrzymywał się na podobnym poziomie (niewielkie obniżenie wyniku odnotowano jedynie w czasie pomiaru w 30. Tygodniu, w którym został on dokonany u znacznie mniejszej liczby chorych w porównaniu do wcześniejszych i późniejszych wizyt pomiarowych).

Wyniki dla grupy PLC->RYS dla pierwszych 12 miesięcy (PLC) przedstawiono na poniższym wykresie, a od 12. Do 24. miesiąca (leczenie RYS) na kolejnym (Rysunek 18). W grupie tej w czasie pierwszych 12 miesięcy (leczenie PLC) wynik w skali RULM wzrósł nieznacznie, a następnie uległ redukcji, wracając do wartości początkowych. Natomiast drugi wykres (Rysunek 18) wskazuje, że w grupie PLC->RYS od momentu włączenia leczenia RYS w 12. Miesiącu trwania badania do 24. miesiąca, wynik w skali RULM stopniowo wzrastał.

Dane przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 17.**

**Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



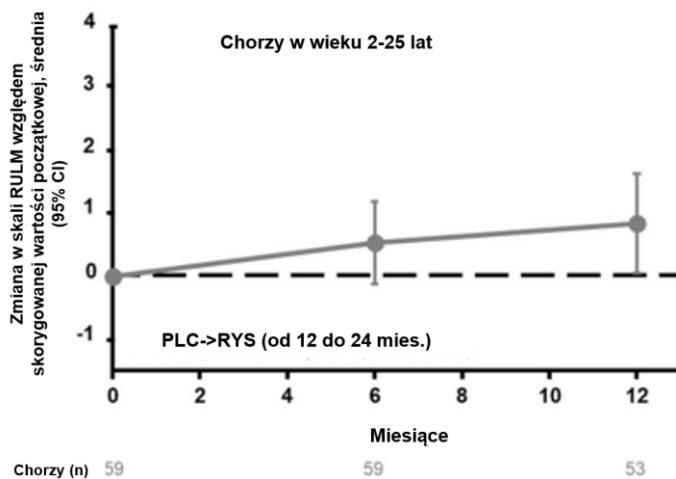
Data odcięcia danych: 6.09.2022 r. (dane dla 48 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu PLC). Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.

Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji Wyniki dla populacji ITT; około 31% (55/180) populacji ITT było w wieku 2-5 lat na początku leczenia RYS

Źródło: SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster

**Rysunek 18.**

**Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM wśród chorych z grupy PLC ->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.

Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 12 mies.

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

Źródło: SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)

W czasie 12 miesięcy w badaniu *SUNFISH* dokonano również analizy częstości występowania zmiany wyniku w skali RULM o co najmniej 0 punktów oraz o co najmniej 2 punkty.

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że u chorych poddanych terapii RYS istotnie statystycznie częściej dochodzi do poprawy wyniku w skali RULM o co najmniej 2 punkty w porównaniu z grupą kontrolną w czasie 12 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 69.**  
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali RULM dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                       | OBS [mies.]                                    | RYS          |      | PLC       |    | OR<br>(95% CI)       | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|------|-----------|----|----------------------|-----|
|                                                                               |                                                | n (%)        | N    | n (%)     | N  |                      |     |
| Zmiana w całkowitym wyniku RULM względem wartości początkowej o $\geq 0$ pkt. |                                                |              |      |           |    |                      |     |
| <i>SUNFISH Part 2</i><br>(Mercuri 2022)                                       | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 86<br>(72,3) | 119  | 33 (56,9) | 58 | 1,93<br>(0,98; 3,79) | NIE |
| Zmiana w całkowitym wyniku RULM względem wartości początkowej o $\geq 2$ pkt. |                                                |              |      |           |    |                      |     |
| <i>SUNFISH Part 2</i><br>(Mercuri 2022)                                       | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 57<br>(47,9) | 119* | 18 (31,0) | 58 | 2,18<br>(1,05; 4,54) | TAK |

\*przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odcięcia

W czasie 24 miesięcy odsetek chorych poddanych terapii RYS, uzyskujących poprawę o co najmniej 2 punkty w skali RULM wzrósł do 52,4%. W grupie chorych PLC->RYS odsetek ten wyniósł 34,0% po 12 miesiącach leczenia RYS.

Warto zauważyć, że odsetek w grupie PLC->RYS po 24 miesiącach (w tym 12 miesiącach leczenia RYS) był niższy niż odsetek dotyczący tego samego punktu końcowego u chorych z grupy RYS po 12 miesiącach leczenia (34% vs 48%). Różnica ta może wynikać z faktu, iż aktywne leczenie w grupie kontrolnej zostało rozpoczęte w późniejszym wieku, gdzie, jak podkreślają autorzy badania, rozpoczęcie leczenia w starszym wieku, zmniejsza szansę na skuteczność leczenia. Ma to związek z zanikaniem neuronów ruchowych wraz z trwaniem aktywnej choroby [Oskoui 2023].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 70.**  
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali RULM dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                       | OBS [mies.]                                 | RYS        |     | PLC->RYS   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|-----|------------|----|
|                                                                               |                                             | n (%)      | N   | n (%)      | N  |
| Zmiana w całkowitym wyniku RULM względem wartości początkowej o $\geq 2$ pkt. |                                             |            |     |            |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                           | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 55 (52,4)* | 105 | 18 (34,0)* | 53 |

\*obliczenia własne na podstawie N i % podanych w publikacji

### 6.1.1.3. 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.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 71.**  
**Ocena w skali HFMSE dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                   | OBS [mies.]                                 | RYS                  |      | PLC                   |    | MD (95% CI)           | IS                   |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|------|-----------------------|----|-----------------------|----------------------|
|                                                           |                                             | LSM (95% CI)         | N    | LSM (95% CI)          | N  |                       |                      |
| Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej |                                             |                      |      |                       |    |                       |                      |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                      | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 0,95<br>(0,29; 1,61) | 120* | 0,37<br>(-0,54; 1,28) | 60 | 0,58<br>(-0,53; 1,69) | NIE<br>(p=0,30)<br>^ |

^ p-wartość niedopasowana, p-wartość dopasowana=0,39

\* przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odcięcia

W grupie chorych otrzymujących RYS przez 24 miesiące średni całkowity wynik w skali HFMSE wzrastał systematycznie od 12 do 24 miesiąca. W grupie PLC->RYS nie zaobserwowano wzrostu w czasie 12 miesięcy stosowania RYS. Autorzy badania wskazali, że brak zmian lub niewielkie zmiany wyniku w grupie kontrolnej mogą być związane ze zbyt późnym rozpoczęciem aktywnego leczenia w tej grupie chorych. Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż zanikania neuronów ruchowych wraz z postępem czasu [Oskoui 2023].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 72.**

**Ocena w skali HFMSE dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                   | OBS [mies.]                                 | RYS              |     | PLC->RYS         |    |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|-----|------------------|----|
|                                                           |                                             | średnia (95% CI) | N   | średnia (95% CI) | N  |
| Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                       | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 2,2 (1,1; 3,2)   | 106 | 0,0 (-1,0; 1,1)  | 49 |

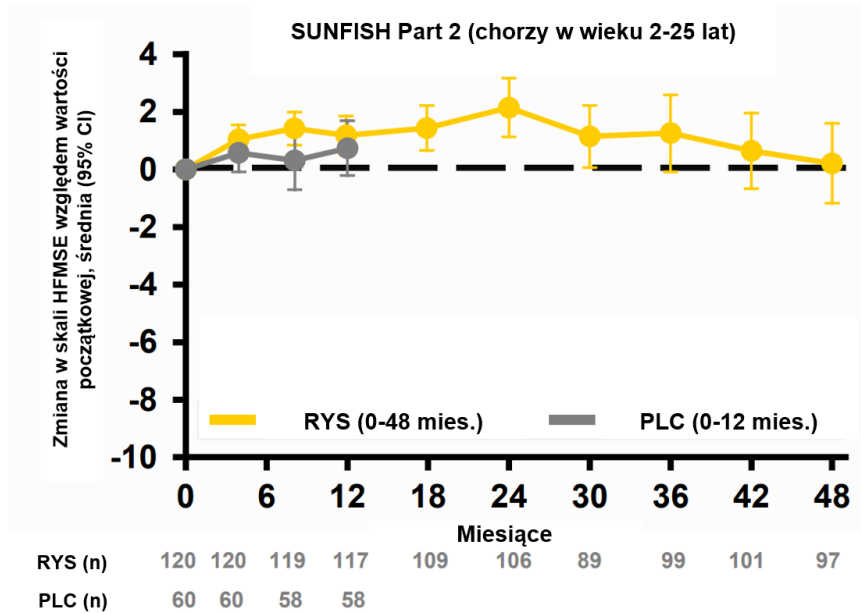
Na poniższych wykresach przedstawiono zmiany średniego wyniku w skali HFMSE w czasie 48 miesięcy okresu obserwacji u chorych z grupy RYS oraz dla 24 miesięcy dla chorych z grupy PLC->RYS.

U chorych z grupy RYS wynik w skali HFMSE stopniowo wzrastał do 24. miesiąca, po czym zmniejszył się (niemniej jednak przez cały okres obserwacji utrzymywał się na poziomie powyżej wartości początkowych).

Wyniki dla grupy PLC->RYS dla pierwszych 12 miesięcy (PLC) przedstawiono na poniższym wykresie, a od 12. Do 24. miesiąca (leczenie RYS) na kolejnym (Rysunek 20). W czasie 12 miesięcy otrzymywania PLC, jak również w kolejnych 12 miesiącach leczenia RYS, wynik w skali HFMSE w tej grupie chorych zasadniczo nie uległ znaczącym zmianom.

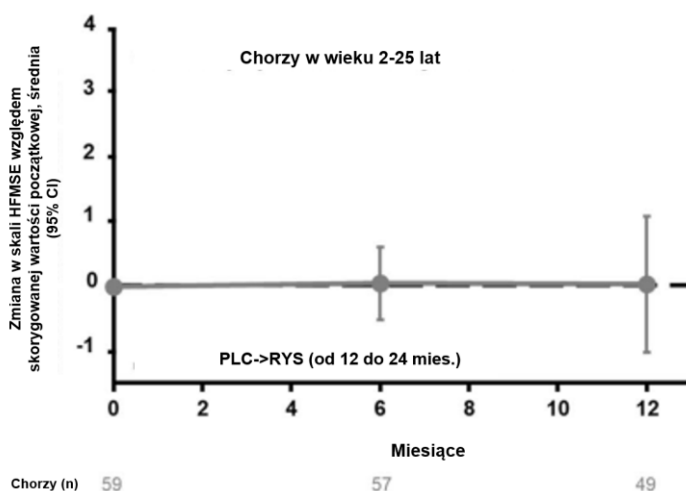
Dane przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 19.**  
**Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odcięcia danych: 6.09.2022 r. (dane dla 48 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. W ramieniu PLC). Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii (danych dla PLC->RYS nie przedstawiono na powyższym rysunku) Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji Wyniki dla populacji ITT; około 31% (55/180) populacji ITT było w wieku 2-5 lat na początku leczenia RYS  
Źródło: SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster

**Rysunek 20.**  
**Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.  
Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. Następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 12 mies. Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji. Dane dla populacji ITT.

Źródło: *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)*

W badaniu *SUNFISH* dokonano także analizy częstości występowania zmiany wyniku w skali HFMSE w czasie 12 miesięcy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie częstości występowania zmiany w skali HFMSE o co najmniej 0 oraz o co najmniej 2 punkty względem wartości początkowych w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 73.**  
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali HFMSE dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                        | OBS [mies.]                                 | RYS       |      | PLC       |    | OR (95% CI)       | IS  |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|------|-----------|----|-------------------|-----|
|                                                                                |                                             | n (%)     | N    | n (%)     | N  |                   |     |
| Zmiana w całkowitym wyniku HFMSE względem wartości początkowej o $\geq 0$ pkt. |                                             |           |      |           |    |                   |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                           | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 81 (67,5) | 120  | 40 (66,7) | 60 | 1,03 (0,52; 2,04) | NIE |
| Zmiana w całkowitym wyniku HFMSE względem wartości początkowej o $\geq 2$ pkt. |                                             |           |      |           |    |                   |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                           | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.) | 46 (38,3) | 120* | 20 (33,3) | 60 | 1,23 (0,60; 2,53) | NIE |

\* przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odcięcia

Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali HFMSE o co najmniej 2 punkty względem wartości początkowych po 24 miesiącach terapii RYS wzrósł w stosunku do wyników po 12 miesiącach leczenia i wyniósł 45,3%. U chorych w grupie PLC->RYS odsetek ten wyniósł 24,5%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 74.**  
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali HFMSE dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                        | OBS [mies.]                                 | RYS        |     | PLC->RYS   |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|-----|------------|----|
|                                                                                |                                             | n (%)      | N   | n (%)      | N  |
| Zmiana w całkowitym wyniku HFMSE względem wartości początkowej o $\geq 2$ pkt. |                                             |            |     |            |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                            | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 48 (45,3)* | 106 | 12 (24,5)* | 49 |

\*obliczenia własne na podstawie N i % podanych w publikacji



#### 6.1.1.4. 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 znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 75.**  
**Ocena w skali SMAIS dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                                                       | OBS [mies.]                                    | RYS                        |      | PLC                    |    | MD<br>(95% CI)        | IS                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|------|------------------------|----|-----------------------|-------------------------|
|                                                                                                               |                                                | LSM<br>(95% CI)            | N    | LSM<br>(95% CI)        | N  |                       |                         |
| <b>Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena opiekunów</b>                            |                                                |                            |      |                        |    |                       |                         |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                          | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1,65<br>(0,66; 2,63)       | 116* | -0,91<br>(-2,23; 0,42) | 60 | 2,55<br>(0,93; 4,17)  | TAK<br>(p=0,0022)<br>)^ |
| <b>Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – samodzielna ocena chorych w wieku ≥ 12 lat</b> |                                                |                            |      |                        |    |                       |                         |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                                                                          | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1,04<br>(-0,26;<br>2,35)** | 43   | -0,40<br>(-2,13; 1,32) | 23 | 1,45<br>(-0,68; 3,57) | NIE                     |

^ p-wartość niedopasowana, p-wartość dopasowana=0,39

\* przedstawiono wyniki dla największego N, dla tej samej daty odcięcia

\*\*w publikacji *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* podano wynik: 1,0 (-0,2; 2,1), dla takiego samego N chorych

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.

W grupie PLC->RYS po 12 miesiącach terapii RYS również zaobserwowano poprawę wyniku w skali SMAIS (ocena opiekunów) względem wartości początkowej. W samodzielnej ocenie chorych w skali SMAIS wynik utrzymywał się na stabilnym poziomie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 76.**  
**Ocena w skali SMAIS dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                                                       | OBS [mies.]                                 | RYS              |     | PLC->RYS         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|-----|------------------|----|
|                                                                                                               |                                             | średnia (95% CI) | N   | średnia (95% CI) | N  |
| <b>Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena opiekunów</b>                            |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                           | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 2,7 (1,7; 3,7)   | 103 | 1,6 (0,4; 2,8)   | 53 |
| <b>Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – samodzielna ocena chorych w wieku ≥ 12 lat</b> |                                             |                  |     |                  |    |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                                                                           | 24<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 0,8 (-0,8; 2,4)  | 39  | 0,6 (-1,0; 2,2)  | 24 |

Na poniższych wykresach przedstawiono zmiany średniego wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) na przestrzeni 48 miesięcy okresu obserwacji u chorych z grupy RYS oraz dla 24 miesięcy dla chorych z grupy PLC->RYS.

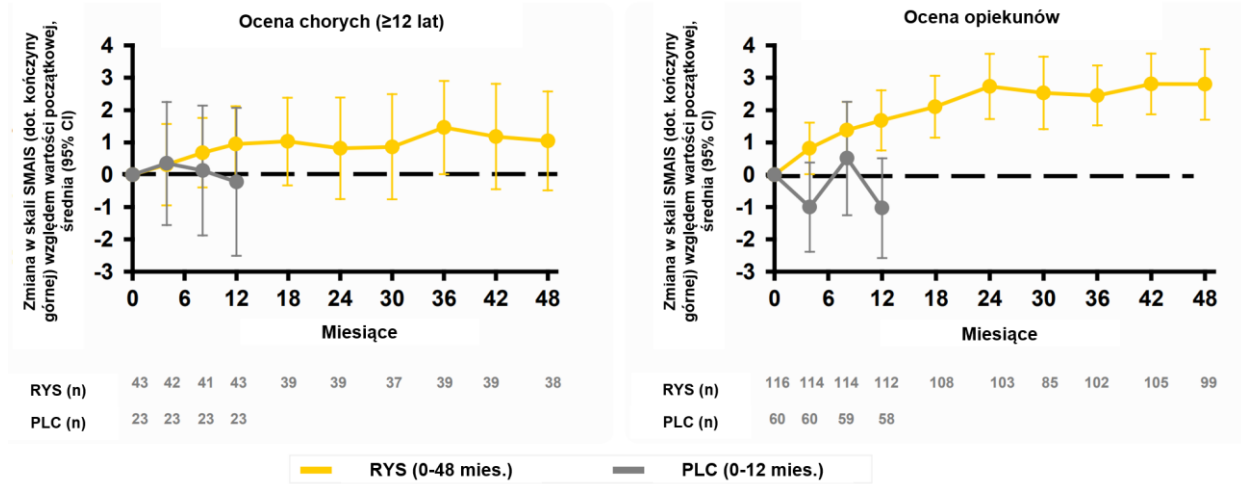
U chorych z grupy RYS wyniki uzyskane po 12 miesiącach leczenia utrzymywały się na zbliżonym poziomie (ocena chorych ≥12. Roku życia) lub stopniowo wzrastały (ocenia opiekunów) przez cały 48-miesięczny okres obserwacji.

Wyniki dla grupy PLC->RYS dla pierwszych 12 miesięcy (PLC) przedstawiono na poniższym wykresie, a od 12. Do 24. Miesiąca (leczenie RYS) na kolejnym (Rysunek 22). W grupie PLC średnie wyniki w skali SMAIS zasadniczo przez 24 miesiące obserwacji nie zmieniły się.

Dane przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 21.**

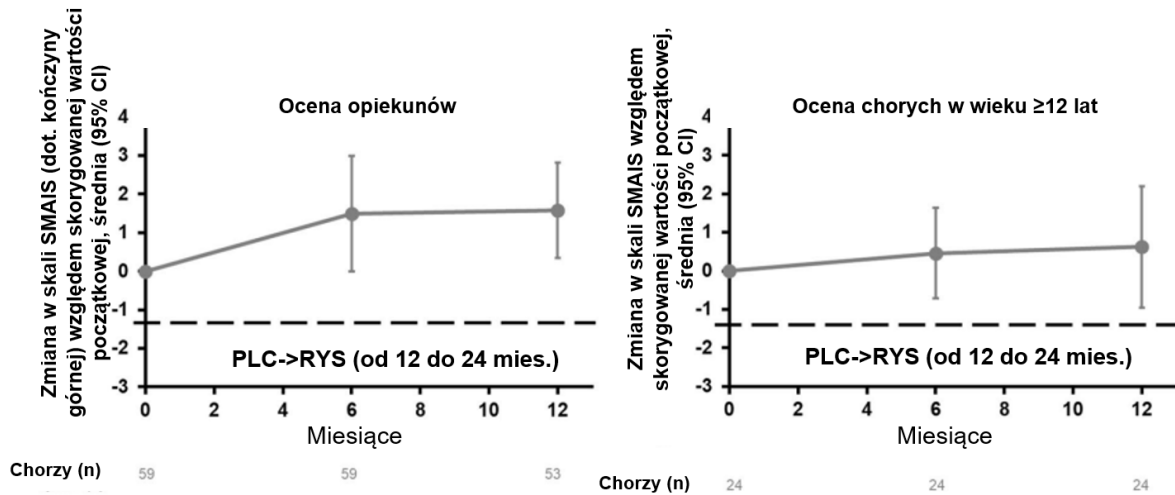
**Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odcięcia danych: 6.09.2022 r. (dane dla 48 mies.) oraz 6.09.2019 r. (dane dla 12 mies. w ramieniu PLC). Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 36 mies. (danych dla PLC->RYS nie przedstawiono na powyższym rysunku)  
Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji  
Wyniki dla populacji ITT  
Źródło: *SUNFISH Part 2 (Servais\_2023\_poster)*

**Rysunek 22.**

**Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3**



Data odcięcia danych: 30.09.2020 r.  
Chorzy w grupie placebo otrzymywali placebo przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.  
Wyniki przedstawiono dla chorych, dla których dostępne były dane w określonych punktach czasowych obserwacji.  
Dane dla populacji ITT.  
Źródło: *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)*

### 6.1.1.5. CGI-C

Za pomocą skali CGI-C oceniano postrzeganie zmian przez badacza w ogólnym stanie zdrowia zależnego od choroby w porównaniu z wartością początkową. Zmianę określano jako minimalna poprawa, umiarkowana poprawa lub bardzo duża poprawa.

Pomimo tego, iż chorzy leczeni RYS uzyskali korzystniejsze wyniki w porównaniu z grupą kontrolną, dla otrzymanych wyników nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą RYS vs PLC w ocenie w skali CGI-C w czasie 12 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 77.**  
**Częstość występowania zmiany wyniku w skali CGI-C – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                          | OBS [mies.]                                    | RYS           |     | PLC       |    | OR<br>(95% CI)       | IS                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|-----|-----------|----|----------------------|--------------------------|
|                                                                                  |                                                | n (%)         | N   | n (%)     | N  |                      |                          |
| <b>Poprawa w wyniku skali CGI-C względem wartości początkowej</b>                |                                                |               |     |           |    |                      |                          |
| <i>SUNFISH Part 2</i><br>( <i>Mercuri 2022</i> )                                 | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 57<br>(47,5)  | 120 | 24 (40,0) | 60 | 1,38<br>(0,70; 2,74) | NIE<br>$p=0,35^{\wedge}$ |
| <b>Poprawa lub brak zmian w wyniku skali CGI-C względem wartości początkowej</b> |                                                |               |     |           |    |                      |                          |
| <i>SUNFISH Part 2</i><br>( <i>Mercuri 2022</i> )                                 | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 103<br>(85,8) | 120 | 50 (83,3) | 60 | 1,21<br>(0,52; 2,83) | NIE                      |

<sup>^</sup> p-wartość niedopasowana, p-wartość dopasowana=0,39

### 6.1.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa RYS, w tym dla porównania RYS względem BSC (PLC) i chorych stosujących RYS po uprzednim otrzymywaniu BSC (PLC) w populacji chorych na SMA typu 2/3 została przeprowadzona na podstawie badania *SUNFISH* względem następujących kategorii punktów końcowych:

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

Wyniki w publikacji *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster* zaprezentowano w postaci wskaźnika pacjentolat (PY) dla najdłuższego okresu obserwacji – 48 miesięcy (data odcięcia: 6.09.2022 r.). Zostały one przedstawione w oddzielnych tabelach w odpowiednich podrozdziałach: zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. Obejmowały one łącznie chorych, u których zastosowano RYS od początku badania, jak i chorych z grupy kontrolnej PLC->RYS (dane od momentu rozpoczęcia terapii RYS po 12. miesiącu trwania badania). Łącznie w ramach publikacji *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster* oceniano 179 chorych.

W pozostałych publikacjach przedstawiono wyniki w postaci częstości występowania n (%) zdarzeń dla pierwszych 12 miesięcy trwania badania (data odcięcia: 06.09.2019 r.) oraz od 12. Do 24. miesiąca okresu obserwacji (data odcięcia: 30.09.2020 r.) w podziale odpowiednio na grupy chorych RYS vs PLC oraz RYS->RYS i PLC->RYS.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki wraz z ich interpretacją.

### 6.1.2.1. Zgony

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano zgonu w czasie 12 i 24 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**  
**Częstość występowania zgonów<sup>33</sup> – SMA typu 2 i 3**

| Badanie (publikacja)                 | OBS [mies.]                                          | RYS->RYS <sup>*^</sup> |     | PLC->RYS <sup>*^</sup> |    | OR (95% CI) | RD (95% CI)          | IS  |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------|-----|------------------------|----|-------------|----------------------|-----|
|                                      |                                                      | n (%)                  | N   | n (%)                  | N  |             |                      |     |
| <b>Zgony</b>                         |                                                      |                        |     |                        |    |             |                      |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i> | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)                | 120 | 0 (0,0)                | 60 | n/o         | 0,00 (-0,03; 0,03)** | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>  | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 0 (0,0)                | 120 | 0 (0,0)                | 60 | n/o         | n/o                  | n/d |

\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 0. Do 12. Miesiąca dotyczą porównania RYS względem PLC

\*\*obliczenia własne

^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 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

### **6.1.2.2. 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.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na niekorzyść RYS raportowano w przypadku występowania następujących zdarzeń: zakażenie dróg moczowych, owrzodzenia i afty jamy ustnej, wysypka oraz ból stawów w czasie 12 miesięcy leczenia RYS.

W publikacji *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)* nie stwierdzono występowania żadnych klinicznych oznak zdarzeń związanych z wynikami laboratoryjnymi, parametrami życiowymi oraz EKG. Nie obserwowano również oftalmologicznych zdarzeń wskazujących na toksyczność w obrębie siatkówki.

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 79.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych<sup>34</sup> – SMA typu 2 i 3

| Badanie                              | Pkt. końcowy                       | Stopień nasilenia        | OBS [mies.]                                          | RYS ->RYS*^              |     | PLC ->RYS*^             |    | OR (95% CI)          | RD (95% CI)           | IS  |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|-----|-------------------------|----|----------------------|-----------------------|-----|
|                                      |                                    |                          |                                                      | n (%)                    | N   | n (%)                   | N  |                      |                       |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>  |                                    |                          |                                                      |                          |     |                         |    |                      |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem       | Ogółem                   | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 111 (92,5) <sup>#</sup>  | 120 | 55 (91,7) <sup>#</sup>  | 60 | 1,12<br>(0,36; 3,51) | 0,01<br>(-0,08; 0,09) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>  |                                    |                          | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 110 (91,7) <sup>##</sup> | 120 | 48 (80,0) <sup>##</sup> | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem       | 3.-4.                    | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 21 (17,5)                | 120 | 8 (13,3)                | 60 | 1,38<br>(0,57; 3,33) | 0,04<br>(-0,07; 0,15) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>  |                                    |                          | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 19 (15,8)                | 120 | 3 (5,0)                 | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem       | 5. (prowadzące do zgonu) | 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 |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>  |                                    |                          | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 0 (0,0)                  | 120 | 0 (0,0)                 | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>  | Prowadzące do zakończenia leczenia | Ogółem                   | 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 |

<sup>34</sup> OR i RD dla wyników dla 12 miesiąca badania obliczono samodzielnie

| Badanie                                     | Pkt. końcowy                                        | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                             | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR (95% CI)           | RD (95% CI)            | IS  |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|-----------------------|------------------------|-----|
|                                             |                                                     |                   |                                                         | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                       |                        |     |
|                                             |                                                     |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | n/o                   | n/o                    | n/o |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)            | Prowadzące do przerwania leczenia/zmiany dawkowania | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 8 (6,7)     | 120 | 2 (3,3)     | 60 | 2,07<br>(0,43; 10,07) | 0,03<br>(-0,03; 0,10)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Oskoui 2023)             |                                                     |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 7 (5,8)     | 120 | 2 (3,3)     | 60 | n/o                   | n/o                    | n/o |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>   |                                                     |                   |                                                         |             |     |             |    |                       |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)            | Zapalenie górnych dróg oddechowych                  | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Oskoui 2023)             |                                                     |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 19 (15,8)   | 120 | 10 (16,7)   | 60 | n/o                   | n/o                    | n/o |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2020)_<br>poster |                                                     | >3                | 12<br>(data odcięcia danych:<br>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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)            | Zapalenie nosogardzieli                             | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Oskoui 2023)             |                                                     |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 26 (21,7)   | 120 | 6 (10,0)    | 60 | n/o                   | n/o                    | n/o |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2020)_<br>poster |                                                     | >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 |



| Badanie                               | Pkt. końcowy               | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                          | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR (95% CI)           | RD (95% CI)                        | IS  |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|-----------------------|------------------------------------|-----|
|                                       |                            |                   |                                                      | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                       |                                    |     |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)         | Zapalenie oskrzeli         | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 8 (6,7)     | 120 | 10 (16,7)   | 60 | 0,36<br>(0,13; 0,96)  | -0,10<br>(-0,20; 0,004)            | NIE |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)         | Zakażenie dróg moczowych^^ | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 8 (6,7)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,76<br>(1,06; 21,34) | 0,07<br>(0,02; 0,12) <sup>35</sup> | TAK |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>     |                            |                   |                                                      |             |     |             |    |                       |                                    |     |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)         | Biegunka                   | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 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 |
| SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)          |                            |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 9 (7,5)     | 120 | 6 (10,0)    | 60 | n/o                   | n/o                                | n/o |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster |                            | >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 |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)         | Wymioty                    | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 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 |
| SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)          |                            |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 14 (11,7)   | 120 | 8 (13,3)    | 60 | n/o                   | n/o                                | n/o |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster |                            | >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 |

<sup>35</sup> NNH=14 (95% CI: 8; 50)

| Badanie                                                  | Pkt. końcowy                   | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                          | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR (95% CI)            | RD (95% CI)                         | IS  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|------------------------|-------------------------------------|-----|
|                                                          |                                |                   |                                                      | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                        |                                     |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                     | Owrzodzenia i afty jamy ustnej | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 8 (6,7)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,76<br>(1,06; 21,34)  | 0,07<br>(0,02; 0,12) <sup>36</sup>  | TAK |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                |                   |                                                      |             |     |             |    |                        |                                     |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                     | Wysypka <sup>^^</sup>          | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 20 (16,7)   | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 11,80<br>(1,54; 90,20) | 0,15<br>(0,08; 0,22) <sup>37</sup>  | TAK |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                |                   |                                                      |             |     |             |    |                        |                                     |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                     | Ból stawów                     | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 06.09.2019 r.)          | 6 (5,0)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,68<br>(0,84; 26,17)  | 0,05<br>(0,004; 0,10) <sup>38</sup> | TAK |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                |                   |                                                      |             |     |             |    |                        |                                     |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                     | Gorączka <sup>###</sup>        | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 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 (Oskoui 2023)</i>                      |                                |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 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<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 nerwowego</b>                       |                                |                   |                                                      |             |     |             |    |                        |                                     |     |

<sup>36</sup> NNH=14 (95% CI: 8; 50)

<sup>37</sup> NNH=6 (95% CI: 4; 12)

<sup>38</sup>NNH= 20 (95% CI: 10; 250)

| Badanie                                                               | Pkt. końcowy | Stopień nasilenia                           | OBS [mies.]                                          | RYS ->RYS*^ |         | PLC ->RYS*^ |     | OR (95% CI)           | RD (95% CI)            | IS  |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|---------|-------------|-----|-----------------------|------------------------|-----|
|                                                                       |              |                                             |                                                      | n (%)       | N       | n (%)       | N   |                       |                        |     |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)                                         | 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 |
| SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)                                          |              |                                             | 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 |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_<br>poster                              |              | >3<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> |              |                                             |                                                      |             |         |             |     |                       |                        |     |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)                                         | 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 |
| SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)                                          |              |                                             | 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 |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_<br>poster                              |              | >3<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 PLC

^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 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

#w czasie 12 miesięcy raportowano 789 wszystkich zdarzeń w grupie RYS oraz 354 zdarzenia w grupie PLC

##w czasie od 12 do 24 miesiąca raportowano 506 wszystkich zdarzeń w grupie RYS oraz 242 zdarzeń w grupie PLC->RYS

^^ włączając zakażenie dróg moczowych i pęcherza (publikacja SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022))

^^^włączając wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, rumień, alergiczne zapalenie skóry, wysypkę rumieniową oraz zapalenie mieszków włosowych (publikacja SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022))

###gorączki i bardzo wysoka gorączka (publikacja SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022))

Na podstawie publikacji *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster* przedstawiono częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat (100PY). W publikacji podano, że wyniki przedstawiono dla zdarzeń, których wskaźnik wynosił co najmniej 11<sup>39</sup> na 100PY.

Najwyższy wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych na 100PY raportowano w przypadku bólu głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, wymiotów i gorączki.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 80.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                         | Pkt. końcowy                       | OBS [mies.]                                    | RYS*              |     |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|-----|
|                                                 |                                    |                                                | 100PY (95% CI)    | N   |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>                    |                                    |                                                |                   |     |
| <i>SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster</i> | Ból głowy                          | 48<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2022 r.) | 39,9 (35,2; 45,0) | 179 |
|                                                 | Zakażenie górnych dróg oddechowych |                                                | 25,4 (21,7; 29,5) | 179 |
|                                                 | Zapalenie nosogardzieli            |                                                | 19,2 (16,0; 22,8) | 179 |
|                                                 | Wymioty                            |                                                | 16,0 (13,1; 19,4) | 179 |
|                                                 | Gorączka                           |                                                | 15,6 (12,7; 18,9) | 179 |
|                                                 | Kaszel                             |                                                | 9,8 (7,6; 12,5)   | 179 |
|                                                 | Biegunka                           |                                                | 9,8 (7,6; 12,5)   | 179 |

\*w tym 120 chorych otrzymujących RYS przez 48 miesięcy trwania badania *SUNFISH* oraz 58 chorych z grupy PLC, którzy rozpoczęli terapię RYS od 12. Do 48. Miesiąca (łącznie 36 miesięcy leczenia). 1 chorego randomizowanego do grupy PLC utracono z badania, zanim rozpoczął terapię RYS.

### 6.1.2.3. 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.

<sup>39</sup> W tekście publikacji podano, że wymieniono zdarzenia, których wskaźnik wyniósł minimum 11 na 100PY, jednakże przedstawiono również 2 zdarzenia, których wskaźnik był niższy i wynosił 9,8.

---

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.

Dodatkowo, zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* 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 81.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem<sup>40</sup> – SMA typu 2 i 3

| Badanie                                           | Pkt. końcowy                                                             | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                          | RYS->RYS*^ |     | PLC->RYS*^ |    | OR (95% CI)          | RD (95% CI)           | IS  |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|------------|-----|------------|----|----------------------|-----------------------|-----|
|                                                   |                                                                          |                   |                                                      | n (%)      | N   | n (%)      | N  |                      |                       |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                                          |                   |                                                      |            |     |            |    |                      |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>              | Ogółem                                                                   |                   | 12<br>(data odcięcia danych: 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 |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>               |                                                                          |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 5 (4,2)    | 120 | 3 (5,0)    | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>              | Prowadzące do zakończenia leczenia                                       |                   | 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 |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>              | Prowadzące do modyfikacji dawki/przerwania leczenia                      |                   | 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 |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>               | Prowadzące do zakończenia leczenia/modyfikacji dawki/przerwania leczenia |                   | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych: 30.09.2020 r.) | 0 (0,0)    | 120 | 0 (0,0)    | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>         |                                                                          |                   |                                                      |            |     |            |    |                      |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster</i>      | Zakażenie górnych dróg oddechowych                                       | Ogółem            | 12<br>(data odcięcia danych: 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>                 |                                                                          |                   |                                                      |            |     |            |    |                      |                       |     |

<sup>40</sup> OR i RD dla wyników dla 12 mies. badania obliczono samodzielnie

| Badanie                               | Pkt. końcowy                       | Stopień nasilenia | OBS [mies.]                                    | RYS->RYS*^ |     | PLC->RYS*^ |    | OR (95% CI)           | RD (95% CI)            | IS  |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|------------|-----|------------|----|-----------------------|------------------------|-----|
|                                       |                                    |                   |                                                | n (%)      | N   | n (%)      | N  |                       |                        |     |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster | 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 |
|                                       |                                    | >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>    |                                    |                   |                                                |            |     |            |    |                       |                        |     |
| SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_ poster | 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 |

\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 0. Do 12. Miesiąca dotyczą porównania RYS względem PLC

^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 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

---

#### **6.1.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wskazała na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy RYS w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej w czasie 12 miesięcy trwania okresu obserwacji.

W zakresie porównań przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych znamiennej 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 zbliżona w czasie 12-24 miesięcy w porównaniu z pierwszymi 12. miesiącami leczenia.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 82.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych<sup>41</sup> – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                 | Pkt. końcowy                                                                                         | OBS [mies.]                                             | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR<br>(95% CI)       | RD<br>(95% CI)        | IS  |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|----------------------|-----------------------|-----|
|                                                         |                                                                                                      |                                                         | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                      |                       |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem<sup>#</sup></b> |                                                                                                      |                                                         |             |     |             |    |                      |                       |     |
| <i>SUNFISH Part 2<br/>(Mercuri 2022)</i>                | Ciężkie zdarzenia<br>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 |
| <i>SUNFISH Part 2<br/>(Oskoui 2023)</i>                 |                                                                                                      | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 25 (20,8)   | 120 | 3 (5,0)     | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2<br/>(Mercuri 2022)</i>                | Ciężkie zdarzenia<br>niepożądane ogółem<br>prowadzące do<br>zakończenia leczenia                     | 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<br/>(Oskoui 2023)</i>                 |                                                                                                      | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <i>SUNFISH Part 2<br/>(Mercuri 2022)</i>                | Ciężkie zdarzenia<br>niepożądane ogółem<br>prowadzące do przerwania<br>leczenia/zmiany<br>dawkowania | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 4 (3,3)     | 120 | 2 (3,3)     | 60 | 1,00<br>(0,18; 5,62) | 0,00<br>(-0,06; 0,06) | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2<br/>(Oskoui 2023)</i>                 |                                                                                                      | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 4 (3,3)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | n/o                  | n/o                   | n/o |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>               |                                                                                                      |                                                         |             |     |             |    |                      |                       |     |

<sup>41</sup> OR i RD dla wyników dla 12 mies. badania obliczono samodzielnie

| Badanie                             | Pkt. końcowy                       | OBS [mies.]                                             | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)                         | IS  |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|---------------------------|----------------------------------------|-----|
|                                     |                                    |                                                         | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                           |                                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)    | 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;<br>38,68)  | 0,06<br>(0,001;<br>0,12) <sup>42</sup> | TAK |
| SUNFISH Part 2<br>(Oskoui 2023)     |                                    | 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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)    | Zapalenie żołądka<br>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 |
|                                     | Bakteriemia                        |                                                         | 2 (1,7)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,52<br>(0,24; 86,2)      | 0,02<br>(-0,02; 0,05)                  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)    | 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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Day 2021)_poster |                                    | 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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)    | Zakażenie płuc                     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)    | Zapalenie wyrostka<br>robaczkowego | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02)                 | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)    | Zapalenie oskrzeli                 | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.)          | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)                  | NIE |

<sup>42</sup> NNH=16 (95%CI: 8; 1 000)

| Badanie                                                               | Pkt. końcowy                                   | OBS [mies.]                                    | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)         | IS  |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|---------------------------|------------------------|-----|
|                                                                       |                                                |                                                | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Zapalenie krtani                               | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Wirusowe zakażenie<br>dolnych dróg oddechowych | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Zakażenie gruczołu<br>limfatycznego            | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Bakteryjne zapalenie płuc                      | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Wirusowe zakażenie dróg<br>oddechowych         | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Zakażenie górnych dróg<br>oddechowych          | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Wirusowe zakażenie<br>górnych dróg oddechowych | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Odwodnienie                                    | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                                      | Drgawki gorączkowe                             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |

| Badanie                                  | Pkt. końcowy               | OBS [mies.]                                    | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)         | IS  |
|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|---------------------------|------------------------|-----|
|                                          |                            |                                                | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Aspiracja                  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Astma                      | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Niedodma                   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Aspiracyjne zapalenie płuc | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Niewydolność oddechowa     | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Zespół bezdechu sennego    | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>        |                            |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Zaparcie                   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> |                            |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Kamica nerkowa             | 12<br>(data odcięcia danych:<br>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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)         | Wodonercze                 | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |

| Badanie                                            | Pkt. końcowy                            | OBS [mies.]                                    | RYS ->RYS*^ |     | PLC ->RYS*^ |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)         | IS  |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----|-------------|----|---------------------------|------------------------|-----|
|                                                    |                                         |                                                | n (%)       | N   | n (%)       | N  |                           |                        |     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                         |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | 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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | Ból związany z<br>urządzeniem medycznym | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |                                         |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | Zmniejszenie saturacji<br>tlenem        | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |
| <b>Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach</b>    |                                         |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | Złamanie kości udowej                   | 12<br>(data odcięcia danych:<br>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 |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | Upadek                                  | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| <b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>           |                                         |                                                |             |     |             |    |                           |                        |     |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | Operacja płuc                           | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 1 (0,8)     | 120 | 0 (0,0)     | 60 | 4,48<br>(0,07;<br>286,49) | 0,01<br>(-0,02; 0,04)  | NIE |
| SUNFISH Part 2<br>(Mercuri 2022)                   | Usunięcie kamieni<br>nerkowych          | 12<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2019 r.) | 0 (0,0)     | 120 | 1 (1,7)     | 60 | 0,05<br>(0,001;<br>3,18)  | -0,02<br>(-0,06; 0,02) | NIE |

\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 0. Do 12. Miesiąca dotyczą porównania RYS względem PLC

^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 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.

---

#w publikacji *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* podano informację, że w przeliczeniu na 179 chorych, którzy otrzymali RYS wskaźnik ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100-pacjentolat (95% CI) utrzymywał się w czasie na zbliżonym poziomie: 26,7 (17,1; 39,7) pacjentolat w czasie od 0 do ≤6 mies., 19,4 (11,3; 31,1) pacjentolat w czasie >6 do ≤12 mies., 36,1 (23,6; 52,8) pacjentolat w czasie >12 do ≤18 mies. oraz 26,8 (15,3; 43,4) pacjentolat w czasie >18 do ≤24 mies.

---

Na podstawie publikacji *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster* przedstawiono częstość występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat (100PY). Wyniki w publikacji przedstawiono dla ciężkich zdarzeń, których wskaźnik wynosił co najmniej 0,8 na 100PY.

Najwyższy wskaźnik raportowano w odniesieniu do częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc (4,7 na 100PY). Wskaźnik 0,8 wskazano dla częstości występowania ciężkiego zapalenia żołądka, ciężkiej gorączki oraz ciężkiego zakażenia górnych dróg oddechowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 83.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                         | Pkt. końcowy                       | OBS [mies.]                                    | RYS*           |     |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------|-----|
|                                                 |                                    |                                                | 100PY (95% CI) | N   |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>            |                                    |                                                |                |     |
| <i>SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster</i> | Zapalenie płuc                     | 48<br>(data odcięcia danych:<br>06.09.2022 r.) | 4,7 (3,2; 6,6) | 179 |
|                                                 | Zapalenie żołądka                  |                                                | 0,8 (0,3; 1,8) | 179 |
|                                                 | Gorączka                           |                                                | 0,8 (0,3; 1,8) | 179 |
|                                                 | Zakażenie górnych dróg oddechowych |                                                | 0,8 (0,3; 1,8) | 179 |

\*w tym 120 chorych otrzymujących RYS przez 48 miesięcy trwania badania *SUNFISH* oraz 58 chorych z grupy PLC, którzy rozpoczęli terapię RYS od 12. Do 48. Miesiąca (łącznie 36 miesięcy leczenia). 1 chorego randomizowanego do grupy PLC utracono z badania, zanim rozpoczął terapię RYS.

### 6.1.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W żadnej z grup nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zarówno w pierwszych 12 miesiącach, jak i w okresie od 12. do 24. miesiąca trwania badania.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 84.**
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                   | Pkt. końcowy                                       | OBS [mies.]                                             | RYS->RYS <sup>*^</sup> |     | PLC->RYS <sup>*^</sup> |    | OR (95% CI) | RD (95% CI)                | IS  |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|-----|------------------------|----|-------------|----------------------------|-----|
|                                                           |                                                    |                                                         | n (%)                  | N   | n (%)                  | N  |             |                            |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                    |                                                         |                        |     |                        |    |             |                            |     |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>                      | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | 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;<br>0,03)** | NIE |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>                       |                                                    | 12-24 mies.<br>(data odcięcia danych:<br>30.09.2020 r.) | 0 (0,0)                | 120 | 0 (0,0)                | 60 | n/o         | n/o                        | n/o |

\*dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 0. Do 12. Miesiąca dotyczą porównania RYS względem PLC

\*\*obliczenia własne

^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 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.

## 6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu

### Badanie *SUNFISH* vs badanie *CHERISH*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu została przeprowadzona na podstawie badania *SUNFISH* i badania *CHERISH*.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze z punktu widzenia porównań pośrednich podobieństwa oraz różnice pomiędzy nimi.



**Tabela 85.**  
**Wstępne porównanie badań *SUNFISH* i *CHERISH***

| Porównanie                          | Badania                                                |                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <i>SUNFISH</i><br>Badanie RCT, RYS vs PLC, w toku      | <i>CHERISH</i><br>Badanie RCT, NUS vs SHAM <sup>43</sup> ,<br>zakończone                                                         |
| Podobieństwa w kryteriach włączenia | Brak umiejętności do chodzenia bez podparcia           |                                                                                                                                  |
| Różnice w kryteriach włączenia      | Wiek: 2 – 25 lat                                       | Wiek: 2 – 12 lat<br>(ostatecznie maks. Wiek chorych w badaniu wynosił 9 lat)                                                     |
|                                     | Brak ograniczeń dla początkowej wartości w skali HFMSE | Wartość początkowa w skali HFMSE w zakresie 10-54                                                                                |
|                                     | Nie zastosowano takich kryteriów                       | Wykluczano chorych z ciężką skoliozą lub ciężkimi przykurczami oraz chorych wymagających nieinwazyjnej wentylacji przez >6h/dobę |
| Okres obserwacji                    | 12 m-cy                                                | 15 m-cy                                                                                                                          |

Szczegółowa charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania *SUNFISH* została przedstawiona w rozdziale 18.6.5 a chorych uczestniczących w badaniu *CHERISH* – w rozdziale 18.6.7.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie populacji z tych badań przed zastosowaniem dopasowania. Zestawienie danych umożliwiło zidentyfikowanie rozbieżności pomiędzy populacjami, na podstawie których zdefiniowano kryteria zawężenia populacji z badania *SUNFISH* w celu dopasowania w jak najwyższym stopniu charakterystyki chorych do tych, którzy uczestniczyli w badaniu *CHERISH*.

Do kryteriów zawężających populację z badania *SUNFISH* zaliczono:

- wiek  $\leq 9$  lat (zgodnie z kryterium włączenia chorych do badania *CHERISH*);

<sup>43</sup> leczenie pozorowane wykonanie nakłucia lędźwiowego obejmowało delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa a następnie zabezpieczenie go opatrunkiem

- początkową wartość HFMSE  $\geq 10$  (zgodnie z kryterium włączenia chorych do badania *CHERISH*);
- brak ciężkiej skoliozy (ciężka skolioza definiowana jako kąt Cobbsa  $> 40$  stopni stanowił kryterium wykluczenia z badania *CHERISH*).

Biorąc pod uwagę powyższe, kryteria zawężenia populacji spełniało 38% chorych z badania *SUNFISH*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 86.**  
**Charakterystyka populacji z badania *SUNFISH* przed dostosowaniem do populacji z badania *CHERISH***

| Charakterystyka chorych                           |          | Badanie <i>SUNFISH</i> |              | Badanie <i>CHERISH</i> |              |
|---------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|
|                                                   |          | RYS                    | PLC          | NUS                    | SHAM         |
| N                                                 |          | 120                    | 60           | 84                     | 42           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]                     |          | 9,0 (2-25)             | 9,0 (2-24)   | 4,0 (2-9)              | 3,0 (2-7)    |
| Czas wystąpienia objawów, mediana (zakres) [m-ce] |          | 12,3 (0-57)            | 12,8 (6-135) | 10,0 (6-20)            | 11,0 (6-20)  |
| Czas trwania choroby, mediana (zakres) [m-ce]     |          | 95,8 (5-273)           | 92,2 (0-266) | 39,3 (8-94)            | 30,2 (10-80) |
| Płeć żeńska, %                                    |          | 51                     | 50           | 55                     | 50           |
| Ciężka skolioza, %                                |          | 28                     | 38           | 0                      | 0            |
| Liczba kopii genu SMN2, %                         | 2        | 3                      | 2            | 7                      | 10           |
|                                                   | 3        | 89                     | 83           | 88                     | 88           |
|                                                   | 4        | 8                      | 13           | 2                      | 2            |
|                                                   | Nieznana | 0                      | 2            | 2                      | 0            |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD)                 |          | 16,1 (12,5)            | 16,6 (12,1)  | 22,4 (8,3)             | 19,9 (7,2)   |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD)                  |          | 19,6 (7,2)             | 20,5 (6,6)   | 19,4 (6,2)             | 18,4 (5,7)   |

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji z badania *SUNFISH* po dokonaniu zawężenia do populacji z badania *CHERISH*. Następnym krokiem będzie jej dopasowanie w sposób analogiczny jak dokonano tego w przypadku badania *FIREFISH* dla SMA typu 1.

**Tabela 87.**  
**Charakterystyka populacji z badania *SUNFISH* zawężona do populacji z badania *CHERISH***

| Charakterystyka chorych                           |          | Badanie <i>SUNFISH</i> |             | Badanie <i>CHERISH</i> |              |
|---------------------------------------------------|----------|------------------------|-------------|------------------------|--------------|
|                                                   |          | RYS                    | PLC         | NUS                    | SHAM         |
| N                                                 |          | 43                     | 25          | 84                     | 42           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]                     |          | 5,0 (2-9)              | 5,0 (2-9)   | 4,0 (2-9)              | 3,0 (2,7)    |
| Czas wystąpienia objawów, mediana (zakres) [m-ce] |          | 13,1 (6-38)            | 12,1 (9-84) | 10,0 (6-20)            | 11,0 (6-20)  |
| Czas trwania choroby, mediana (zakres) [m-ce]     |          | 42,0 (5-101)           | 48,0 (0-82) | 39,3 (8-94)            | 30,2 (10-80) |
| Płeć żeńska, %                                    |          | 53                     | 44          | 55                     | 50           |
| Ciężka skolioza, %                                |          | 0                      | 0           | 0                      | 0            |
| Liczba kopii genu SMN2, %                         | 2        | 0                      | 4           | 7                      | 10           |
|                                                   | 3        | 91                     | 84          | 88                     | 88           |
|                                                   | 4        | 9                      | 12          | 2                      | 2            |
|                                                   | Nieznana | 0                      | 0           | 2                      | 0            |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD)                 |          | 24,2 (11,0)            | 23,1 (9,3)  | 22,4 (8,3)             | 19,9 (7,2)   |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD)                  |          | 21,7 (6,0)             | 22,3 (5,8)  | 19,4 (6,2)             | 18,4 (5,7)   |

W przypadku badań analizowanych dla populacji chorych na SMA typu 2/3 zidentyfikowano szereg ograniczeń mogących mieć znaczący wpływ na uzyskiwane wyniki.

Do badania *CHERISH* kwalifikowano chorych, u których kamień milowy w rozwoju określony jako siedzenie bez podparcia było zdefiniowane zgodnie z kryteriami WHO, podczas gdy w badaniu *SUNFISH* do włączenia do badania wystarczyło spełnienie znacznie mniej

---

rygorystyczne kryterium, tj. uzyskanie wyniku wynoszącego co najmniej 1 w punkcie 9. Skali MFM32. Zgodnie z kryterium WHO dziecko powinno siedzieć prosto bez podparcia kończyn dolnych i trzymać głowę prosto przez co najmniej 10 sekund, podczas gdy do uzyskania wymaganej oceny w skali MFM32 chorzy mogą podierać się nogami uzyskując co najmniej 1 punkt a pozycja musi być utrzymana przez 5 sekund. Rozbieżność ta wpływa na fakt, iż słabsi chorzy, którzy byli wykluczani z badania *CHERISH* mogli zostać włączeni do badania *SUNFISH*.

Zwrócono również uwagę na fakt, iż chorzy z ciężkimi przykurczami mogącymi w opinii badacza wpłynąć na wynik HFMSE byli wykluczani z badania *CHERISH*, podczas gdy w badaniu *SUNFISH* nie zastosowano takiego kryterium. Dane dotyczące przykurczów z *SUNFISH* uznano za niewiarygodne ze względu na niespójności w raportowaniu, a stopień nasilenia przykurczów w ogóle nie był rejestrowany. W związku z tym dane dotyczące przykurczów nie mogły być wykorzystane do dalszego ograniczenia zbioru analiz.

Wykazano również, iż z badania *CHERISH* wykluczano chorych wymagających wentylacji nieinwazyjnej przez powyżej 6h/dobę, podczas gdy w badaniu *SUNFISH* nie zastosowano tego kryterium. Co więcej, w badaniu *SUNFISH* nie raportowano czasu stosowania wentylacji mechanicznej. Nie było zatem możliwości zidentyfikowania i wykluczenia z populacji *SUNFISH* takich chorych.

Kolejnym krokiem w realizacji analizy MAIC było przeprowadzenie dopasowania populacji. W przypadku analizy dla chorych na SMA typu 2/3 dopasowanie populacji przeprowadzono niezależnie dla RULM i HFMSE.

W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki przed i po dopasowaniu populacji z badania *SUNFISH* do populacji z badania *CHERISH*. Autorzy wskazali na wysoki stopień dopasowania populacji.

---

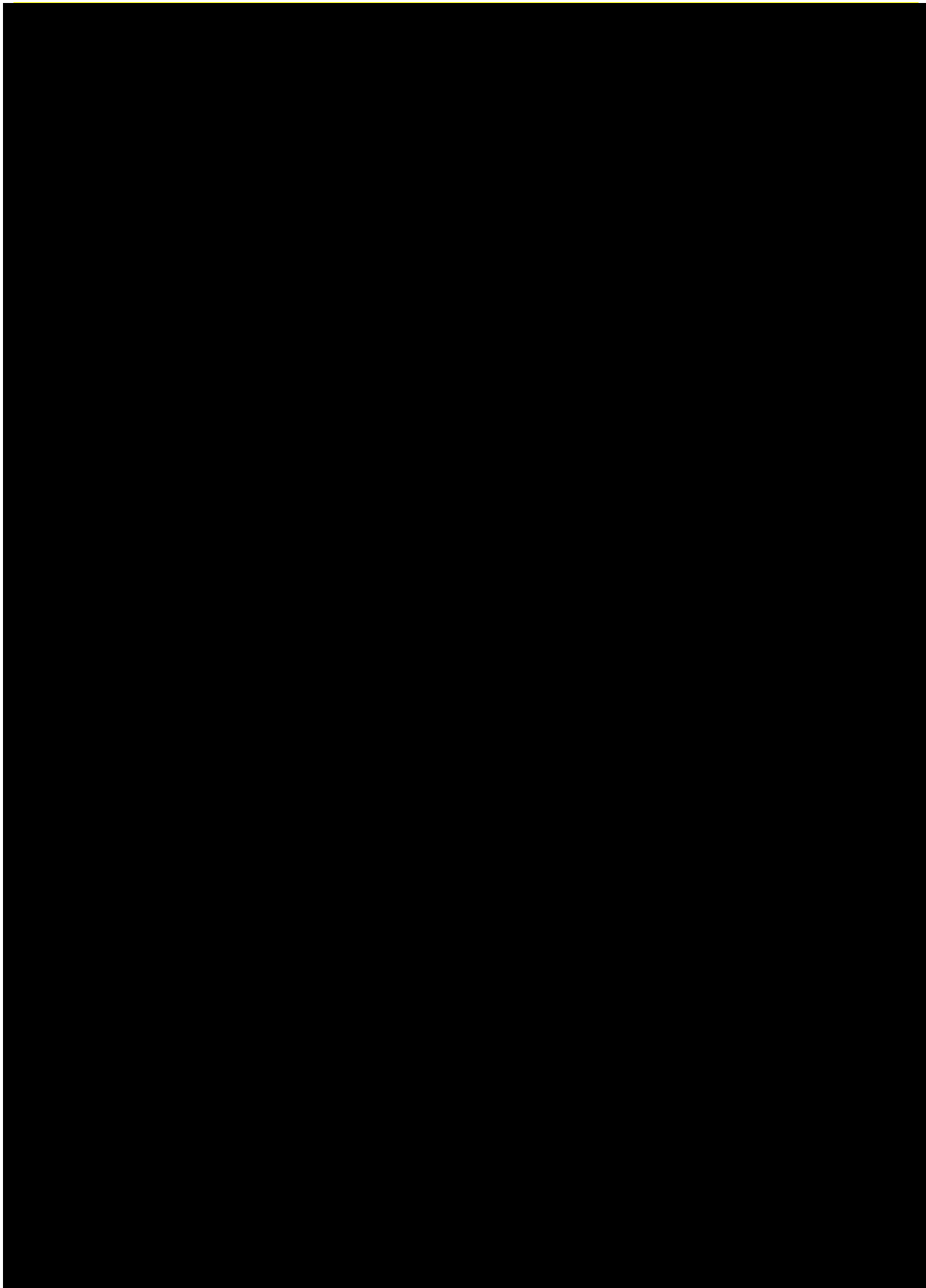
**Tabela 88.**

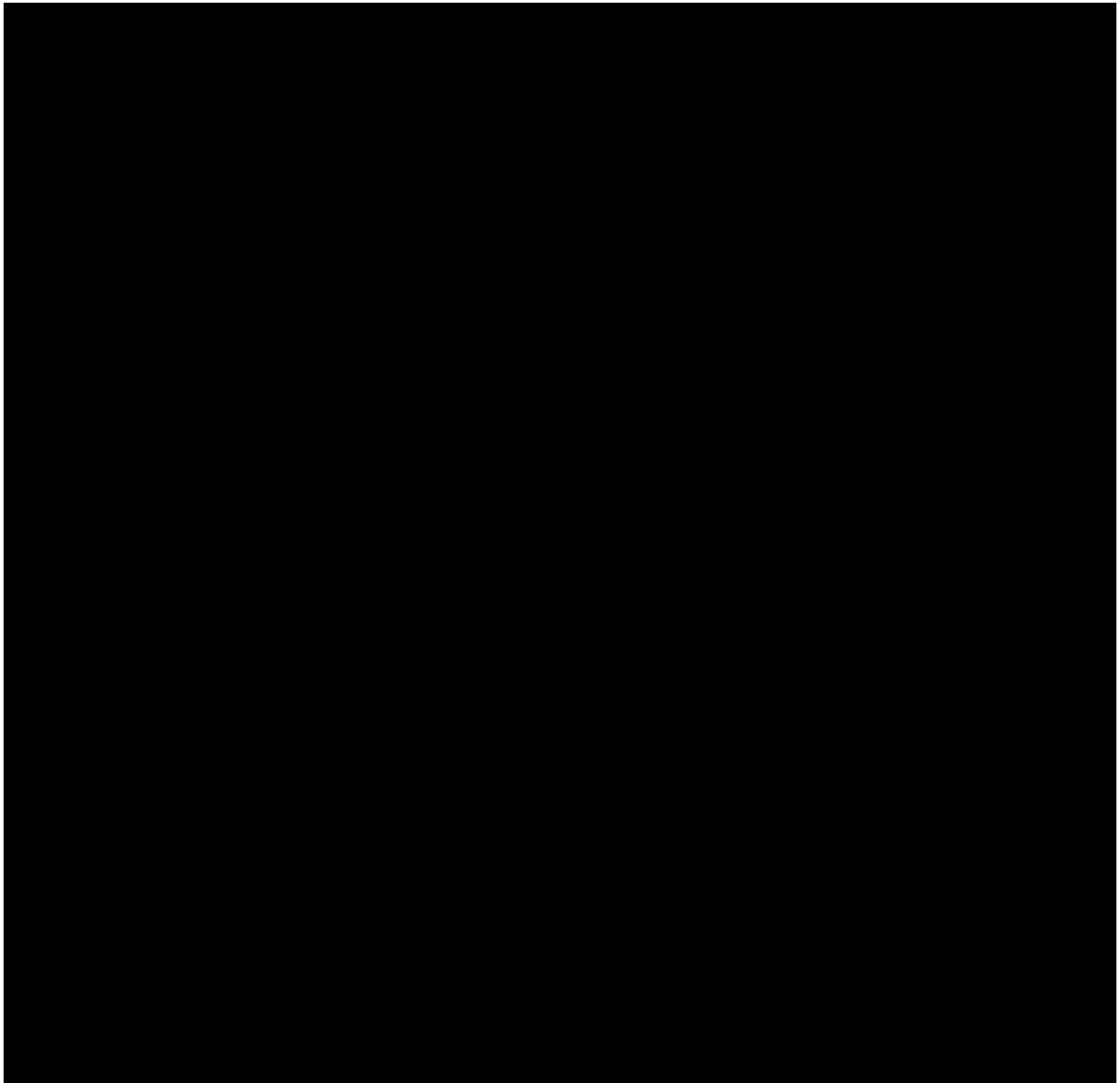
**Charakterystyka populacji z badania *SUNFISH* dostosowanej do populacji z badania *CHERISH* na potrzeby analizy MAIC dla RULM**

| Charakterystyka początkowa               |          | Badanie <i>SUNFISH</i>                                 |       | Badanie <i>CHERISH</i> |
|------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|-------|------------------------|
|                                          |          | Podgrupa z badania <i>SUNFISH</i> (przed dopasowaniem) |       | <i>CHERISH</i>         |
|                                          |          | RYS                                                    | PLC   | NUS i SHAM             |
| N (efektywna wielkość próby)             |          | 43                                                     | 25    | 121                    |
| Płeć żeńska, %                           |          | 53                                                     | 44    | 53                     |
| Wiek, mediana [lata]                     |          | 5,0                                                    | 5,3   | 3,7                    |
| Czas wystąpienia objawów, mediana [m-ce] |          | 13,7                                                   | 16,6  | 10,3                   |
| Czas trwania choroby, mediana [m-ce]     |          | 46,3                                                   | 46,8  | 36,0                   |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD)        |          | 24,21                                                  | 23,12 | 21,57                  |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD)         |          | 21,65                                                  | 22,28 | 19,07                  |
| Liczba kopii genu SMN2, %                | 2        | 3,09                                                   | 3,08  | 2,94                   |
|                                          | 3        | 0                                                      | 4     | 8                      |
|                                          | 4        | 91                                                     | 84    | 88                     |
|                                          | Nieznana | 9                                                      | 12    | 2                      |

**Tabela 89.**
**Charakterystyka populacji z badania *SUNFISH* dostosowanej do populacji z badania *CHERISH* na potrzeby analizy MAIC dla HFMSE**

| Charakterystyka początkowa               | Badanie <i>SUNFISH</i>                                 |       | Badanie <i>CHERISH</i> |    |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|------------------------|----|
|                                          | Podgrupa z badania <i>SUNFISH</i> (przed dopasowaniem) |       | <i>CHERISH</i>         |    |
|                                          | RYS                                                    | PLC   | NUS i SHAM             |    |
| N (efektywna wielkość próby)             | 43                                                     | 25    | 121                    |    |
| Płeć żeńska, %                           | 53                                                     | 44    | 53                     |    |
| Wiek, mediana [lata]                     | 5,0                                                    | 5,3   | 3,7                    |    |
| Czas wystąpienia objawów, mediana [m-ce] | 13,7                                                   | 16,6  | 10,3                   |    |
| Czas trwania choroby, mediana [m-ce]     | 46,3                                                   | 46,8  | 36,0                   |    |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD)        | 24,21                                                  | 23,12 | 21,57                  |    |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD)         | 21,65                                                  | 22,28 | 19,07                  |    |
| Liczba kopii genu SMN2, %                | 2                                                      | 0     | 4                      | 8  |
|                                          | 3                                                      | 91    | 84                     | 88 |
|                                          | 4                                                      | 9     | 12                     | 2  |
|                                          | Nieznana                                               | 0     | 0                      | 2  |





### **6.2.1. Ocena skuteczności**

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3 względem nusinersenu została oceniona na podstawie badania *SUNFISH* oraz badania *CHERISH* względem następujących punktów końcowych:

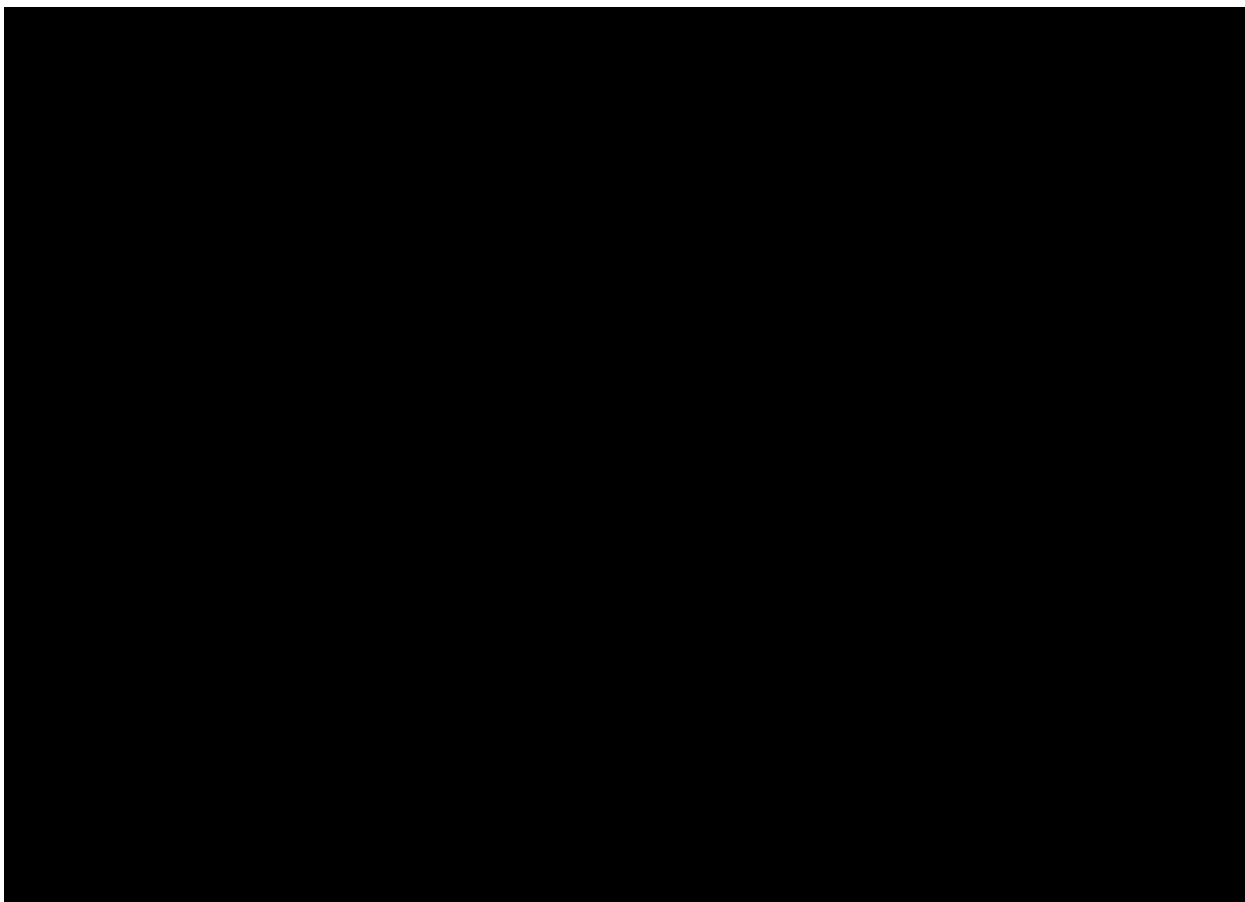
- RULM;
- HFMSE.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.



---

### 6.2.1.1. RULM



Zestawienia wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

---

**Tabela 90.**  
**Ocena w skali RULM chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC**

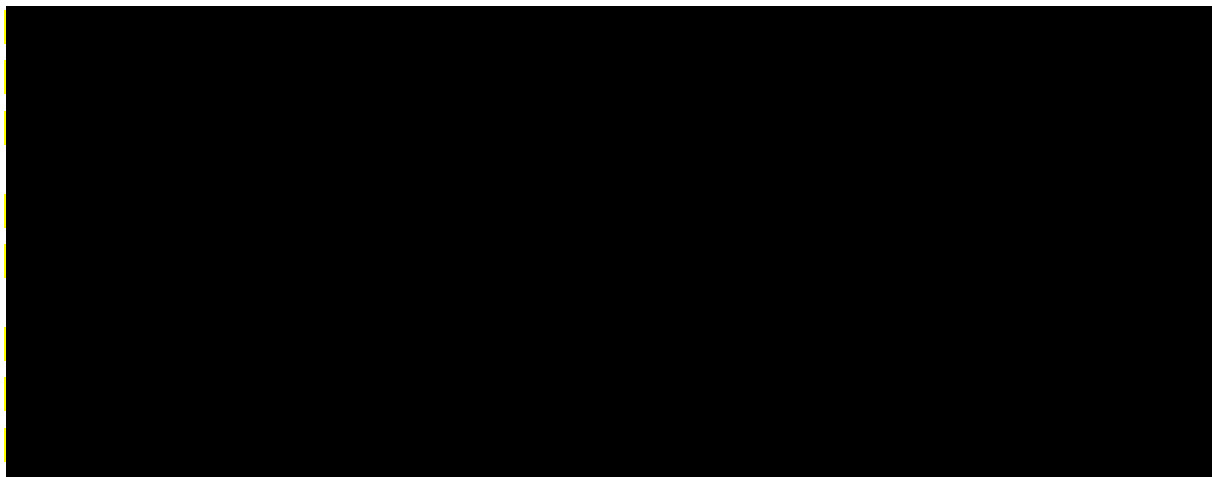
| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC               |                                      |                 |                                   |             |    |
|----------------------|---------------|---------|------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------|----|
|                      |               |         |                        | Efektywna wielkość próby/N | Zmiana względem wartości początkowej |                 | Różnica względem grupy kontrolnej | MD (95% CI) | IS |
|                      |               |         |                        |                            | Interwencja                          | Grupa kontrolna |                                   |             |    |
|                      |               |         |                        |                            |                                      |                 |                                   |             |    |

**Tabela 91.**  
**Ocena w skali RULM chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC**

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC               |             |                 |                              |             |    |
|----------------------|---------------|---------|------------------------|----------------------------|-------------|-----------------|------------------------------|-------------|----|
|                      |               |         |                        | Efektywna wielkość próby/N | %           |                 | OR względem grupy kontrolnej | OR (95% CI) | IS |
|                      |               |         |                        |                            | Interwencja | Grupa kontrolna |                              |             |    |
|                      |               |         |                        |                            |             |                 |                              |             |    |

---

#### **6.2.1.2. HFMSE**



Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 92.**  
**Ocena w skali HFMSE chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC**

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC               |                                      |                 |                                   |             |    |
|----------------------|---------------|---------|------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------|----|
|                      |               |         |                        | Efektywna wielkość próby/N | Zmiana względem wartości początkowej |                 | Różnica względem grupy kontrolnej | MD (95% CI) | IS |
|                      |               |         |                        |                            | Interwencja                          | Grupa kontrolna |                                   |             |    |
|                      |               |         |                        |                            |                                      |                 |                                   |             |    |

**Tabela 93.**  
**Ocena w skali HFMSE chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC**

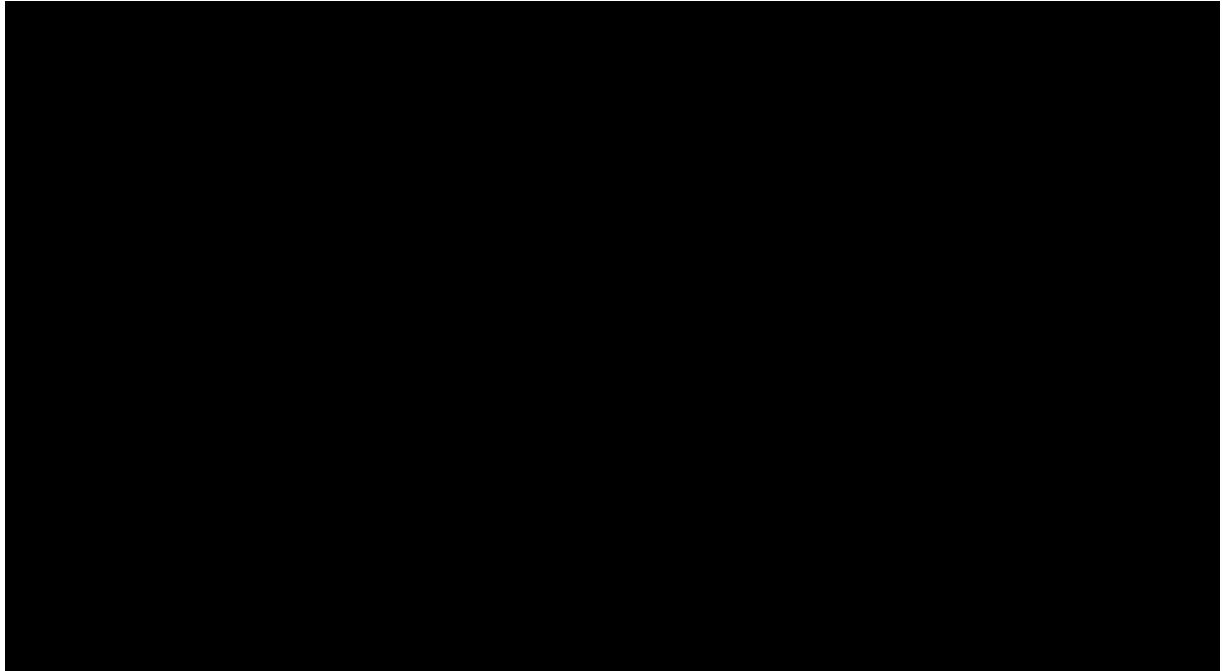
| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Badanie | Interwencja/komparator | Analiza MAIC               |             |                 |                              |             |    |
|----------------------|---------------|---------|------------------------|----------------------------|-------------|-----------------|------------------------------|-------------|----|
|                      |               |         |                        | Efektywna wielkość próby/N | %           |                 | OR względem grupy kontrolnej | OR (95% CI) | IS |
|                      |               |         |                        |                            | Interwencja | Grupa kontrolna |                              |             |    |
|                      |               |         |                        |                            |             |                 |                              |             |    |

\*wykorzystano wyniki z badania *SUNFISH* dla 12 m-cy i z badania *CHERISH* dla 15 m-cy

---

## 6.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3 względem nusinersenu zostało ocenione na podstawie badania *SUNFISH* oraz badania *CHERISH* względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.



Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 94.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych na SMA typu 2/3: proste porównanie pośrednie i wynik NMA**

| Badanie (publikacja)                 | Badanie | Interwencja/<br>komparator | N | Proste porównanie pośrednie |                 |                                       |                |    | NMA             |    |                 |    |  |
|--------------------------------------|---------|----------------------------|---|-----------------------------|-----------------|---------------------------------------|----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|--|
|                                      |         |                            |   | %                           |                 | OR<br>względem<br>grupy<br>kontrolnej | OR<br>(95% CI) | IS | FE*             |    | RE**            |    |  |
|                                      |         |                            |   | Interwencja                 | Grupa kontrolna |                                       |                |    | OR<br>(95% CrI) | IS | OR<br>(95% CrI) | IS |  |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem |         |                            |   |                             |                 |                                       |                |    |                 |    |                 |    |  |
|                                      |         |                            |   |                             |                 |                                       |                |    |                 |    |                 |    |  |

---

## 7. 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 leków: nusinersen, olesoksym oraz onasemnogen abeparwówek, a także RG7800 została przeprowadzona na podstawie wyników badania jednoramiennego *JEWELFISH*, wchodzącego w skład procesu badawczego dla rysdyplamu. RG7800 był stosowany u chorych w ramach badania *MOONFISH* (badanie I fazy porównujące RG7800 z PLC u dorosłych i dzieci z SMA).

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 7.1. Ocena bezpieczeństwa

Główna analiza badania *JEWELFISH* obejmuje 24-miesięczny okres obserwacji.

Dane dla mediany czasu leczenia wynoszącej 3,02 miesiąca przedstawiono w oparciu o publikację *Chiriboga 2020\_poster*, w której data odcięcia danych wynosiła 31.01.2020 r.

W analizie okresowej bezpieczeństwo oceniano u chorych, którzy otrzymywali RYS przez co najmniej 12 miesięcy – data odcięcia danych 29 stycznia 2021 r. i przedstawione na podstawie publikacji pełnotekstowej *Chiriboga 2023*. Średnia okresu obserwacji wyniosła 17,0 (zakres: 0,9; 47,0) mies.

Wyniki dla 24-miesięcznego okresu obserwacji z badania *JEWELFISH* zostały przedstawione w oparciu o publikację *Chiriboga 2023\_poster* (data odcięcia: 31 stycznia 2022 r.). Mediana czasu leczenia RYS wyniosła 26,8 (zakres: 0,9; 59,0) mies.

Zestawienia wyników przedstawiono dla częstości występowania:

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

---

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.

W związku z tym, że badanie *JEWELFISH* było badaniem oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję, farmakodynamikę i farmakokinetykę rysdyplamu odstępiono od prezentacji eksploracyjnych punktów końcowych, tj. innych niż obejmujących bezpieczeństwo.

W *Chiriboga 2023\_poster* przedstawiono dane dotyczące oceny funkcji motorycznych po 24 miesiącach stosowania RYS, natomiast przedstawiono je dla populacji ogółem, bez wyodrębnienia danych dla chorych stosujących uprzednio NUS lub OA. Wyniki w takim podziale zaprezentowano dla oceny siedzenia bez podparcia, w przypadku których liczba analizowanych chorych wynosiła 3. Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego, RYS nie można zastosować po uprzedniej terapii OA, a po NUS terapię RYS wdrożyć można jedynie u chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia NUS lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia NUS powstałymi w trakcie leczenia NUS. Biorąc pod uwagę powyższe, dane dot. skuteczności zaprezentowane w posterze nie znajdują odzwierciedlenia w polskiej praktyce klinicznej, definiowanej zapisami obowiązującego Programu lekowego.

### **7.1.1. Zgony**

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

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 95.**  
**Częstość występowania zgonów u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                          |                                             |               | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                          |                                             |               | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
| <b>Zgony ogółem</b>                      |                                             |               |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zgony         | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 0 (0,0)  | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |               | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 0 (0,0)  | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster)</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |               | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 0 (0,0)  | 173 |

\*3 chorych, którzy byli wcześniej włączeni do badania *MOONFISH*, otrzymywało PLC i nigdy nie zostali przestawieni na RG7800

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

## 7.1.2. 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 niepożądany było zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy, które odnotowano odpowiednio u ok. 13% i ok. 12% chorych ogółem.

W średnim czasie terapii RYS wynoszącym 17 miesięcy, wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 91,9% chorych, a u 1 chorego odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do zakończenia leczenia. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany było zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka oraz ból głowy (odpowiednio 17,3 %, 17,3% i 16,2% chorych).

Natomiast w czasie 26,8 mies. terapii RYS (mediana) wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 96,0% chorych, a zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do zakończenia leczenia w poprzednim punkcie odcięcia danych pozostało jedynym, jakie raportowano w czasie 24 miesięcy obserwacji. Podobnie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były: zakażenie górnych dróg oddechowych (21,4 %), gorączka (24,3 %) oraz ból głowy (17,9 %).

Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w wynikach bezpieczeństwa, które odzwierciedlałyby potencjalne zagrożenie zidentyfikowane uprzednio w badaniach toksykologicznych (wpływ na tkanki nabłonkowe, toksyczność siatkówki lub skutki hematologiczne) [Chiriboga 2023].

Wskaźnik AE dla pierwszych 6 miesięcy leczenia wynosił 648,0 zdarzeń na 100 pacjentolat (95%CI: 595,2; 704,3). Z kolei w okresie od 6 do 12 miesięcy wskaźnik AE osiągnął wartość 270,2 zdarzeń (95%CI: 235,8; 308,2).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 96.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych# u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                            | Wcześniejsze leczenie |    |                    |    |                    |    |                    |    |               |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|----|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|----|---------------|-----|
|                                          |                                             |                                                          | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS                |    | OLE                |    | OA                 |    | Ogółem**      |     |
|                                          |                                             |                                                          | n (%)                 | N  | n (%)              | N  | n (%)              | N  | n (%)              | N  | n (%)         | N   |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>      |                                             |                                                          |                       |    |                    |    |                    |    |                    |    |               |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zdarzenia niepożądane ogółem                             | 12<br>(92,3)^         | 13 | 73<br>(96,1)^      | 76 | 67<br>(95,7)^      | 70 | 14<br>(100,0)^     | 14 | 166<br>(96,0) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                          | 12<br>(92,3)^<br>^    | 13 | 71<br>(93,4)^<br>^ | 76 | 63<br>(90,0)^<br>^ | 70 | 13<br>(92,9)^<br>^ | 14 | 159<br>(91,9) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                          | 11<br>(84,6)          | 13 | 60<br>(78,9)       | 76 | 44<br>(62,0)       | 70 | 10 (71,4)          | 14 | 125<br>(72,3) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia | 0 (0,0)               | 13 | 1<br>(1,3)***      | 76 | 0 (0,0)            | 70 | 0 (0,0)            | 14 | 1<br>(0,6)*** | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                          | 0 (0,0)               | 13 | 1<br>(1,3)***      | 76 | 0 (0,0)            | 70 | 0 (0,0)            | 14 | 1<br>(0,6)*** | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                          | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0)            | 76 | 0 (0,0)            | 70 | 0 (0,0)            | 14 | 0 (0,0)       | 173 |

| Badanie (publikacja)                      | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                   | Wcześniejsze leczenie |    |           |    |           |    |          |    |           |     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|----|-----------|----|-----------|----|----------|----|-----------|-----|
|                                           |                                             |                                                 | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS       |    | OLE       |    | OA       |    | Ogółem**  |     |
|                                           |                                             |                                                 | n (%)                 | N  | n (%)     | N  | n (%)     | N  | n (%)    | N  | n (%)     | N   |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zdarzenia niepożądane 4. Stopnia <sup>###</sup> | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 0 (0,0)   | 70 | 1 (7,1)  | 14 | 3 (1,7)   | 173 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |                                             |                                                 |                       |    |           |    |           |    |          |    |           |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zakażenie górnych dróg oddechowych              | 0 (0,0)               | 13 | 17 (22,4) | 76 | 16 (22,9) | 70 | 4 (28,6) | 14 | 37 (21,4) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>         | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                 | 0 (0,0)               | 13 | 14 (18,4) | 76 | 14 (20,0) | 70 | 2 (14,3) | 14 | 30 (17,3) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                 | 0 (0,0)               | 13 | 12 (15,8) | 76 | 9 (12,7)  | 70 | 1 (7,1)  | 14 | 22 (12,6) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i>  | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zapalenie nosogardzieli                         | 2 (15,4)              | 13 | 12 (15,8) | 76 | 8 (11,4)  | 70 | 5 (35,7) | 14 | 27 (15,6) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>         | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                 | 2 (15,4)              | 13 | 7 (9,2)   | 76 | 6 (8,6)   | 70 | 2 (14,3) | 14 | 17 (9,8)  | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>  | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                 | 1 (7,7)               | 13 | 5 (6,6)   | 76 | 5 (7,0)   | 70 | 1 (7,1)  | 14 | 12 (6,9)  | 173 |

| Badanie (publikacja)       | Okres obserwacji [miesiące]              | Punkt końcowy                      | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                            |                                          |                                    | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                            |                                          |                                    | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023) | 12 (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Zapalenie płuc                     | 1 (7,7)               | 13 | 5 (6,6) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 10 (5,8) | 173 |
|                            |                                          | Zakażenie dróg moczowych           | 2 (15,4)              | 13 | 4 (5,3) | 76 | 4 (5,7) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 10 (5,8) | 173 |
|                            |                                          | Grypa                              | 2 (15,4)              | 13 | 4 (5,3) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 9 (5,2)  | 173 |
|                            |                                          | Zapalenie oskrzeli                 | 0 (0,0)               | 13 | 5 (6,6) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 8 (4,6)  | 173 |
|                            |                                          | Infekcja wirusowa                  | 0 (0,0)               | 13 | 7 (9,2) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 8 (4,6)  | 173 |
|                            |                                          | COVID-19                           | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 5 (2,9)  | 173 |
|                            |                                          | Zapalenie spojówek                 | 0 (0,0)               | 13 | 4 (5,3) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 5 (2,9)  | 173 |
|                            |                                          | Zapalenie zatok                    | 0 (0,0)               | 13 | 4 (5,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 5 (2,9)  | 173 |
|                            |                                          | Zakażenie dróg oddechowych         | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
|                            |                                          | Zapalenie dziąseł                  | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                            |                                          | Zakażenie dolnych dróg oddechowych | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                            |                                          | Zapalenie gardła                   | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji [miesiące] | Punkt końcowy                               | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                      |                             |                                             | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                      |                             |                                             | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
|                      |                             | Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych | 0 (0,0)               | 13 | 3 (3,9) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                      |                             | Zapalenie tkanki łącznej                    | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Zapalenie pęcherza moczowego                | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Zapalenie uchyłków                          | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Zakażenie wirusem opryszczki                | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Półpasiec                                   | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Zlokalizowane zakażenie                     | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Zakażenie grzybicze jamy ustnej             | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Wirusowe zapalenie płuc                     | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Nieżyt nosa                                 | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |

| Badanie (publikacja)                       | Okres obserwacji [miesiące]             | Punkt końcowy        | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                            |                                         |                      | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                            |                                         |                      | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
|                                            |                                         | Podejrzenie COVID-19 | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                         |                      |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                 | 12 (data odjęcia danych: 29.01.2021 r.) | Niedokrwistość       | 1 (1,7)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                            |                                         | Neutropenia          | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                         |                      |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                 | 12 (data odjęcia danych: 29.01.2021 r.) | Niedobór witaminy D  | 1 (7,7)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
|                                            |                                         | Zmniejszony apetyt   | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                            |                                         | Odwodnienie          | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                            |                                         | Hiperglikemia        | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |                                         |                      |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                 | 12 (data odjęcia danych: 29.01.2021 r.) | Lęk                  | 1 (7,7)               | 13 | 3 (3,9) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 5 (2,9)  | 173 |
|                                            |                                         | Depresja             | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                            |                                         | Wahania nastroju     | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                            |                                         | Atak paniki          | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |

| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                          | Wcześniejsze leczenie |    |           |    |           |    |         |    |           |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|----|-----------|----|-----------|----|---------|----|-----------|-----|
|                                          |                                             |                                        | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS       |    | OLE       |    | OA      |    | Ogółem**  |     |
|                                          |                                             |                                        | n (%)                 | N  | n (%)     | N  | n (%)     | N  | n (%)   | N  | n (%)     | N   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>       |                                             |                                        |                       |    |           |    |           |    |         |    |           |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Ból głowy                              | 1 (7,7)               | 13 | 17 (22,4) | 76 | 13 (18,6) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 31 (17,9) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                        | 1 (7,7)               | 13 | 15 (19,7) | 76 | 12 (17,1) | 70 | 0(0,0)  | 14 | 28 (16,2) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster)</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                        | 0 (0,0)               | 13 | 13 (17,1) | 76 | 7 (9,9)   | 70 | 0 (0,0) | 14 | 20 (11,5) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Drżenie                                | 1 (7,7)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 1 (1,4)   | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)   | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 1 (1,4)   | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)   | 173 |
|                                          |                                             | Migrena                                | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 1 (1,4)   | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)   | 173 |
|                                          |                                             | Omdlenia (ang. <i>syncope</i> )        | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 1 (1,4)   | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)   | 173 |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>          |                                             |                                        |                       |    |           |    |           |    |         |    |           |     |
|                                          |                                             | Niewyraźne widzenie                    | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 3 (4,3)   | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)   | 173 |



| Badanie (publikacja)                                                  | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                    | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |          |    |          |     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|----------|----|----------|-----|
|                                                                       |                                             |                                                  | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA       |    | Ogółem** |     |
|                                                                       |                                             |                                                  | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N  | n (%)    | N   |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                                            | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Podrażnienie oczu                                | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 1 (7,1)  | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                                       |                                             | Alergiczne zapalenie spojówek                    | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                                                       |                                             | Przekrwienie oczu                                | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                             |                                                  |                       |    |         |    |         |    |          |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                                            | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Niedrożność spowodowana nagromadzeniem woskowiny | 0 (0,0)               | 13 | 3 (3,9) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                                       |                                             | Ból ucha                                         | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                                                       |                                             | Zawroty głowy                                    | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                                                       |                                             | Zapalenie ucha                                   | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 2 (14,3) | 14 | 6 (3,5)  | 173 |
|                                                                       |                                             | Zapalenie ucha środkowego                        | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 2 (14,3) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                             |                                                  |                       |    |         |    |         |    |          |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                                            | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Tachykardia                                      | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                             |                                                  |                       |    |         |    |         |    |          |    |          |     |



| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                | Wcześniejsze leczenie |    |           |    |          |    |         |    |           |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|----|-----------|----|----------|----|---------|----|-----------|-----|
|                                          |                                             |                              | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS       |    | OLE      |    | OA      |    | Ogółem**  |     |
|                                          |                                             |                              | n (%)                 | N  | n (%)     | N  | n (%)    | N  | n (%)   | N  | n (%)     | N   |
|                                          |                                             | Katar (ang. <i>catarrh</i> ) | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 0 (0,0)  | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)   | 173 |
|                                          |                                             | Zatkanie dróg oddechowych    | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 0 (0,0)  | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)   | 173 |
|                                          |                                             | Alergiczny nieżyt nosa       | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 1 (1,4)  | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)   | 173 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>        |                                             |                              |                       |    |           |    |          |    |         |    |           |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Nudności                     | 0 (0,0)               | 13 | 14 (18,4) | 76 | 7 (10,0) | 70 | 1 (7,1) | 14 | 22 (12,7) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                              | 0 (0,0)               | 13 | 14 (18,4) | 76 | 5 (7,1)  | 70 | 1 (7,1) | 14 | 20 (11,6) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster)</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                              | 0 (0,0)               | 13 | 9 (11,8)  | 76 | 3 (4,2)  | 70 | 0 (0,0) | 14 | 12 (6,9)  | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Biegunka                     | 0 (0,0)               | 13 | 17 (22,4) | 76 | 6 (8,6)  | 70 | 1 (7,1) | 14 | 24 (13,9) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                              | 0 (0,0)               | 13 | 14 (18,4) | 76 | 4 (5,7)  | 70 | 1 (7,1) | 14 | 19 (11,0) | 173 |

| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                    | Wcześniejsze leczenie |    |          |    |         |    |          |    |          |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----|----------|----|---------|----|----------|----|----------|-----|
|                                          |                                             |                                  | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS      |    | OLE     |    | OA       |    | Ogółem** |     |
|                                          |                                             |                                  | n (%)                 | N  | n (%)    | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N  | n (%)    | N   |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                  | 0 (0,0)               | 13 | 8 (10,5) | 76 | 4 (5,6) | 70 | 1 (7,1)  | 14 | 13 (7,5) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Wymioty                          | 1 (7,7)               | 13 | 5 (6,6)  | 76 | 6 (8,6) | 70 | 2 (14,3) | 14 | 14 (8,1) | 173 |
|                                          |                                             | Afty w jamie ustnej              | 2 (15,4)              | 13 | 6 (7,9)  | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 9 (5,2)  | 173 |
|                                          |                                             | Ból brzucha                      | 1 (7,7)               | 13 | 5 (6,6)  | 76 | 2 (2,9) | 71 | 1 (7,1)  | 14 | 8 (4,6)  | 173 |
|                                          |                                             | Ból nadbrzusza                   | 1 (7,7)               | 13 | 3 (3,9)  | 76 | 2 (2,9) | 71 | 1 (7,1)  | 14 | 7 (4,0)  | 173 |
|                                          |                                             | Zaparcia                         | 0 (0,0)               | 13 | 4 (5,3)  | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 5 (2,9)  | 173 |
|                                          |                                             | Choroba refluksowa przełyku      | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)  | 76 | 0 (0,0) | 71 | 1 (7,1)  | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                          |                                             | Dyskomfort w jamie brzusznej     | 1 (7,7)               | 13 | 1 (1,3)  | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                          |                                             | Wzdęcie brzucha                  | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)  | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                          |                                             | Zapalenie błony śluzowej żołądka | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)  | 76 | 1 (1,3) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                          |                                             | Odynofagia                       | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)  | 76 | 1 (1,3) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |

| Badanie (publikacja)                                     | Okres obserwacji [miesiące]              | Punkt końcowy              | Wcześniejsze leczenie |    |           |    |         |    |         |    |          |     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|----|-----------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                                          |                                          |                            | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS       |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                                          |                                          |                            | n (%)                 | N  | n (%)     | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
|                                                          |                                          | Zapalenie żołądka i jelit  | 0 (0,0)               | 13 | 10 (13,2) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 13 (7,5) | 173 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                          |                            |                       |    |           |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                               | 12 (data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Wysypka                    | 2 (15,4)              | 13 | 7 (9,2)   | 76 | 4 (5,7) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 13 (7,5) | 173 |
|                                                          |                                          | Trądzik                    | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 3 (4,3) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 5 (2,9)  | 173 |
|                                                          |                                          | Sucha skóra                | 1 (7,7)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
|                                                          |                                          | Rumień                     | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
|                                                          |                                          | Łysienie                   | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0)   | 76 | 2 (2,9) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                          |                                          | Wyprysk                    | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                          |                                          | Złuszczenie skóry          | 1 (7,7)               | 13 | 0 (0,0)   | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                          |                                          | Pęcherze                   | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)   | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                                          |                                          | Świąd                      | 1 (7,7)               | 13 | 0 (0,0)   | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                                          |                                          | Łojotokowe zapalenie skóry | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0)   | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                          |                            |                       |    |           |    |         |    |         |    |          |     |

| Badanie (publikacja)                               | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy           | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                                    |                                             |                         | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                                    |                                             |                         | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                         | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Ból stawów              | 3 (23,1)              | 13 | 2 (2,6) | 76 | 4 (5,7) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 9 (5,2)  | 173 |
|                                                    |                                             | Ból pleców              | 2 (15,4)              | 13 | 1 (1,3) | 76 | 5 (7,1) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 8 (4,6)  | 173 |
|                                                    |                                             | Ból kończyn             | 2 (15,4)              | 13 | 3 (3,9) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 7 (4,0)  | 173 |
|                                                    |                                             | Oslabienie mięśni       | 0 (0,0)               | 13 | 5 (6,6) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 6 (3,5)  | 173 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |                                             |                         |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                         | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Krwiomocz               | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
|                                                    |                                             | Kamica nerkowa          | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
|                                                    |                                             | Kolka nerkowa           | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 3 (4,3) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |                                             |                         |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                         | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Bolesne miesiączkowanie | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 5 (7,1) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 6 (3,5)  | 173 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                             |                         |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |

| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy           | Wcześniejsze leczenie |    |              |    |              |    |             |    |              |     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----|--------------|----|--------------|----|-------------|----|--------------|-----|
|                                          |                                             |                         | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS          |    | OLE          |    | OA          |    | Ogółem**     |     |
|                                          |                                             |                         | n (%)                 | N  | n (%)        | N  | n (%)        | N  | n (%)       | N  | n (%)        | N   |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Gorączka                | 2<br>(15,4)           | 13 | 23<br>(30,3) | 76 | 11<br>(15,7) | 70 | 6<br>(42,9) | 14 | 42<br>(24,3) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                         | 1 (7,7)               | 13 | 17<br>(22,4) | 76 | 8 (11,4)     | 70 | 4 (28,6)    | 14 | 30<br>(17,3) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                         | 1 (7,7)               | 13 | 8<br>(10,5)  | 76 | 2 (2,8)      | 70 | 3 (21,4)    | 14 | 14<br>(8,0)  | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Zmęczenie               | 1 (7,7)               | 13 | 8<br>(10,5)  | 76 | 2 (2,9)      | 71 | 0 (0,0)     | 14 | 11<br>(6,4)  | 173 |
|                                          |                                             | Astenia                 | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)      | 76 | 2 (2,9)      | 71 | 0 (0,0)     | 14 | 3 (1,7)      | 173 |
|                                          |                                             | Złe samopoczucie        | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0)      | 76 | 3 (4,3)      | 71 | 0 (0,0)     | 14 | 3 (1,7)      | 173 |
|                                          |                                             | Ból                     | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6)      | 76 | 1 (1,4)      | 71 | 0 (0,0)     | 14 | 3 (1,7)      | 173 |
|                                          |                                             | Ból w klatce piersiowej | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)      | 76 | 1 (1,4)      | 71 | 0 (0,0)     | 14 | 2 (1,2)      | 173 |
|                                          |                                             | Obrzęk obwodowy         | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)      | 76 | 1 (1,4)      | 71 | 0 (0,0)     | 14 | 2 (1,2)      | 173 |
| <b>Badania diagnostyczne</b>             |                                             |                         |                       |    |              |    |              |    |             |    |              |     |

| Badanie (publikacja)                             | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                              | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                                  |                                             |                                            | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                                  |                                             |                                            | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
| <b>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</b>                | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Zwiększenie aktywności AIAT                | 1 (7,7)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                  |                                             | Zwiększenie aktywności AspAT               | 1 (7,7)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                  |                                             | Zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi | 1 (7,7)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                  |                                             | Zwiększone stężenie lipazy                 | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
|                                                  |                                             | Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego   | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                                                  |                                             | Wydłużony czas protrombinowy               | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |                                             |                                            |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| <b>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</b>                | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Upadek                                     | 3 (23,1)              | 13 | 3 (3,9) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 7 (4,0)  | 173 |
|                                                  |                                             | Uraz kończyny                              | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 2 (2,9) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |



| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji [miesiące] | Punkt końcowy               | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |          |    |          |     |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|----------|----|----------|-----|
|                      |                             |                             | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA       |    | Ogółem** |     |
|                      |                             |                             | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N  | n (%)    | N   |
|                      |                             | Ukąszenie stawonoga         | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Stłuczenie                  | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Złamanie kości udowej       | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 1 (7,1)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Ból związany z zabiegiem    | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 2 (14,3) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Złamanie kości piszczelowej | 1 (1,7)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
|                      |                             | Rozejście się rany          | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 0 (0,0)  | 14 | 2 (1,2)  | 173 |

\* 3 chorych, którzy byli wcześniej włączeni do badania MOONFISH, otrzymywało PLC i nigdy nie zostali przestawieni na RG7800

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

\*\*\* zespół jelita drażliwego i napady paniki, które nie były związane z RYS, doprowadziły do odstawienia leku u jednego chorego, który był wcześniej leczony NUS

^ogółem raportowano 84 zdarzenia w grupie RG7800, 641 zdarzeń w grupie NUS, 508 zdarzeń w grupie OLE, 96 zdarzeń w grupie OA

^^ogółem raportowano 66 zdarzeń w grupie RG7800, 450 zdarzeń w grupie NUS, 357 zdarzeń w grupie OLE, 50 zdarzeń w grupie OA

#u 3 chorych wystąpiło sześć zdarzeń niepożądanych 4. Stopnia, które nie były związane z RYS i ustąpiły bez modyfikacji dawki: reakcja anafilaktyczna u jednego chorego wcześniej leczonego NUS; ostra niewydolność oddechowa, niedodma, zakażenie rinowirusem i zakażenie enterowirusem u innego chorego wcześniej leczonego NUS oraz niewydolność oddechowa u jednego chorego wcześniej leczonego OA

### w publikacji Chiriboga 2023 przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 1% chorych a w publikacji Chiriboga 2023\_poster u co najmniej 12% chorych

---

### **7.1.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły odpowiednio u 13,2%, 19,1% i 22,0% chorych ogółem, odpowiednio w krótszym, średnim oraz najdłuższym 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 97.

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

| Badanie (publikacja)                                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                                                 | Wcześniejsze leczenie |    |              |    |              |    |            |    |              |     |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|--------------|----|--------------|----|------------|----|--------------|-----|
|                                                          |                                             |                                                                               | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS          |    | OLE          |    | OA         |    | Ogółem**     |     |
|                                                          |                                             |                                                                               | n (%)                 | N  | n (%)        | N  | n (%)        | N  | n (%)      | N  | n (%)        | N   |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b> |                                             |                                                                               |                       |    |              |    |              |    |            |    |              |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i>                 | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem                                    | 6<br>(46,2)           | 13 | 20<br>(26,3) | 76 | 12<br>(17,1) | 70 | 0<br>(0,0) | 14 | 38<br>(22,0) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>                        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                                               | 6<br>(46,2)           | 13 | 19<br>(25,0) | 76 | 8<br>(11,4)  | 70 | 0 (0,0)    | 14 | 33<br>(19,1) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i>                 | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                                               | 3<br>(23,1)           | 13 | 15<br>(19,7) | 76 | 5 (7,0)      | 70 | 0 (0,0)    | 14 | 23<br>(13,2) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i>                 | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia | 0<br>(0,0)            | 13 | 0<br>(0,0)   | 76 | 0<br>(0,0)   | 70 | 0<br>(0,0) | 14 | 0<br>(0,0)   | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>                        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                                               | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0)      | 76 | 0 (0,0)      | 70 | 0 (0,0)    | 14 | 0 (0,0)      | 173 |

\*3 chorych, którzy byli wcześniej włączeni do badania *MOONFISH*, otrzymywało PLC i nigdy nie zostali przestawieni na RG7800

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

---

#### 7.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie terapii RYS w 2. Linii u 8,0% chorych w przypadku 3-miesięcznej mediany czasu leczenia, wśród 13,9% chorych ogółem w przypadku średniego czasu leczenia RYS wynoszącego 17 mies. oraz u 20,2% chorych ogółem w przypadku mediany czasu leczenia wynoszącej 26,8 mies. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano z bardzo niską częstością (2-3% chorych ogółem) i były to zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu oddechowego i śródpiersia.

Wskaźnik SAE wynosił 33,9 zdarzeń na 100 PY (95% CI: 22,7; 48,7) w czasie od 0 do 6 miesięcy. Wskaźnik SAE w okresie od 6 do 12 miesięcy wynosił natomiast 18,3 zdarzeń na 100 PY (95% CI: 10,2; 30,1).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 98.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych\*\*\* u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia**

| Badanie (publikacja)                        | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                                                       | Wcześniejsze leczenie |    |           |    |           |    |          |    |           |     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|-----------|----|-----------|----|----------|----|-----------|-----|
|                                             |                                             |                                                                                     | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS       |    | OLE       |    | OA       |    | Ogółem**  |     |
|                                             |                                             |                                                                                     | n (%)                 | N  | n (%)     | N  | n (%)     | N  | n (%)    | N  | n (%)     | N   |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b> |                                             |                                                                                     |                       |    |           |    |           |    |          |    |           |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)           | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Ciężkie zdarzenia niepożądane                                                       | 3 (23,1)              | 13 | 16 (21,1) | 76 | 12 (17,1) | 70 | 4 (28,6) | 14 | 35 (20,2) | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                  | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                                                     | 3 (23,1)              | 13 | 11 (14,5) | 76 | 8 (11,4)  | 70 | 2 (14,3) | 14 | 24 (13,9) | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster)           | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                                                     | 1 (7,7)               | 13 | 9 (11,8)  | 76 | 3 (4,2)   | 70 | 1 (7,1)  | 14 | 14 (8,0)  | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)           | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania / przerwania leczenia | 1 (7,7)               | 13 | 4 (5,3)   | 76 | 4 (5,7)   | 70 | 1 (7,1)  | 14 | 10 (5,8)  | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                  | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                                                     | 1 (7,7)               | 13 | 3 (3,9)   | 76 | 2 (2,9)   | 70 | 0 (0,0)  | 14 | 6 (3,5)   | 173 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>   |                                             |                                                                                     |                       |    |           |    |           |    |          |    |           |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)           | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zakażenie dolnych dróg oddechowych                                                  | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3)   | 76 | 2 (2,9)   | 70 | 0 (0,0)  | 14 | 3 (1,7)   | 173 |

| Badanie (publikacja)                     | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                      | Wcześniejsze leczenie |         |         |         |         |         |         |         |          |         |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|
|                                          |                                             |                                    | RG7800 (MOONFISH)*    |         | NUS     |         | OLE     |         | OA      |         | Ogółem** |         |
|                                          |                                             |                                    | n (%)                 | N       | n (%)   | N       | n (%)   | N       | n (%)   | N       | n (%)    | N       |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 0 (0,0)               | 13      | 1 (1,3) | 76      | 2 (2,9) | 70      | 0 (0,0) | 14      | 3 (1,7)  | 173     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                    | 0 (0,0)               | 13      | 3 (3,9) | 76      | 2 (2,8) | 70      | 0 (0,0) | 14      | 3 (1,7)  | 173     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) |                                    | 0 (0,0)               | 13      | 3 (3,9) | 76      | 0 (0,0) | 70      | 0 (0,0) | 14      | 3 (1,7)  | 173     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                    | 0 (0,0)               | 13      | 3 (3,9) | 76      | 0 (0,0) | 70      | 0 (0,0) | 14      | 3 (1,7)  | 173     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                    | 0 (0,0)               | 13      | 1 (1,3) | 76      | 0 (0,0) | 70      | 0 (0,0) | 14      | 3 (1,7)  | 173     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster</i> | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) |                                    | Zapalenie płuc        | 0 (0,0) | 13      | 3 (3,9) | 76      | 1 (1,4) | 70      | 1 (7,1) | 14       | 5 (2,9) |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | 0 (0,0)                            |                       | 13      | 2 (2,6) | 76      | 1 (1,4) | 70      | 1 (7,1) | 14      | 4 (2,3)  | 173     |

| Badanie (publikacja)                                                  | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                              | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                                                       |                                             |                                                            | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                                                       |                                             |                                                            | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                                            | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Wirusowe zapalenie płuc                                    | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 1 (7,1) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                             |                                                            |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)                                     | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Zaburzenia oddychania                                      | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 1 (7,1) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)                                     | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory failure</i> )  | 0 (0,0)               | 13 | 3 (3,9) | 76 | 1 (1,4) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 4 (2,3)  | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                                            | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                            | 0 (0,0)               | 13 | 3 (3,9) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 3 (1,7)  | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster)                                     | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                            | 0 (0,0)               | 13 | 2 (2,6) | 76 | 0 (0,0) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,1)  | 173 |
| JEWELFISH (Chiriboga 2023)                                            | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory distress</i> ) | 0 (0,0)               | 13 | 1 (1,3) | 76 | 0 (0,0) | 71 | 1 (7,1) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                      |                                             |                                                            |                       |    |         |    |         |    |         |    |          |     |

| Badanie (publikacja)              | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy               | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |         |    |         |    |          |     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----|---------|----|---------|----|---------|----|----------|-----|
|                                   |                                             |                             | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE     |    | OA      |    | Ogółem** |     |
|                                   |                                             |                             | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)   | N  | n (%)    | N   |
| <b>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</b> | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) | Złamanie kości piszczelowej | 1 (1,4)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 1 (1,4) | 71 | 0 (0,0) | 14 | 2 (1,2)  | 173 |

\*3 chorych, którzy byli wcześniej włączeni do badania *MOONFISH*, otrzymywało PLC i nigdy nie zostali przestawieni na RG7800

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

\*\*\*w publikacji *Chiriboga 2023* przedstawiono SAE występujące u co najmniej 3 chorych a w publikacji *Chiriboga 2023\_poster* u co najmniej 2 chorych



---

### **7.1.5. 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 99.**

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

| Badanie (publikacja)                                             | Okres obserwacji [miesiące]                 | Punkt końcowy                                      | Wcześniejsze leczenie |    |         |    |            |    |         |    |            |     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|----|---------|----|------------|----|---------|----|------------|-----|
|                                                                  |                                             |                                                    | RG7800 (MOONFISH)*    |    | NUS     |    | OLE        |    | OA      |    | Ogółem**   |     |
|                                                                  |                                             |                                                    | n (%)                 | N  | n (%)   | N  | n (%)      | N  | n (%)   | N  | n (%)      | N   |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b> |                                             |                                                    |                       |    |         |    |            |    |         |    |            |     |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023_poster)</i>                         | 24<br>(data odcięcia danych: 31.01.2022 r.) | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | 0 (0,0)               | 13 | 0 (3,9) | 76 | 1 (1,4)*** | 70 | 0 (0,0) | 14 | 1 (0,6)*** | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>                                | 12<br>(data odcięcia danych: 29.01.2021 r.) |                                                    | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 1*** (1,4) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 1*** (0,6) | 173 |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster)</i>                         | 3<br>(data odcięcia danych: 31.01.2020 r.)  |                                                    | 0 (0,0)               | 13 | 0 (0,0) | 76 | 1*** (1,4) | 70 | 0 (0,0) | 14 | 1 (0,6)    | 173 |

\*3 chorych, którzy byli wcześniej włączeni do badania *MOONFISH*, otrzymywało PLC i nigdy nie zostali przestawieni na RG7800

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

\*\*\*1 SAE (częstoskurcz nadkomorowy) został uznany przez badacza za związany z leczeniem RYS oraz ustąpił wraz z trwającym leczeniem RYS

## 8. Zbiorcza ocena bezpieczeństwa rysdyplamu

Celem zbiorczej analizy bezpieczeństwa było określenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa rysdyplamu u osób chorych na SMA, które uczestniczyły w następujących badaniach klinicznych:

- *FIREFISH* (data odcięcia danych: 23 listopada 2021 r.) – 36. Mies. obserwacji;
- *SUNFISH* (data odcięcia danych: 6 września 2021 r.) – 36 mies. obserwacji;
- *JEWELFISH* (data odcięcia danych: 31 stycznia 2022 r.) – 24 mies. obserwacji;
- *RAINBOWFISH* (data odcięcia danych: 1 lipca 2021 r.) – 12 mies. obserwacji.

Kompleksowa ocena profilu bezpieczeństwa RYS u chorych objawowych została przedstawiona na podstawie badań: *FIREFISH*, *SUNFISH* oraz *JEWELFISH*, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa chorych przedobjawowych przedstawiono osobno, w oparciu o badanie *RAINBOWFISH*. Dane zostały zebrane i przedstawione w oparciu o poster [*Chiriboga 2023\_b\_poster*].

Ocena bezpieczeństwa RYS w populacji chorych na SMA została przeprowadzona względem następujących kategorii punktów końcowych:

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

Aby uwzględnić różne okresy obserwacji leku w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane oceniano na podstawie czasu ekspozycji na lek wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat oraz w postaci odsetka chorych ze zdarzeniami.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki wraz z ich interpretacją.

## 8.1. Zgony

W populacji chorych objawowych łącznie odnotowano 7 zgonów z powodu powikłań oddechowych związanych z SMA – zdarzenia te nie były związane z leczeniem RYS. Wszystkie wystąpiły u chorych na SMA typu 1.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 100.**  
**Częstość występowania zgonów u chorych objawowych**

| Badanie (publikacja)           | Pkt. końcowy | Populacja    | RYS      |     |
|--------------------------------|--------------|--------------|----------|-----|
|                                |              |              | n (%)    | N   |
| <b>Zgony</b>                   |              |              |          |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> | Zgon         | Ogółem       | 7 (1,5)* | 465 |
|                                |              | SMA typu 1   | 7 (9,1)* | 77  |
|                                |              | SMA typu 2/3 | 0 (0,0)  | 388 |

\*6 chorych zmarło w trakcie badania FIREFISH; 1 niemowlę przerwało leczenie RYS i zmarło 3,5 miesiąca po odstawieniu leku.

## 8.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję była porównywalna w obydwu kohortach objawowej SMA – w przypadku SMA typu 1 wynosiła 393,59 na 100 PY, a w SMA typu 2/3 – 383,56 na 100 PY. W kohorcie chorych przedobjawowych wskaźnik osiągnął najwyższą wartość wynoszącą 558,21 na 100 PY.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zostały odnotowane jedynie w kohorcie chorych na SMA typu 2/3 (3,17 na 100 PY).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 101.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi oraz przedobjawowi**

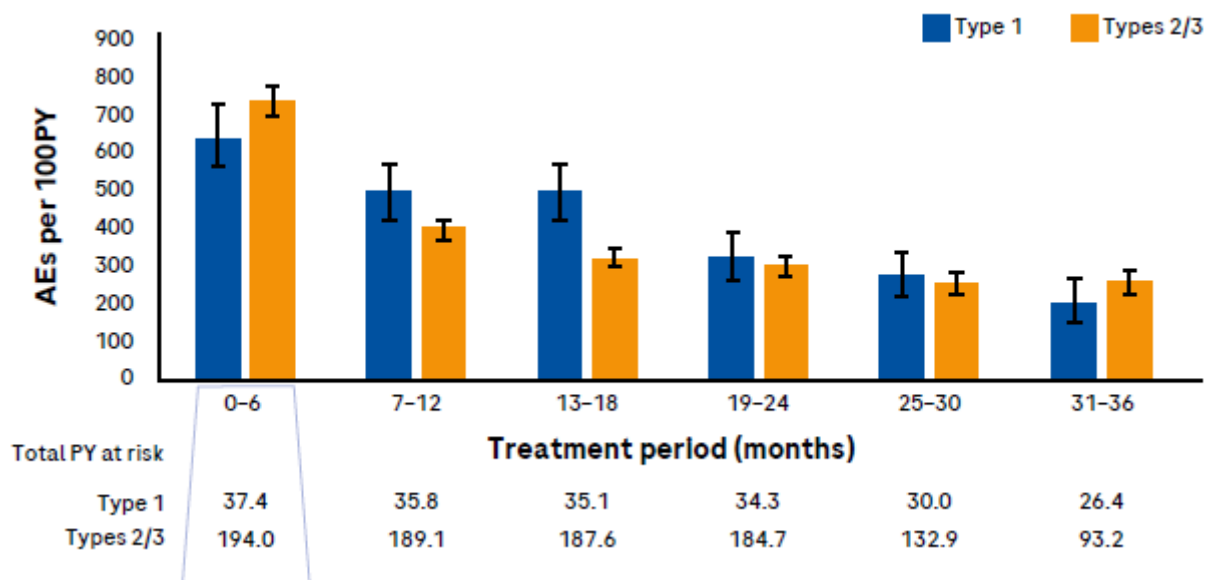
| Badanie (publikacja)                             | Pkt. końcowy                                  | Populacja    | RYS                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|-------------------------|
|                                                  |                                               |              | 100 PY (95% CI)         |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>              |                                               |              |                         |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                   | AE – chorzy objawowi                          | Ogółem       | 385,28 (374,65; 396,13) |
|                                                  |                                               | SMA typu 1   | 393,59 (367,86; 420,66) |
|                                                  |                                               | SMA typu 2/3 | 383,56 (371,93; 395,47) |
|                                                  | AE – chorzy przedobjawowi                     | Ogółem       | 558,21 (460,26; 671,52) |
| <b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b> |                                               |              |                         |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                   | AE prowadzące do zgonu – chorzy objawowi      | Ogółem       | 0,54 (0,22; 1,12)       |
|                                                  |                                               | SMA typu 1   | 0 (0,0; 0,0)            |
|                                                  |                                               | SMA typu 2/3 | 3,17 (1,27; 6,53)       |
|                                                  | AE prowadzące do zgonu – chorzy przedobjawowi | Ogółem       | 0 (0,0; 0,0)            |

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia RYS – najwyższy odsetek zdarzeń niepożądanych występował w okresie 0 – ≤6 miesięcy leczenia, zarówno wśród chorych z kohorty SMA typu 1, jak i SMA typu 2/3.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 267.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję wśród chorych objawowych do 36. miesiąca obserwacji



źródło: Chiriboga 2023\_b\_poster

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane na 100 PY u chorych z objawami obejmowały ból głowy, gorączkę oraz zapalenie górnych dróg oddechowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi

| Badanie                                                               | Punkt końcowy                      | Populacja    | 100 PY | N   |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|--------|-----|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                                    |              |        |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Zapalenie górnych dróg oddechowych | Ogółem       | 23,8   | 465 |
|                                                                       |                                    | SMA typu 1   | 43,5   | 77  |
|                                                                       |                                    | SMA typu 2/3 | 19,8   | 388 |
|                                                                       | Zapalenie nosogardzieli            | Ogółem       | 15,2   | 465 |
|                                                                       |                                    | SMA typu 1   | 15,0   | 77  |
|                                                                       |                                    | SMA typu 2/3 | 15,2   | 388 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                    |              |        |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Zapalenie płuc                     | Ogółem       | 6,8    | 465 |
|                                                                       |                                    | SMA typu 1   | 16,8   | 77  |

| Badanie                           | Punkt końcowy | Populacja    | 100 PY | N   |
|-----------------------------------|---------------|--------------|--------|-----|
|                                   | Kaszel        | SMA typu 2/3 | 4,8    | 388 |
|                                   |               | Ogółem       | 10,5   | 465 |
|                                   |               | SMA typu 1   | 6,8    | 77  |
|                                   |               | SMA typu 2/3 | 11,2   | 388 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> |               |              |        |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>    | Gorączka      | Ogółem       | 25,5   | 465 |
|                                   |               | SMA typu 1   | 57,1   | 77  |
|                                   |               | SMA typu 2/3 | 18,9   | 388 |
|                                   | Ból głowy     | Ogółem       | 32,2   | 465 |
|                                   |               | SMA typu 1   | 0      | 77  |
|                                   |               | SMA typu 2/3 | 38,8   | 388 |
|                                   | Wymioty       | Ogółem       | 12,9   | 465 |
|                                   |               | SMA typu 1   | 13,1   | 77  |
|                                   |               | SMA typu 2/3 | 12,9   | 388 |

Wśród chorych przedobjawowych najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi na 100 PY były wymioty,, ząbkowanie i gorączka, niedrożność nosa oraz biegunka.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 103.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję – chorzy przedobjawowi**

| Badanie                                                               | Punkt końcowy                       | Populacja | 100 PY | N  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------|----|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                                     |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Zapalenie nosogardzieli             | Ogółem    | 13,78  | 18 |
|                                                                       | Zapalenie spojówek                  |           | 13,78  |    |
|                                                                       | Zakażenie wirusowe                  |           | 27,57  |    |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                     |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Kaszel                              | Ogółem    | 20,67  | 18 |
|                                                                       | Katar (ang. <i>Rhinorrhea</i> )     |           | 13,78  |    |
|                                                                       | Nieżyt nosa (ang. <i>Rhinitis</i> ) |           | 13,78  |    |
|                                                                       | Niedrożność nosa                    |           | 34,46  |    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                     |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Ból brzucha                         | Ogółem    | 13,78  | 18 |
|                                                                       | Wymioty                             |           | 48,24  |    |
|                                                                       | Zapalenie żołądka i jelit           |           | 13,78  |    |

| Badanie                                                  | Punkt końcowy                | Populacja | 100 PY | N  |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|--------|----|
|                                                          | Zaparcia                     |           | 20,67  |    |
|                                                          | Biegunka                     |           | 27,57  |    |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                              |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Ząbkowanie                   | Ogółem    | 41,35  | 18 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                              |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Grudka (ang. <i>Papule</i> ) | Ogółem    | 20,67  | 18 |
|                                                          | Egzema                       |           | 20,67  |    |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                              |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Gorączka                     | Ogółem    | 41,35  | 18 |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         |                              |           |        |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Przypadkowe przedawkowanie   | Ogółem    | 13,78  | 18 |

Wśród chorych objawowych blisko cała populacja doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Zdarzenia o 3-5 stopniu nasilenia wystąpiły u 59,7% chorych z SMA typu 1 oraz 23,7% chorych z SMA typu 2/3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u znikomego odsetka chorych w obydwu kohortach. Różnice w częstości występowania AE między kohortami SMA typu 1 i typu 2/3 wydają się być spowodowane chorobami i stanami, które są powszechne w odpowiednich grupach wiekowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 104.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – chorzy objawowi**

| Badanie                             | Pkt. końcowy                         | Populacja    | n (%)      | N   |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|-----|
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b> |                                      |              |            |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>      | Co najmniej jedno AE                 | Ogółem       | 452 (97,2) | 465 |
|                                     |                                      | SMA typu 1   | 77 (100,0) | 77  |
|                                     |                                      | SMA typu 2/3 | 375 (96,6) | 388 |
|                                     | AE stopnia 3-5                       | Ogółem       | 138 (29,7) | 465 |
|                                     |                                      | SMA typu 1   | 46 (59,7)  | 77  |
|                                     |                                      | SMA typu 2/3 | 92 (23,7)  | 388 |
|                                     | AE prowadzące do przerwania leczenia | Ogółem       | 2 (0,4)    | 465 |
|                                     |                                      | SMA typu 1   | 1 (1,3)*   | 77  |
|                                     |                                      | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)**  | 388 |
|                                     | Ogółem                               | 61 (13,1)    | 465        |     |



| Badanie | Pkt. końcowy                                            | Populacja    | n (%)     | N   |
|---------|---------------------------------------------------------|--------------|-----------|-----|
|         | AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia | SMA typu 1   | 4 (5,2)   | 77  |
|         |                                                         | SMA typu 2/3 | 57 (14,7) | 388 |

\* wirusowe zakażenie dróg oddechowych zakończone zgonem

\*\* zespół jelita drażliwego i atak paniki, które doprowadziły do wycofania leczenia u 1 chorego

Wśród chorych przedobjawowych 77,8% chorych doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Zdarzenia o 3-5 stopniu nasilenia wystąpiły u 11,1% chorych. Żaden chory nie przerwał leczenia w związku z AE, natomiast modyfikacja dawki w związku z AE miała miejsce wśród 11,1% chorych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 105.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – chorzy przedobjawowi**

| Badanie                             | Pkt. końcowy                                            | Populacja | n (%)     | N  |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|-----------|----|
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b> |                                                         |           |           |    |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>      | Co najmniej jedno AE                                    | Ogółem    | 14 (77,8) | 18 |
|                                     | AE stopnia 3-5                                          |           | 2 (11,1)  |    |
|                                     | AE prowadzące do przerwania leczenia                    |           | 0 (0,0)   |    |
|                                     | AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia |           | 2 (11,1)  |    |

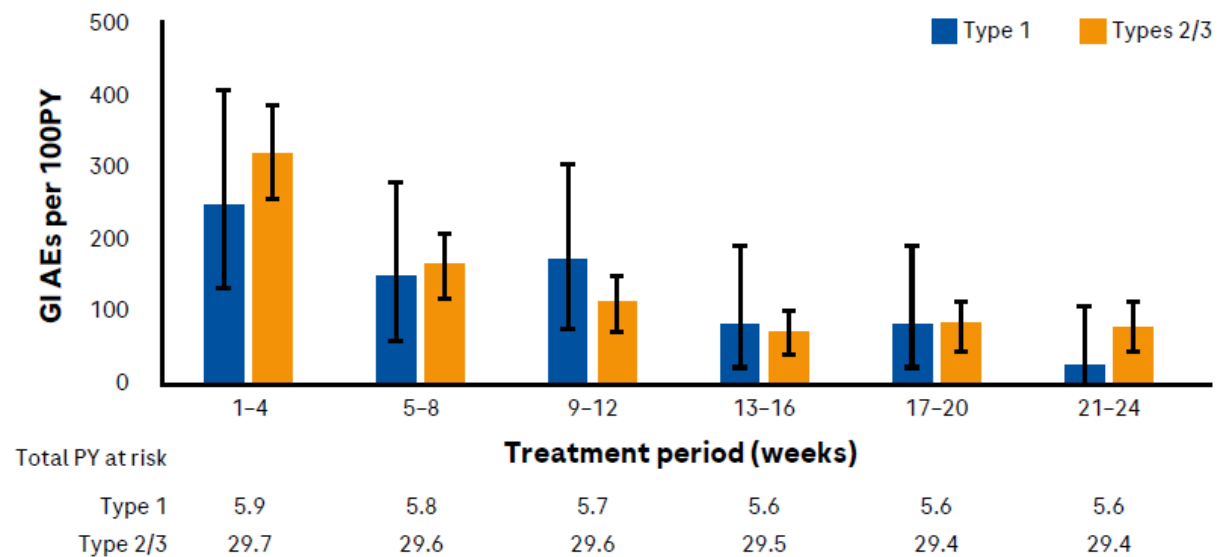
### 8.2.1. Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym

Uwzględniając fakt, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych objawowych oprócz zapalenia nosogardzieli zaliczono zdarzenia związane z układem pokarmowym, tj. zapalenie górnych dróg oddechowych, biegunkę i wymioty, szczegółowo przeanalizowano częstość występowania tej kategorii zdarzeń.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym zmniejszyła się co najmniej 3-krotnie między pierwszym, a czwartym 4-tygodniowym okresem zarówno w kohorcie SMA typu 1, jak i typu 2/3.

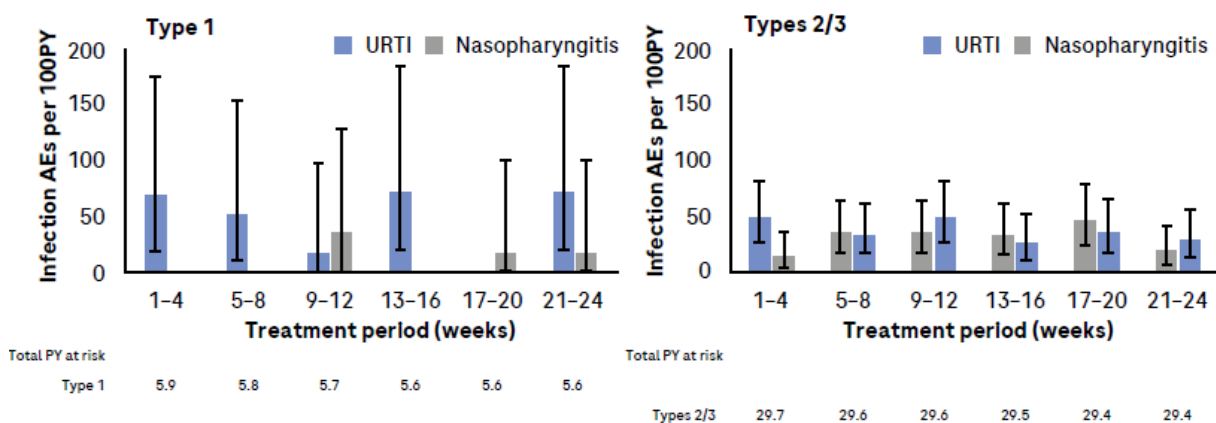
Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono na poniższych wykresach.

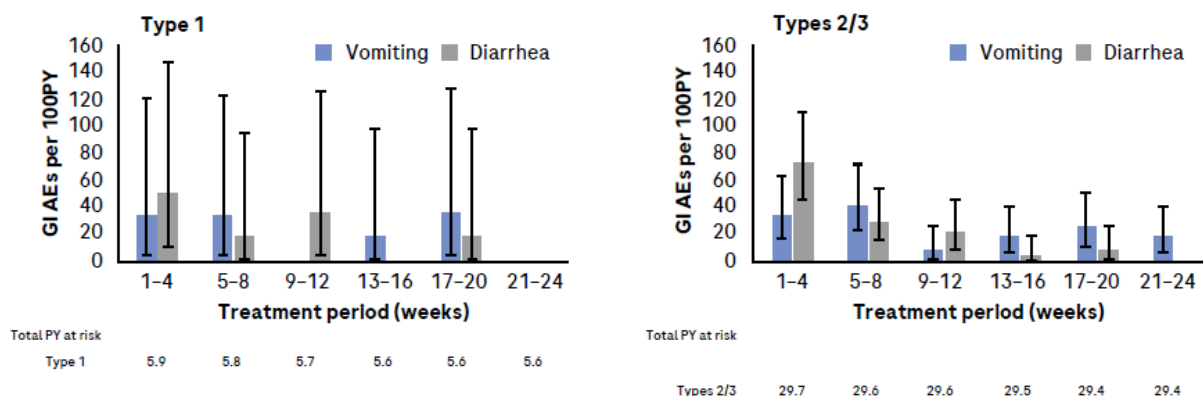
**Rysunek 27.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego skorygowanych o ekspozycję u chorych objawowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji



źródło: Chiriboga 2023\_b\_poster

**Rysunek 28.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego skorygowanych o ekspozycję u chorych objawowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji





źródło: Chiriboga 2023\_b\_poster

### 8.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skorygowanych o ekspozycję była podobna dla każdego typu SMA – w przypadku SMA typu 1 wynosiła 17,21 na 100 PY, a w SMA typu 2/3 16,71 na 100 PY. W kohorcie chorych przedobjawowych była niższa niż u objawowych i osiągnęła wartość 13,78 na 100 PY.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 106.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi oraz przedobjawowi

| Badanie (publikacja)    | Pkt. końcowy                                   | Populacja    | RYS                  |
|-------------------------|------------------------------------------------|--------------|----------------------|
|                         |                                                |              | 100 PY (95% CI)      |
| AE związane z leczeniem |                                                |              |                      |
| Chiriboga 2023_b_poster | AE związane z leczeniem – chorzy objawowi      | Ogółem       | 16,79 (14,63; 19,18) |
|                         |                                                | SMA typu 1   | 17,21 (12,18; 23,62) |
|                         |                                                | SMA typu 2/3 | 16,71 (14,35; 19,34) |
|                         | AE związane z leczeniem – chorzy przedobjawowi | Ogółem       | 13,78 (2,45; 43,39)  |

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u chorych objawowych były: krwimocz (2,4% chorych), biegunka (2,2% chorych), nudności (1,7% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,7% chorych) i wysypka (1,5% chorych).

Zdarzenia niepożądane związane z RYS u chorych przedobjawowych były rzadkie i obejmowały jedynie pojedyncze przypadki biegunki oraz przebarwienia skóry.

Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u chorych z objawami ustąpiły, z wyjątkiem 50 zdarzeń niepożądanych u 35 chorych z SMA typu 2/3 i 6 zdarzeń niepożądanych u 6 chorych z SMA typu 1.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 107.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych objawowych**

| Badanie                                   | Pkt. końcowy                                            | Populacja    | n (%)     | N   |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|-----------|-----|
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>              |                                                         |              |           |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>            | Zdarzenia niepożądane                                   | Ogółem       | 94 (20,2) | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 11 (14,3) | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 83 (21,4) | 388 |
|                                           | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | Ogółem       | 0 (0,0)   | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 0 (0,0)   | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 0 (0,0)   | 388 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |                                                         |              |           |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>            | Zapalenie górnych dróg oddechowych                      | Ogółem       | 8 (1,7)   | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 1 (1,3)   | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 7 (1,8)   | 388 |
|                                           | Zapalenie dróg oddechowych                              | Ogółem       | 1 (0,2)   | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 0 (0,0)   | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)   | 388 |
|                                           | Zakażenie dróg moczowych                                | Ogółem       | 3 (0,6)   | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 2 (2,6)   | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)   | 388 |
|                                           | Zapalenie gardła                                        | Ogółem       | 1 (0,2)   | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 1 (1,3)   | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 0 (0,0)   | 388 |
|                                           | Zapalenie zatok                                         | Ogółem       | 1 (0,2)   | 465 |
|                                           |                                                         | SMA typu 1   | 0 (0,0)   | 77  |
|                                           |                                                         | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)   | 388 |
|                                           | Zapalenie spojówek                                      | Ogółem       | 1 (0,2)   | 465 |

| Badanie                                    | Pkt. końcowy                                                                   | Populacja    | n (%)   | N   |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                            | Zapalenie śluzówki nosa                                                        | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                                                                |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>             | Neutropenia                                                                    | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                            | Niedokrwistość                                                                 | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
|                                            | Eozynofilia                                                                    | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                            | Sinica (sinoniebieskie zbarwienie skóry spowodowane niedotlenieniem organizmu) | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                                                |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>             | Obniżony apetyt                                                                | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                            | Hipoglikemia                                                                   | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                            | Niedożywienie                                                                  | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                            | Kwasica metaboliczna                                                           | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |                                                                                |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>             | Apatia                                                                         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                            |                                                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                            |                                                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |                                                                                |              |         |     |

| Badanie                                                               | Pkt. końcowy                           | Populacja    | n (%)   | N   |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|---------|-----|
| Chiriboga 2023_b_poster                                               | Zawroty głowy (ang. <i>Dizziness</i> ) | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>                                       |                                        |              |         |     |
| Chiriboga 2023_b_poster                                               | Znamię oczne (ang. <i>eye nevus</i> )  | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                                       | Dystrofia siatkówki                    | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                        |              |         |     |
| Chiriboga 2023_b_poster                                               | Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> )   | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                        |              |         |     |
| Chiriboga 2023_b_poster                                               | Tachykardia                            | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
|                                                                       | Palpitacje                             | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                                       | Częstoskurcz nadkomorowy               | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                                       | Kardiomiopatia                         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                        |              |         |     |
| Chiriboga 2023_b_poster                                               | Obrzęk obwodowy                        | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                        |              |         |     |
| Chiriboga 2023_b_poster                                               | Zapalenie płuc                         | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                                       |                                        | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                                                       |                                        | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                                       | Kaszel                                 | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |

| Badanie                           | Pkt. końcowy                                             | Populacja    | n (%)        | N       |     |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------|-----|
|                                   |                                                          | SMA typu 1   | 1 (1,3)      | 77      |     |
|                                   |                                                          | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)      | 388     |     |
|                                   |                                                          | Ogółem       | 1 (0,2)      | 465     |     |
|                                   | Nadciśnienie płucne                                      |              | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                   |                                                          |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                   | Astma                                                    |              | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                   |                                                          |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                   | Niewydolność oddechowa                                   |              | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                   |                                                          |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> |                                                          |              |              |         |     |
| Chiriboga 2023__poster            | Biegunka                                                 | Ogółem       | 10 (2,2)     | 465     |     |
|                                   |                                                          | SMA typu 1   | 1 (1,3)      | 77      |     |
|                                   |                                                          | SMA typu 2/3 | 9 (2,3)      | 388     |     |
|                                   | Miękki kał (ang. <i>Feces soft</i> )                     |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                   | Wymioty                                                  |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                   | Ból brzucha                                              |              | Ogółem       | 4 (0,9) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 4 (1,0) | 388 |
|                                   | Zaparcie                                                 |              | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                   | Uczucie dyskomfortu w brzuchu                            |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                   | Nudności                                                 |              | Ogółem       | 8 (1,7) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 2/3 | 7 (1,8) | 388 |
|                                   | Zapalenie żołądka i jelit (ang. <i>gastroenteritis</i> ) |              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                   |                                                          |              | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |

| Badanie                                                 | Pkt. końcowy                                   | Populacja    | n (%)   | N       |     |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|---------|---------|-----|
|                                                         | Refluks żołądkowo-przelykowy                   | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388     |     |
|                                                         |                                                | Ogółem       | 1 (0,2) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388     |     |
|                                                         | Krwawienie z odbytu                            | Ogółem       | 1 (0,2) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388     |     |
|                                                         | Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego | Ogółem       | 1 (0,2) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388     |     |
|                                                         | <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>    |              |         |         |     |
|                                                         | <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                 | Wysypka      | Ogółem  | 7 (1,5) | 465 |
| SMA typu 1                                              |                                                |              | 0 (0,0) | 77      |     |
| SMA typu 2/3                                            |                                                |              | 7 (1,8) | 388     |     |
| Owrzodzenie skóry (ang. <i>aphthous ulcer</i> )         |                                                | Ogółem       | 5 (1,1) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 5 (1,3) | 388     |     |
| Suchość skóry                                           |                                                | Ogółem       | 4 (0,9) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 4 (1,0) | 388     |     |
| Wysypka plamkowo-grudkowa                               |                                                | Ogółem       | 4 (0,9) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388     |     |
| Przebarwienia skóry                                     |                                                | Ogółem       | 4 (0,9) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388     |     |
| Złuszczenie skóry                                       |                                                | Ogółem       | 3 (0,6) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388     |     |
| Owrzodzenie jamy ustnej (ang. <i>mouth ulceration</i> ) |                                                | Ogółem       | 2 (0,4) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388     |     |
| Rumień                                                  |                                                | Ogółem       | 2 (0,4) | 465     |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77      |     |
|                                                         |                                                | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388     |     |
| Egzema (wykwit skórny)                                  |                                                | Ogółem       | 2 (0,4) | 465     |     |



| Badanie                             | Pkt. końcowy                                        | Populacja    | n (%)   | N   |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|---------|-----|
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Rumień błony śluzowej jamy ustnej                   | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Pęcherz                                             | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Nadmierna potliwość                                 | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Hiperkeratoza (nadmierne rogowacenie skóry)         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Siność siatkowata (ang. <i>Livedo reticularis</i> ) | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Plama (ang. <i>Macule</i> )                         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                     | Rumień dłoni                                        | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Reakcja nadwrażliwości na światło                   | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                     |                                                     | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                     |                                                     | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                     | Świąd (ang. <i>Pruritus</i> )                       | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
| SMA typu 1                          |                                                     | 0 (0,0)      | 77      |     |
| SMA typu 2/3                        |                                                     | 1 (0,3)      | 388     |     |
| Pokrzywka                           | Ogółem                                              | 1 (0,2)      | 465     |     |
|                                     | SMA typu 1                                          | 0 (0,0)      | 77      |     |
|                                     | SMA typu 2/3                                        | 1 (0,3)      | 388     |     |
| Ziarniniak (łac. <i>Granuloma</i> ) | Ogółem                                              | 1 (0,2)      | 465     |     |
|                                     | SMA typu 1                                          | 0 (0,0)      | 77      |     |
|                                     | SMA typu 2/3                                        | 1 (0,3)      | 388     |     |
| Oparzenie słoneczne                 | Ogółem                                              | 1 (0,2)      | 465     |     |

| Badanie                                                  | Pkt. końcowy                     | Populacja    | n (%)    | N   |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|----------|-----|
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |
|                                                          |                                  | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          | Czyrak                           | SMA typu 1   | 1 (1,3)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 0 (0,0)  | 388 |
|                                                          |                                  | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          | Grudka (ang. <i>Papule</i> )     | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |
|                                                          |                                  | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                  |              |          |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Ból stawów                       | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                  |              |          |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Krwimocz                         | Ogółem       | 11 (2,4) | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 3 (3,9)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 8 (2,1)  | 388 |
|                                                          | Ból pęcherza moczowego           | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |
|                                                          | Ból nerki                        | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |                                  |              |          |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Brak miesiączki                  | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                  |              |          |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Gorączka                         | Ogółem       | 3 (0,6)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 1 (1,3)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 2 (0,5)  | 388 |
|                                                          | Ból głowy                        | Ogółem       | 5 (1,1)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 5 (1,3)  | 388 |
|                                                          | Zmęczenie (ang. <i>fatigue</i> ) | Ogółem       | 1 (0,2)  | 465 |
|                                                          |                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0)  | 77  |
|                                                          |                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3)  | 388 |

| Badanie                        | Pkt. końcowy                                          | Populacja    | n (%)   | N   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|
| <b>Badania diagnostyczne</b>   |                                                       |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> | Zwiększone stężenie lipazy                            | Ogółem       | 4 (0,9) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 4 (1,0) | 388 |
|                                | Podwyższone stężenie AspAT                            | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
|                                | Podwyższone stężenie AIAT                             | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
|                                | Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych              | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | Przyrost masy ciała                                   | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
|                                | Zwiększone stężenie amylazy                           | Ogółem       | 2 (0,4) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
|                                | Podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi           | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | Zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | Zmniejszona liczba neutrofilii                        | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                | Zwiększona liczba płytek krwi                         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | Zwiększona liczba płytek krwi                         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                       | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | Podwyższona liczba limfocytów                         | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                       | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |

| Badanie                        | Pkt. końcowy                                     | Populacja    | n (%)   | N   |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|---------|-----|
|                                | Wydłużenie czasu protrombinowego                 | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |
|                                |                                                  | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | Zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy     | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                  | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                |                                                  | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                | <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> | Upadek                                           | Ogółem       | 1 (0,2) | 465 |
|                                |                                                  | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                |                                                  | SMA typu 2/3 | 0 (0,0) | 388 |

## 8.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane przedstawione w podziale na fenotypy rdzeniowego zaniku mięśni wskazują, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję była wyższa w grupie chorych z SMA typu 1 (65,67 na 100 PY) w porównaniu z grupą chorych z SMA typu 2/3 (17,73 na 100 PY). U chorych przedobjawowych nie odnotowano przypadków wystąpienia SAE.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 108.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi oraz przedobjawowi**

| Badanie (publikacja)                 | Pkt. końcowy               | Populacja    | RYS                  |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------|----------------------|
|                                      |                            |              | 100 PY (95% CI)      |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b> |                            |              |                      |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>       | SAE – chorzy objawowi      | Ogółem       | 25,92 (23,22; 28,85) |
|                                      |                            | SMA typu 1   | 65,67 (55,42; 77,28) |
|                                      |                            | SMA typu 2/3 | 17,73 (15,30; 20,44) |
|                                      | SAE – chorzy przedobjawowi | Ogółem       | 0,0 (0,0; 0,0)       |

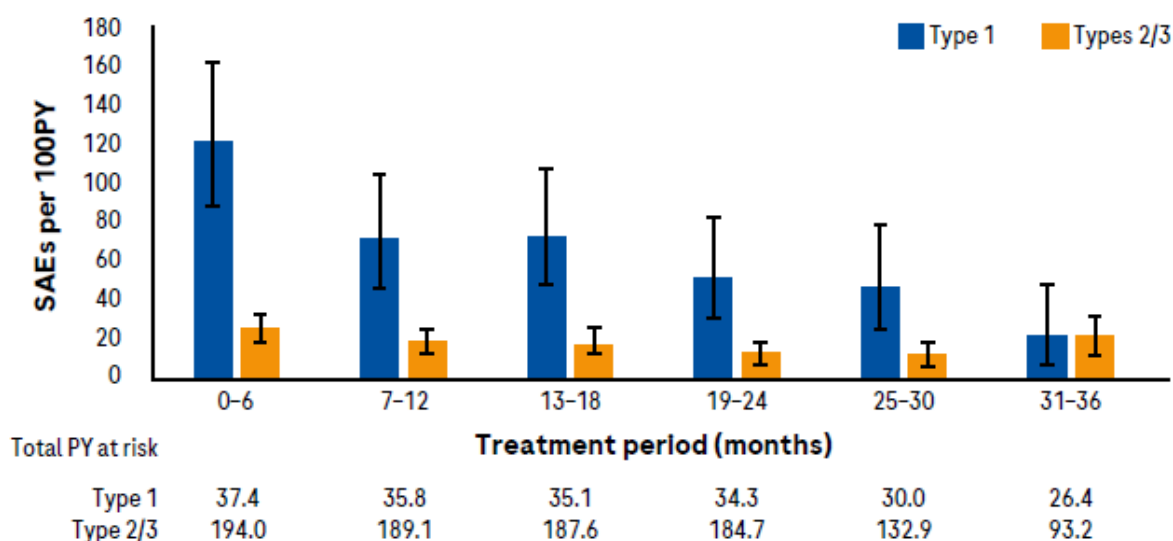
Analiza dotycząca SAE w czasie wskazuje na systematyczne zmniejszanie się częstości występowania tych zdarzeń wraz z czasem leczenia w przypadku chorych na SMA typu 1 oraz

na utrzymywanie się częstości ich występowania na zbliżonym poziomie w przypadku chorych na SMA typu 2/3. Dane dla chorych przedobjawowych w tym przypadku nie były dostępne.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 29.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję wśród chorych objawowych do 36. miesiąca obserwacji**



źródło: Chiriboga 2023\_b\_poster

W podgrupach chorych na SMA typu 1 oraz SMA typu 2/3 najczęściej raportowanym SAE było zapalenie płuc (zgłaszane u 29,9% chorych z SMA typu 1 i 5,7% chorych z SMA typu 2/3). U chorych przedobjawowych nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 109.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – chorzy objawowi**

| Badanie                                     | Pkt. końcowy | Populacja    | n (%)      | N   |
|---------------------------------------------|--------------|--------------|------------|-----|
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b> |              |              |            |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>              | SAE          | Ogółem       | 152 (32,7) | 465 |
|                                             |              | SMA typu 1   | 57 (74,0)  | 77  |
|                                             |              | SMA typu 2/3 | 95 (24,5)  | 388 |
|                                             |              | Ogółem       | 28 (6,0)   | 465 |

| Badanie                                                               | Pkt. końcowy                                          | Populacja       | n (%)      | N       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------|-----|
|                                                                       | SAE prowadzące do modyfikacji/<br>przerwania leczenia | SMA typu 1      | 3 (3,9)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 25 (6,4)   | 388     |     |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                                                       |                 |            |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Zapalenie górnych dróg oddechowych                    | Ogółem          | 9 (1,9)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 3 (3,9)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 6 (1,5)    | 388     |     |
|                                                                       | Zapalenie dolnych dróg oddechowych                    | Ogółem          | 5 (1,1)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 3 (3,9)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 2 (0,5)    | 388     |     |
|                                                                       | Zapalenie dróg oddechowych                            | Ogółem          | 5 (1,1)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 3 (3,9)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 2 (0,5)    | 388     |     |
|                                                                       | Zapalenie oskrzeli                                    | Ogółem          | 3 (0,6)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 2 (2,6)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 1 (0,3)    | 388     |     |
|                                                                       | Wirusowe zapalenie płuc                               | Ogółem          | 7 (1,5)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 7 (9,1)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 0 (0,0)    | 388     |     |
|                                                                       | Zapalenie płuc                                        | Ogółem          | 45 (9,7)   | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 23 (29,9)  | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 22 (5,7)   | 388     |     |
|                                                                       | Grypa                                                 | Ogółem          | 5 (1,1)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 2 (2,6)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 3 (0,8)    | 388     |     |
|                                                                       | <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>            |                 |            |         |     |
|                                                                       | <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                        | Obniżony apetyt | Ogółem     | 3 (0,6) | 465 |
|                                                                       |                                                       |                 | SMA typu 1 | 1 (1,3) | 77  |
| SMA typu 2/3                                                          |                                                       |                 | 2 (0,5)    | 388     |     |
| Hipoglikemia                                                          |                                                       | Ogółem          | 5 (1,1)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 4 (5,2)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 1 (0,3)    | 388     |     |
| Odwodnienie                                                           |                                                       | Ogółem          | 7 (1,5)    | 465     |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 1      | 4 (5,2)    | 77      |     |
|                                                                       |                                                       | SMA typu 2/3    | 3 (0,8)    | 388     |     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                       |                 |            |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                        | Ostra niewydolność oddechowa                          | Ogółem          | 5 (1,1)    | 465     |     |

| Badanie                                                  | Pkt. końcowy                                               | Populacja    | n (%)   | N   |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 4 (5,2) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                          | Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory distress</i> ) | Ogółem       | 8 (1,7) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 7 (9,1) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                          | Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory failure</i> )  | Ogółem       | 8 (1,7) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 5 (6,5) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388 |
|                                                          | Niedodma                                                   | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                          | Aspiracja                                                  | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                          | <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                          |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Wymioty                                                    | Ogółem       | 4 (0,9) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 1 (1,3) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388 |
|                                                          | Zaparcie                                                   | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 1 (0,3) | 388 |
|                                                          | Zapalenie żołądka i jelit                                  | Ogółem       | 4 (0,9) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 2 (2,6) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 2 (0,5) | 388 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                            |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Ból pleców                                                 | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388 |
|                                                          | Złamanie kości udowej                                      | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                            |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                           | Gorączka                                                   | Ogółem       | 3 (0,6) | 465 |
|                                                          |                                                            | SMA typu 1   | 0 (0,0) | 77  |
|                                                          |                                                            | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388 |

## 8.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały odnotowane u 3 chorych z SMA typu 1 (3,9%) oraz u 3 chorych z SMA typu 2/3 (0,8%). U chorych przedobjawowych nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

U 1 chorego na SMA typu 1 odnotowano wystąpienie trzech ciężkich zdarzeń niepożądanych: neutropenii w przebiegu zapalenia płuc, która ustąpiła odpowiednio po 3 i 7 dniach i nie wymagała zmiany dawki RYS, zapalenia płuc, które ustąpiło po 15 dniach i nie wymagało zmiany dawki RYS oraz upadku. U innego chorego odnotowano także zapalenie płuc, które ustąpiło po 25 dniach i nie wymagało zmiany dawki RYS.

Wśród chorych na SMA typu 2/3 odnotowano częstoskurcz nadkomorowy będący konsekwencją niedotlenienia, który ustąpił po 1 dniu i nie wymagał zmiany dawki RYS, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną i krwotok z przewodu pokarmowego u jednego chorego, które ustąpiły odpowiednio po 3, 12 i 4 dniach i doprowadziły do przerwania leczenia. Zapalenie górnych dróg oddechowych i ostre zapalenie błony śluzowej żołądka wystąpiły u kolejnego chorego, ustąpiły odpowiednio po 6 i 24 dniach i nie wymagały zmiany dawki RYS. Raportowano także zapalenie płuc i astmę u innego chorego, które ustąpiły odpowiednio po 13 i 11 dniach i nie wymagały zmiany dawki RYS.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 110.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych objawowych**

| Badanie (publikacja)                                      | Pkt. końcowy                                       | Populacja    | RYS     |     |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------|---------|-----|
|                                                           |                                                    |              | n (%)   | N   |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                    |              |         |     |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                            | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | SMA typu 1   | 3 (3,9) | 77  |
|                                                           |                                                    | SMA typu 2/3 | 3 (0,8) | 388 |



## 9. Ocena skuteczności RYS na podstawie badań RWE

W ramach analizy przeprowadzono ocenę skuteczności RYS na podstawie badań obserwacyjnych RWE.

Odnaleziono 2 badania RWE oceniające skuteczność rysdyplamu – badanie *Sitas 2024* i *Kessler 2024*.

Badanie *Kessler 2024* zostało przeprowadzone wyłącznie w celu oceny korelacji między parametrem CMAP a skutecznością leczenia, dlatego też odstąpiono od standardowej ekstrakcji tego badania, a główne wnioski uzupełniająco zostały przedstawione opisowo w dodatkowym rozdziale.

W poniższych rozdziałach przedstawiono kompleksową ocenę skuteczności rysdyplamu w populacji chorych na SMA, którzy stosowali RYS w warunkach RWE w badaniu *Sitas 2024*. Kohorta składała się z 31 nieleczonych wcześniej dorosłych chorych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem SMA i objawami klinicznymi SMA typu 2 (15 chorych) lub typu 3 (16 chorych). Wszyscy chorzy byli leczeni rysdyplamem w dawce 5 mg na dobę przez co najmniej rok.

Ocena skuteczności RYS, została przeprowadzona względem następujących kategorii punktów końcowych:

- RULM (*Revised Upper Limb Module*);
- 6MWT (ang. *6-minute walk test*);
- RHS (ang. *Revised Hammersmith score*);
- JFLS (ang. *Jaw Functional Limitation Scale*);
- jakość życia;
- efekty leczenia zgłaszane przez chorych.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki wraz z ich interpretacją.

## 9.1. RULM

Skala RULM służy do oceny funkcji motoryki małej w grupie chorych na SMA typu 2 i 3. Wynik istotnie kliniczny to wynik ze zmianą w skali o 3 pkt.

W badaniu *Sitas 2024* ocenę w skali RULM przeprowadzono u wszystkich chorych, w przypadku których wartości początkowe mieściły się w zakresie od 0 pkt do 37 pkt (maksymalny i najlepszy wynik możliwy do uzyskania w tej skali to 37 pkt), a u 5 chorych odnotowano początkowy wynik w skali RULM wynoszący 0.

W czasie 16 miesięcy średnia zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej u chorych z SMA typu 2 wynosiła 0 pkt, z kolei w czasie 30 miesięcy zmiana ta wynosiła średnio 0,33 pkt.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 111.**  
**Ocena w skali RULM – SMA typu 2**

| Badanie                                                        | OBS [mies.] | RYS          |    |
|----------------------------------------------------------------|-------------|--------------|----|
|                                                                |             | Średnia (SD) | N  |
| Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej [pkt] |             |              |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                              | 16          | 0,00 (1,0)   | 3  |
|                                                                | 30          | 0,33 (1,3)   | 12 |

W czasie 16 miesięcy średnia zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej u chorych na SMA typu 3 wynosiła 1,625 pkt.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 112.**  
**Ocena w skali RULM – SMA typu 3**

| Badanie                                                        | OBS [mies.] | RYS          |    |
|----------------------------------------------------------------|-------------|--------------|----|
|                                                                |             | Średnia (SD) | N  |
| Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej [pkt] |             |              |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                              | 16          | 1,625 (3,61) | 16 |

Znaczącą poprawę w skali RULM uzyskano u 5 chorych leczonych RYS – wszyscy chorzy na SMA typu 3.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 113.**

**Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali RULM – SMA typu 3**

| Badanie                                                                     | OBS      | RYS      |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----|
|                                                                             |          | n (%)    | N   |
| Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej |          |          |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                                           | ≥ 1 rok* | 5 (71,4) | 7** |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*7 spośród 31 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych, spośród których 3 chorych było ambulatoryjnych (chodzących), a 4 chorzy byli chorymi siedzącymi (ang. *sitters*).

## 9.2. 6MWT

Autorzy badania wskazali, że w kwestionariuszu 6MWT zmiana o 30 m jest zmianą istotną klinicznie. W czasie 16. miesięcy obserwacji średni wynik 6MWT uległ redukcji o 9,25 m.

Spośród pięciu chorych z SMA typu 3 uznawanych za ambulatoryjnych (zdefiniowanych jako zdolnych do samodzielnego wykonania 5 kroków), czterech było w stanie wykonać 6-minutowy test marszu.

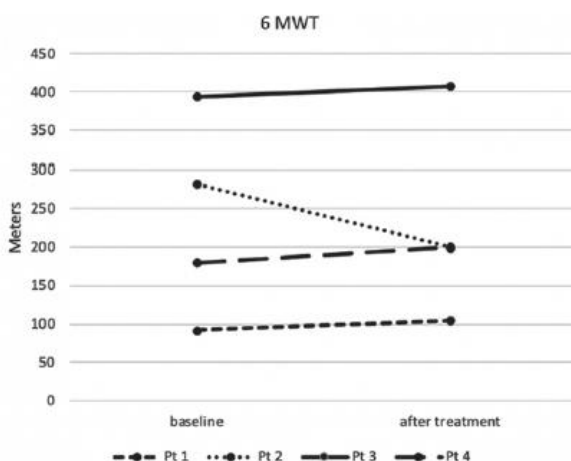
Zmiany parametrów przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższym rysunku.

**Tabela 114.**

**Ocena w skali 6MWT – SMA typu 3**

| Badanie                                              | OBS [mies.] | RYS          |    |
|------------------------------------------------------|-------------|--------------|----|
|                                                      |             | Średnia (SD) | N  |
| Zmiana wyniku 6MWT względem wartości początkowej [m] |             |              |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                    | 16          | -9,25 (46,3) | 16 |

**Rysunek 30.**  
**Średnia zmiana całkowitego wyniku 6MWT na początku badania i na koniec leczenia**



Źródło: *Sitas 2024*

### 9.3. RHS (zmieniona skala Hammersmitha)

Według autorów badania wynik istotnie kliniczny to wynik ze zmianą w skali RHS o 3 pkt. Średnia zmiana wyniku dla 16 tyg. okresu obserwacji w skali RHS względem wartości początkowej wynosiła 2,67 pkt.

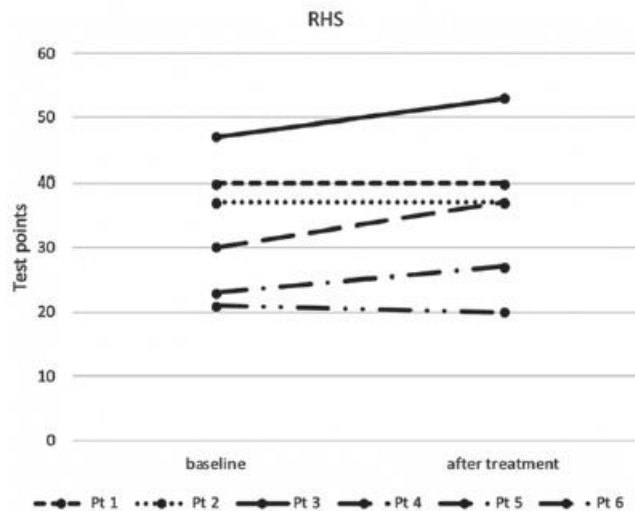
W przypadku chorych na SMA typu 3 u sześciu z nich wartości początkowe w skali RHS wynosiły od 21 pkt do 47 pkt (maksymalny i najlepszy wynik możliwy do osiągnięcia w skali RHS to 69 pkt).

Zmiany parametrów funkcji motorycznych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższym rysunku.

**Tabela 115.**  
**Ocena w zmienionej skali Hammersmitha (RHS)– SMA typu 3**

| Badanie                                                       | OBS [mies.] | RYS          |    |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------------|----|
|                                                               |             | Średnia (SD) | N  |
| Zmiana wyniku w skali RHS względem wartości początkowej [pkt] |             |              |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                             | 16          | 2,67 (3,45)  | 16 |

**Rysunek 31.**  
**Średnia zmiana całkowitego wyniku w zmienionej skali Hammersmitha (RHS) na początku badania i na koniec leczenia**



Źródło: *Sitas 2024*

Znaczącą poprawę w skali RHS uzyskano u dwóch z 7 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych (chorzy na SMA typu 3).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 116.**  
**Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku w zmienionej skali Hammersmitha (RHS) – SMA typu 3**

| Badanie                                                                    | OBS      | RYS      |     |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----|
|                                                                            |          | n (%)    | N   |
| Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RHS względem wartości początkowej |          |          |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                                          | ≥ 1 rok* | 2 (28,6) | 7** |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*7 spośród 31 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych, spośród których 3 chorych było ambulatoryjnych (chodzących), a 4 chorzy byli chorymi siedzącymi (ang. *sitters*)

## 9.4. JFLS

U wszystkich 15 chorych z SMA typu 2 oceniano zmiany cech zespołu opuszkowego za pomocą kwestionariusza JFLS. Wszyscy chorzy zgłaszali ograniczenia w otwieraniu ust wskazujące na przykurcz stawu skroniowo-żuchwowego (TMJ, ang. *temporomandibular joint*) o różnym stopniu nasilenia, 13 chorych zgłaszało trudności w połykaniu. Żaden chory nie zgłosił pogorszenia funkcji opuszkowych w trakcie leczenia.

Dziwiewięciu chorych (60% chorych z SMA typu 2) zgłosiło poprawę w co najmniej jednym badanym punkcie. Poprawę najczęściej odnotowywano w zakresie przełykania (20%), mówienia (17%) i żucia (15%). Poprawę zaobserwowano również w zakresie ekspresji twarzy i uśmiechania (15%), śpiewania (15%), ziewania (9%) oraz śmiania się (9%).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 117.**  
**Częstość występowania poprawy funkcji opuszkowych w skali JFLS – SMA typu 2**

| Badanie                                                    | OBS      | RYS      |    |
|------------------------------------------------------------|----------|----------|----|
|                                                            |          | n (%)    | N  |
| Poprawa w co najmniej jednym badanym obszarze w skali JFLS |          |          |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                          | ≥ 1 rok* | 9 (60,0) | 15 |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

## 9.5. Jakość życia

W badaniu *Sitas 2024* analizowano jakość życia chorych (N=30, łącznie chorzy na SMA typu 2 i 3) przy pomocy kwestionariusza INQoL (ang. *Individualized Neuromuscular Quality of Life*). U żadnego chorego nie odnotowano pogorszenia jakości życia po leczeniu RYS. Wszyscy chorzy zgłosili w badaniu wstępnym osłabienie mięśni o różnym stopniu nasilenia, 21 zauważyło poprawę po zastosowanym leczeniu. Spośród 26 chorych, u których występowało zmęczenie na początku badania, u 22 (ok. 85%) odnotowano zmniejszenie stopnia nasilenia zmęczenia po leczeniu. U 4 spośród 7 chorych (ok. 57%) raportowano zmniejszenie bólu po terapii RYS. W wyniku leczenia zaobserwowano także poprawę w zakresie zdolności do wykonywania codziennych czynności, większej niezależności, poprawy relacji społecznych oraz postrzeganie siebie.

Na pytanie o efekty leczenia wszyscy chorzy stwierdzili, że zauważyli korzystne efekty leczenia, jedynie 3 chorych uważało, że leczenie niesie ze sobą także szkodliwe skutki uboczne. Wszyscy chorzy potwierdzili przewagę korzyści z zastosowanego leczenia w stosunku do możliwych szkodliwych skutków ubocznych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 118.**  
**Częstość poprawy jakości życia – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                                                            | OBS      | RYS         |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|----|
|                                                                                    |          | n (%)       | N  |
| <b>Redukcja osłabienia mięśni</b>                                                  |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 21 (70,0)** | 30 |
| <b>Redukcja bólu</b>                                                               |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 4 (13,3)**  | 30 |
| <b>Redukcja zmęczenia</b>                                                          |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 22 (73,3)** | 30 |
| <b>Poprawa połykania</b>                                                           |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 8 (26,7)**  | 30 |
| <b>Poprawa codziennych aktywności</b>                                              |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 11 (36,7)** | 30 |
| <b>Poprawa niezależności</b>                                                       |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 5 (16,7)**  | 30 |
| <b>Poprawa relacji społecznych</b>                                                 |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 2 (6,7)**   | 30 |
| <b>Poprawa w zakresie samopoczucia (mniejszy niepokój / uczucie przygnębienia)</b> |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 10 (33,3)** | 30 |
| <b>Poprawa w zakresie postrzegania siebie</b>                                      |          |             |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok* | 3 (10,0)**  | 30 |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*obliczone samodzielnie na podstawie liczby chorych podanych w publikacji

## 9.6. Efekty leczenia zgłaszane przez chorych

W badaniu *Sitas 2024* analizowano także efekty leczenia zgłaszane przez chorych, które nie były poddane ocenie za pomocą używanych w analizie skal.

Do najczęściej zgłaszanych korzystnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania RYS zaliczono zwiększoną wytrzymałość oraz zwiększoną stabilność i kontrolę głowy i tułowia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 119.**  
**Częstość uzyskiwania efektów leczenia zgłaszanych przez chorych – SMA typu 2 i 3**

| Badanie                                          | OBS      | RYS       |    |
|--------------------------------------------------|----------|-----------|----|
|                                                  |          | n (%)     | N  |
| <b>Wytrzymałość</b>                              |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 18 (58,1) | 31 |
| <b>Funkcje opuszkowe</b>                         |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 8 (25,8)  | 31 |
| <b>Stabilność i kontrola głowy i tułowia</b>     |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 18 (58,1) | 31 |
| <b>Układ oddechowy</b>                           |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 10 (32,3) | 31 |
| <b>Przyrost masy ciała &gt;5%</b>                |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 12 (38,7) | 31 |
| <b>Poprawione trawienie</b>                      |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 3 (9,7)   | 31 |
| <b>Poprawa regularności cyklu miesięczkowego</b> |          |           |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                | ≥ 1 rok* | 2 (6,5)   | 31 |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.).

Dwie trzecie (10 z 15) chorych z SMA typu 2 zgłosiło subiektywną poprawę stanu zdrowia ze strony układu oddechowego, najczęściej były to: ułatwienie oddychania, ułatwienie odruchu kaszlu, wzmocnienie głosu oraz zmniejszenie częstości zakażeń dróg oddechowych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 120.**  
**Częstość uzyskiwania efektów leczenia zgłaszanych przez chorych – SMA typu 2**

| Badanie                                                | OBS      | RYS        |    |
|--------------------------------------------------------|----------|------------|----|
|                                                        |          | n (%)      | N  |
| <b>Ułatwienie oddychania</b>                           |          |            |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                      | ≥ 1 rok* | 5 (33,3)** | 15 |
| <b>Ułatwienie odruchu kaszlu</b>                       |          |            |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                      | ≥ 1 rok* | 3 (20,0)** | 15 |
| <b>Wzmocnienie głosu</b>                               |          |            |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                      | ≥ 1 rok* | 3 (20,0)** | 15 |
| <b>Zmniejszenie częstości zakażeń dróg oddechowych</b> |          |            |    |
| <i>Sitas 2024</i>                                      | ≥ 1 rok* | b/d        | 15 |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*obliczone samodzielnie na podstawie liczby chorych podanych w publikacji

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy początkową masą ciała a skutecznością rysdyplamu (współczynnik korelacji Pearsona,  $PCC=-0,02$ ) ani zmianą masy ciała u chorych na SMA typu 3 a zmianą wyniku RULM ( $PCC=-0,062$ ). Stwierdzono umiarkowaną ujemną korelację pomiędzy zmianą masy ciała u chorych na SMA typu 2, a zmianą wyniku RULM ( $PCC=-0,545$ ). Nie odnotowano przyrostu masy ciała u chorych, którzy zachowali zdolność poruszania się. Ponadto odnotowano przyrost masy ciała u 40% chorych na SMA typu 2 oraz u 18,8% chorych na SMA typu 3. Innym nieoczekiwanym efektem leczenia była subiektywna poprawa trawienia u 3 chorych i przywrócenie prawidłowego cyklu miesięczkowego u 2 chorych.

## 9.7. Wnioski z badania *Kessler 2024*

Celem badania *Kessler 2024* była ocena stężenia parametru CMAP w odniesieniu do miar skuteczności klinicznej u 18 dorosłych chorych z potwierdzonym genetycznie SMA typu 2 lub 3 przed i w trakcie leczenia rysdyplamem. Ocen dokonywano na początku badania oraz po 10 miesiącach obserwacji.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że początkowe wartości HFMSE i RULM były dodatnio skorelowane z amplitudami CMAP we wszystkich czterech badanych nerwach obwodowych po obu stronach, podczas gdy nie wykazano korelacji między amplitudami CMAP a wynikiem w skali CHOP-INTEND.

Amplitudy CMAP najlepiej odzwierciedlały wynik w skali HFMSE, w szczególności oceniany w kończynach dolnych. Na podstawie porównania zmian w CMAP obserwowanych po terapii oraz zmian obserwowanych w wynikach klinicznych sformułowano następujące wnioski:

- spośród siedmiu chorych, u których wystąpiła kliniczna odpowiedź na leczenie rysdyplamem, u 4 chorych raportowano silny wzrost amplitudy CMAP nerwu pośrodkowego;
- u dwóch chorych z odpowiedzią kliniczną, ale bez wzrostu amplitud CMAP nerwu pośrodkowego, odnotowano wzrost amplitud CMAP nerwu strzałkowego po lewej i/lub prawej stronie;
- jedynie u 1 chorego, który zgodnie z definicją spełniał kryteria odpowiedzi na leczenie, amplitudy CMAP nie wzrosły pod wpływem leczenia rysdyplamem. Należy jednak podkreślić, że zakwalifikowanie tego chorego jako odpowiadającego na leczenie opierało się na dwupunktowym wzroście wyniku RULM bez poprawy wyniku HFMSE.

W badaniu *Kessler 2024* oceniono także przydatność pomiarów CMAP na początku obserwacji do przewidywania poprawy klinicznej występującej po 10 miesiącach leczenia rysdyplamem. Średnie wyjściowe amplitudy CMAP nerwu pośrodkowego dobrze korelowały z późniejszą, związaną z rysdyplamem, poprawą wyników w skali HFMSE oraz w skali CHOP-INTEND. Nie stwierdzono jednak korelacji między średnimi amplitudami CMAP nerwu pośrodkowego na początku badania a późniejszą poprawą wyniku w skali RULM po leczeniu rysdyplamem. Oceniano także jakie są potrzebne wartości odcięcia CMAP dla nerwu pośrodkowego w celu przewidzenia wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Obliczono, że średnia wartość CMAP nerwu pośrodkowego wynosząca 5,0 mV przewidywała odpowiedź kliniczną na leczenie rysdyplamem ze 100% czułością i 54% swoistością.

Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że co do zasady amplitudy CMAP nerwu pośrodkowego wzrastają wraz z czasem leczenia RYS u dorosłych chorych z SMA. Z tego powodu powinno stosować się je jako potencjalnie łatwe do użycia elektrofizjologiczne markery, przydatne w ocenie i monitorowaniu uzyskiwania klinicznej odpowiedzi na leczenie.

## 10. Ocena skuteczności RYS vs NUS na podstawie badań RWE – zestawienie wyników

Badanie *Sitas 2024* było badaniem RWE oceniającym skuteczność rysdyplamu. W badaniu tym analizowaną populację stanowili dorośli chorzy na SMA typu 2 i 3. Biorąc to pod uwagę, w celu wykonania zestawienia danych poszukiwano badań RWE dla komparatorów, tj. NUS i OA w zbieżnej populacji chorych.

Zidentyfikowane badania RWE dla OA były przeprowadzone wyłącznie w populacji pediatrycznej, obejmującej głównie dzieci chore na SMA typu 1. Na podstawie tych badań nie możliwe było przeprowadzenie porównania RYS z OA, dlatego też żadnego z odnalezionych badań RWE dla OA nie włączono do analizy.

W przypadku NUS odnaleziono 8 badań RWE spełniających kryterium populacji – dorosłych chorych na SMA typu 2 lub 3. Wyniki dla NUS oparto więc na następujących publikacjach: *Bjelica 2023*, *Brakemeier 2021*, *De Wel 2021*, *Gunther 2024*, *Łusakowska 2023*, *Maggi 2020*, *Pechman 2023a*, *Walter 2019*.

Włączone badania dla NUS były badaniami w największym stopniu odpowiadającymi badaniu dla RYS. Należy jednak zauważyć, że populacje nie były całkowicie jednorodne:

- w badaniu *De Wel 2021* uczestniczyli chorzy na SMA typu 3 oraz typu 4, przy czym dorośli chorzy na SMA typu 3 obejmowali 87,5% chorych ogółem;
- wyniki pochodzące z publikacji *Łusakowska 2023*, *Bjelica 2023* oraz *Brakemeier 2021* przedstawiono łącznie dla chorych na SMA typu 2 i 3 – w publikacji dla RYS dane dla tych subpopulacji przedstawiono oddzielnie;
- w badaniu *Bjelica 2023* brali też udział chorzy na SMA typu 1, przy czym chorzy na SMA typu 2 i 3 stanowili 92,1% chorych ogółem;
- w badaniu *Łusakowska 2023* dane podano dla chorych na SMA 2 i 3 łącznie, wśród których znajdowały się także dzieci, przy czym większość chorych ogółem biorących w badaniu (88%) stanowili chorzy dorośli;
- w badaniu *Gunther 2024* uczestniczyli również chorzy na SMA typu 1 i 4, przy czym chorzy na SMA typu 2 i 3 wynosili 94-97% chorych ogółem (ocena w skali 6MWT dostępna była wyłącznie dla chorych ogółem); ocena w skali RULM oraz HFMSE

przedstawiona była w publikacji dla SMA typu 2 i SMA typu 3 oddzielnie. Ponadto do badania włączano chorych od 16. roku życia.

Ograniczeniem zestawienia danych jest także różny czas obserwacji w badaniach – od 6 tygodni do 38 miesięcy.

Ocena skuteczności RYS, została przeprowadzona względem następujących kategorii punktów końcowych:

- RULM;
- 6MWT / 6MWD;
- RHS / HFMSE.

W poniższych rozdziałach przedstawiono zestawienie wyników.

## **10.1. Zestawienie wyników w skali RULM z badań RWE dla RYS i NUS**

Skala RULM służy do oceny funkcji motoryki małej w grupie chorych na SMA typu 2 i 3.

W przypadku chorych na SMA typu 2 dane dla RYS dostępne są dla co najmniej 16 miesięcy, natomiast dla NUS od 6 tyg. do maksymalnie 36 mies. – z uwagi na zróżnicowane liczebności grup oraz okresy obserwacji porównanie tych danych ma więc charakter poglądowy i powinno być interpretowane z ostrożnością. Wyniki wskazują na lepszą skuteczność NUS w porównaniu do RYS.

W populacji chorych na SMA typu 3 przewaga RYS względem NUS została wykazana w odniesieniu do wszystkich analizowanych okresów obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 121.**  
**Ocena w skali RULM – SMA typu 2**

| Badanie (publikacja)                                            | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                            | Średnia (SD) | N               |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------|----------------------------------------------------------|--------------|-----------------|
| <b>Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                          |              |                 |
| <i>Sitas 2024</i>                                               | 16 mies.         | RYS         | Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej | 0,00 (1,0)   | 3               |
|                                                                 | 30 mies.         |             |                                                          | 0,33 (1,3)   | 12              |
| <i>Maggi 2020</i>                                               | 6 tyg.           | NUS         |                                                          | 0,8 (1,95)   | 12              |
|                                                                 | 10 tyg.          |             |                                                          | 1,67 (1,8)   | 9               |
|                                                                 | 14 tyg.          |             |                                                          | 1,6 (1,52)   | 5               |
| <i>Gunther 2024</i>                                             | 14 mies.         |             |                                                          | 1,4 (2,8)    | 68 <sup>^</sup> |
|                                                                 | 26 mies.         |             |                                                          | 1,4 (2,6)    | 45 <sup>^</sup> |
|                                                                 | 36 mies.         |             |                                                          | 1,1 (2,7)    | 32 <sup>^</sup> |

<sup>^</sup> do badania włączano chorych od 16. r.ż.

**Tabela 122.**  
**Ocena w skali RULM – SMA typu 3**

| Badanie (publikacja)                                            | Okres obserwacji | Interwencja  | Punkt końcowy                                            | Średnia (SD) | N   |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------------------------------------------------------|--------------|-----|
| <b>Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej</b> |                  |              |                                                          |              |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                               | 16 mies.         | RYS          | Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej | 1,625 (3,61) | 16  |
| <i>Maggi 2020</i>                                               | 6 tyg.           | NUS          |                                                          | 0,31 (1,97)  | 102 |
|                                                                 | 10 tyg.          |              |                                                          | 0,61 (2,08)  | 71  |
|                                                                 | 14 tyg.          |              |                                                          | 0,86 (2,18)  | 44  |
| <i>Pechmann 2023a</i>                                           | 38 mies.         |              |                                                          | -0,5 (b/d)   | 117 |
| <i>De Wel 2021</i>                                              | 6 mies.          |              |                                                          | 0,90 (b/d)   | 16* |
|                                                                 | 14 mies.         |              |                                                          | 1,06 (b/d)   | 16* |
| <i>Walter 2019</i>                                              | 63. dzień        | 0,26 (b/d)** |                                                          | 19           |     |
|                                                                 | 180. dzień       | 0,44 (b/d)** |                                                          | 17           |     |
|                                                                 | 300. dzień       | 0,74 (b/d)** |                                                          | 16           |     |
| <i>Gunther 2024</i>                                             | 14 mies.         | 0,4 (2,3)    | 155                                                      |              |     |
|                                                                 | 26 mies.         | 0,4 (2,6)    | 119                                                      |              |     |
|                                                                 | 36 mies.         | 0,6 (2,6)    | 86                                                       |              |     |

\*14 spośród 16 chorych (87,5%) obejmowało chorych na SMA typu 3, natomiast 2 spośród 16 chorych (12,5%) obejmowało chorych na SMA typu 4 – wszyscy chorzy byli dorośli

\*\*obliczone samodzielnie na podstawie obliczeń dla grup zależnych

<sup>^</sup> do badania włączano chorych od 16. r.ż.

**Tabela 123.**  
**Ocena w skali RULM – SMA typu 2 i 3 łącznie**

| Badanie (publikacja)                                            | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                            | Średnia (SD)   | N     |            |      |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------|----------------------------------------------------------|----------------|-------|------------|------|
| <b>Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                          |                |       |            |      |
| <i>Łusakowska 2023</i>                                          | 6 tyg.           | NUS         | Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej | 0,6<br>(1,14)  | 20*   |            |      |
|                                                                 | 10 tyg.          |             |                                                          | 0,3<br>(1,21)  | 20*   |            |      |
|                                                                 | 14 tyg.          |             |                                                          | 0,79<br>(1,65) | 34*   |            |      |
|                                                                 | 18 tyg.          |             |                                                          | 0,91<br>(1,89) | 43    |            |      |
|                                                                 | 22 tyg.          |             |                                                          | 1,1<br>(2,04)  | 37    |            |      |
|                                                                 | 26 tyg.          |             |                                                          | 1,32<br>(2,06) | 34    |            |      |
|                                                                 | 30 tyg.          |             |                                                          | 1,96<br>(2,4)  | 23    |            |      |
| <i>Bjelica 2023</i>                                             | 10 mies.         |             |                                                          |                |       | 1,1 (2,7)  | 38** |
|                                                                 | 22 mies.         |             |                                                          |                |       | 2,05 (2,6) | 38** |
|                                                                 | 30 mies.         |             |                                                          |                |       | 0,2 (4,8)  | 38** |
| <i>Brakemeier 2021</i>                                          | 6 mies.          |             |                                                          | 0,77<br>(b/d)^ | 22*** |            |      |
|                                                                 | 14 mies.         |             |                                                          | 0,77<br>(b/d)^ | 18*** |            |      |

\*chorzy na SMA typu 2 i 3 łącznie, z czego 84,3% chorych to chorzy na SMA typu 3, większość (88% chorych spośród chorych ogółem biorących udział w badaniu) chorych to dorośli, w grupie chorych na SMA typu 2 dzieci stanowiły 21,1%, a wśród chorych na SMA typu 3 dzieci stanowiły 11,2%.

\*\*chorzy na SMA typu 1, 2, 3 i 4 łącznie, z czego większość (55,3%) chorych to chorzy na SMA typu 3 oraz 36,8% chorych to chorzy na SMA typu 2.

\*\*\*chorzy na SMA typu 2 i 3 łącznie z czego większość (54,5%) chorych to chorzy na SMA typu 2

^obliczone samodzielnie na podstawie wartości początkowej i końcowej

Wynik istotnie kliniczny to wynik ze zmianą w skali o 3 pkt w badaniu *Sitas 2024*. W badaniu *Pechman 2023a*, *Gunther 2024* i *Łusakowska 2023* była to zmiana o  $\geq 2$  pkt. Kryteria co do istotności klinicznej były bardziej restrykcyjne w badaniu dla RYS.

Szczegóły są widoczne poniżej.

**Tabela 124.**
**Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali RULM – SMA typu 3**

| Badanie (publikacja)                                                               | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                                               | n (%)     | N                |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|
| <b>Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                                             |           |                  |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                  | ≥ 1 rok*         | RYS         | Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej | 5 (71,4)  | 7**              |
| <i>Pechmann 2023a</i>                                                              | 38 mies.         | NUS         |                                                                             | 17 (14,5) | 117              |
| <i>Gunther 2024</i>                                                                | 14 mies.         |             |                                                                             | 36 (23,2) | 155 <sup>^</sup> |
|                                                                                    | 26 mies.         |             |                                                                             | 29 (24,4) | 119 <sup>^</sup> |
|                                                                                    | 36 mies.         |             |                                                                             | 18 (20,9) | 86 <sup>^</sup>  |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*7 spośród 31 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych, spośród których 3 chorych było ambulatoryjnych (chodzących), a 4 chorzy byli chorymi siedzącymi (ang. *sitters*).

<sup>^</sup> do badania włączano chorych od 16. r.ż.

**Tabela 125.**
**Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali RULM – SMA typu 2 i 3 łącznie**

| Badanie (publikacja)                                                               | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                                               | mediana (zakres) | N   |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|
| <b>Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                                             |                  |     |
| <i>Łusakowska 2023</i>                                                             | 6 tyg.           | NUS         | Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej | 5 (25,0)         | 20* |
|                                                                                    | 10 tyg.          |             |                                                                             | 2 (10,0)         | 20* |
|                                                                                    | 14 tyg.          |             |                                                                             | 9 (26,5)         | 34* |
|                                                                                    | 18 tyg.          |             |                                                                             | 11 (25,6)        | 43  |
|                                                                                    | 22 tyg.          |             |                                                                             | 8 (21,6)         | 37  |
|                                                                                    | 26 tyg.          |             |                                                                             | 13 (38,2)        | 34  |
|                                                                                    | 30 tyg.          |             |                                                                             | 10 (43,5)        | 23  |

\*chorzy na SMA typu 2 i 3 łącznie, z czego 84,3% chorych to chorzy na SMA typu 3, większość (88% chorych spośród chorych ogółem biorących udział w badaniu) chorych to dorośli, w grupie chorych na SMA typu 2 dzieci stanowiły 21,1%, a wśród chorych na SMA typu 3 dzieci stanowiły 11,2%.

## 10.2. Zestawienie wyników w skali 6MWT / 6MWD z badań RWE dla RYS i NUS

W badaniach RWE dla RYS i NUS analizowano zmianę przebytego dystansu ocenianego testem 6MWT / 6MWD. W populacji chorych na SMA typu 3 wyniki wskazują na poprawę u chorych leczonych NUS, której nie zaobserwowano w badaniu dla RYS. Z uwagi na

zróżnicowane liczebności grup oraz okresy obserwacji porównanie tych danych ma więc charakter poglądowy i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Zestawienie danych przedstawiono poniżej.

**Tabela 126.**  
**Ocena w skali 6MWT – SMA typu 3**

| Badanie (publikacja)                                               | Okres obserwacji | Subpopulacja chorych                                                         | Interwencja                                          | Punkt końcowy                                        | Średnia (SD)  | N   |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-----|
| <b>Zmiana wyniku 6MWT / 6MWD względem wartości początkowej [m]</b> |                  |                                                                              |                                                      |                                                      |               |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                                  | 16 mies.         | Chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni                                      | RYS                                                  | Zmiana wyniku 6MWT względem wartości początkowej [m] | -9,25 (46,3)  | 16* |
| <i>Maggi 2020</i>                                                  | 6 tyg.           | Chorzy ambulatoryjni                                                         | NUS                                                  |                                                      | 14,66 (27,57) | 48  |
|                                                                    | 10 tyg.          |                                                                              |                                                      |                                                      | 26,45 (34,6)  | 35  |
|                                                                    | 14 tyg.          |                                                                              |                                                      |                                                      | 23,11 (51,2)  | 24  |
| <i>Pechmann 2023a</i>                                              | 38 mies.         | Chorzy ambulatoryjni, u których przeprowadzono test 6MWT na początku badania |                                                      |                                                      | 46,00 (b/d)** | 27  |
| <i>Łusakowska 2023</i>                                             | 6 tyg.           | Chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni ***                                  |                                                      |                                                      | 5,4 (36,4)    | 15  |
|                                                                    | 10 tyg.          |                                                                              |                                                      |                                                      | 22,1 (26,8)   | 14  |
|                                                                    | 14 tyg.          |                                                                              |                                                      |                                                      | 16,6 (32)     | 19  |
|                                                                    | 18 tyg.          |                                                                              |                                                      |                                                      | 18,1 (43,3)   | 22  |
|                                                                    | 22 tyg.          |                                                                              |                                                      |                                                      | 9,9 (50,5)    | 18  |
|                                                                    | 26 tyg.          |                                                                              |                                                      | 24,0 (61,0)                                          | 16            |     |
|                                                                    | 30 tyg.          |                                                                              | 27,0 (67,1)                                          | 12                                                   |               |     |
| <i>De Wel 2021</i>                                                 | 6 mies.          | Chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni ^^                                   | Zmiana wyniku 6MWD względem wartości początkowej [m] | 16 (b/d)                                             | 16^           |     |
|                                                                    | 14 mies.         |                                                                              | 7 (b/d)                                              | 16^                                                  |               |     |
| <i>Walter 2019</i>                                                 | 63. dzień        | Chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni                                      | Zmiana wyniku 6MWT względem wartości                 | 15,23 (b/d)^^^                                       | 11            |     |
|                                                                    | 180. dzień       |                                                                              | 9,33                                                 | 12                                                   |               |     |



| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | Subpopulacja chorych | Interwencja | Punkt końcowy   | Średnia (SD)             | N  |
|----------------------|------------------|----------------------|-------------|-----------------|--------------------------|----|
|                      |                  | #                    |             | początkowej [m] | (b/d) <sup>^^</sup>      |    |
|                      | 300. dzień       |                      |             |                 | 8,25 (b/d) <sup>^^</sup> | 12 |

\*za ambulatoryjnych (tj. zdefiniowanych jako zdolnych do samodzielnego wykonania 5 kroków) uznano 5 chorych

\*\*u 5 dorosłych wykazano spadek dystansu mierzonego w teście 6MWT  $\geq 30$  m, a u 31 spośród 117 dorosłych chorych biorących udział w badaniu (27,2%) odnotowano klinicznie istotną zmianę dystansu przebytego w ramach 6MWT ( $\geq 30$  m)

\*\*\*należy przyjąć, że byli to zarówno chorzy ambulatoryjni, jak i nieambulatoryjni – ocena 6MWT dostępna była dla 27 (30,3%) spośród 89 chorych na SMA typu 3, w przypadku których 53,9% stanowili chorzy ambulatoryjni

^14 spośród 16 chorych (87,5%) obejmowało chorych na SMA typu 3, natomiast 2 spośród 16 chorych (12,5%) obejmowało chorych na SMA typu 4 – wszyscy chorzy byli dorośli

^^7 (43,8%) chorych ambulatoryjnych oraz 9 (56,3%) chorych nieambulatoryjnych

^^^obliczone samodzielnie na podstawie obliczeń dla grup zależnych

#7 chorych (36,8%) poruszało się na wózkach inwalidzkich, 12 chorych (63,2%) było ambulatoryjnych (w tym 1 chory z możliwością samodzielnego chodzenia tylko kilka pojedynczych kroków)

**Tabela 127.**

**Ocena w skali 6MWT – SMA typu 2 i 3 łącznie**

| Badanie (publikacja)                                        | Okres obserwacji | Subpopulacja chorych                    | Interwencja | Punkt końcowy                                        | Średnia (SD)  | N   |
|-------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|---------------|-----|
| Zmiana wyniku 6MWT / 6MWD względem wartości początkowej [m] |                  |                                         |             |                                                      |               |     |
| Gunther 2024                                                | 14 mies.         | Chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni | NUS         | Zmiana wyniku 6MWT względem wartości początkowej [m] | 30,86 (56,98) | 82* |
|                                                             | 26 mies.         |                                         |             |                                                      | 29,26 (56,67) | 62* |
|                                                             | 38 mies.         |                                         |             |                                                      | 32,20 (71,99) | 44* |

\*chorzy na SMA typu 2 lub 3 stanowili 94,1% wszystkich chorych w badaniu (analiza dla 14 mies.), 94,2% (analiza dla 26 mies.), 96,7% (analiza dla 36 mies.); do badania włączano chorych od 16. r.ż.

## 10.3. Zestawienie wyników RHS / HFMSE z badań RWE dla RYS i NUS

Skale RHS i HFMSE mogą być oceniane jednocześnie (ang. *simultaneously*), ponieważ obszary, które analizują te skale są w większości podobne lub takie same. RHS powinien być oceniany razem z RULM w przypadku chorych, u których wynik w skali RHS wynosi mniej niż 20 punktów [Stimpson 2023].

W populacji chorych na SMA typu 3 RYS był technologią o wyższej lub porównywalnej skuteczności – korzystniejsze wyniki dla NUS odnotowano w czasie nieprzekraczającym 10 miesięcy obserwacji.

Szczegóły widoczne są poniżej.

**Tabela 128.**  
**Ocena w skali RHS / HFMSE– SMA typu 3**

| Badanie (publikacja)                                                   | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                             | Średnia (SD) | N    |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|--------------|------|
| <b>Zmiana wyniku w skali RHS / HFMSE względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                           |              |      |
| <i>Sitas 2024</i>                                                      | 16 mies.         | RYS         | Zmiana wyniku w skali RHS względem wartości początkowej   | 2,67 (3,45)  | 16   |
| <i>Maggi 2020</i>                                                      | 6 tydz.          | NUS         | Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej | 1,48 (2,28)  | 103  |
|                                                                        | 10 tydz.         |             |                                                           | 2,44 (2,8)   | 75   |
|                                                                        | 14 tydz.         |             |                                                           | 2,85 (2,93)  | 46   |
| <i>Pechmann 2023a</i>                                                  | 38 mies.         |             |                                                           | -1,4 (b/d)   | 117  |
| <i>De Wel 2021</i>                                                     | 6 mies.          |             |                                                           | 2,1 (b/d)    | 16*  |
|                                                                        | 14 mies.         |             |                                                           | 2,1 (b/d)    | 16*  |
| <i>Gunther 2024</i>                                                    | 14 mies.         |             |                                                           | 2,0 (4,4)    | 156^ |
|                                                                        | 26 mies.         |             |                                                           | 1,7 (4,8)    | 117^ |
|                                                                        | 38 mies.         |             |                                                           | 2,3 (4,6)    | 83^  |
| <i>Walter 2019</i>                                                     | 63. dzień        |             |                                                           | 1,68 (b/d)** | 19   |
|                                                                        | 180. dzień       |             |                                                           | 3,43 (b/d)** | 17   |
|                                                                        | 300. dzień       |             |                                                           | 4,34 (b/d)** | 12   |

\*14 spośród 16 chorych (87,5%) obejmowało chorych na SMA typu 3, natomiast 2 spośród 16 chorych (12,5%) obejmowało chorych na SMA typu 4 – wszyscy chorzy byli dorośli

\*\*obliczone samodzielnie na podstawie obliczeń dla grup zależnych

^ do badania włączano chorych od 16. r.ż.

**Tabela 129.**  
**Ocena w skali RHS / HFMSE– SMA typu 2 i 3 łącznie**

| Badanie (publikacja)                                                   | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                             | Średnia (SD) | N   |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-----|
| <b>Zmiana wyniku w skali RHS / HFMSE względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                           |              |     |
| <i>Łusakowska 2023</i>                                                 | 6 tyg.           | NUS         | Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej | 2,5 (3,6)    | 72* |
|                                                                        | 10 tyg.          |             |                                                           | 3,5 (3,7)    | 66* |
|                                                                        | 14 tyg.          |             |                                                           | 3,9 (4,1)    | 65* |
|                                                                        | 18 tyg.          |             |                                                           | 4,5 (4,3)    | 63* |
|                                                                        | 22 tyg.          |             |                                                           | 4,7 (4,5)    | 56* |
|                                                                        | 26 tyg.          |             |                                                           | 5,0 (4,8)    | 43* |

| Badanie (publikacja)   | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy | Średnia (SD) | N     |
|------------------------|------------------|-------------|---------------|--------------|-------|
| <i>Bjelica 2023</i>    | 30 tyg.          |             |               | 5,1 (4,6)    | 28*   |
|                        | 10 mies.         |             |               | 0,3 (3,8)    | 38**  |
|                        | 22 mies.         |             |               | 0,4 (4,3)    | 38**  |
|                        | 30 mies.         |             |               | -0,2 (5,6)   | 38**  |
| <i>Brakemeier 2021</i> | 6 mies.          |             |               | 0,73 (b/d)^  | 22*** |
|                        | 14 mies.         |             |               | 0,11 (b/d)^  | 18*** |

\*chorzy na SMA typu 2 i 3 łącznie, z czego 91,8% chorych to chorzy na SMA typu 3, większość (88% chorych spośród chorych ogółem biorących udział w badaniu) chorych to dorośli, w grupie chorych na SMA typu 2 dzieci stanowiły 21,1%, a wśród chorych na SMA typu 3 dzieci stanowiły 11,2%.

\*\*chorzy na SMA typu 1, 2, 3 i 4 łącznie, z czego większość (55,3%) chorych to chorzy na SMA typu 3 oraz 36,8% chorych to chorzy na SMA typu 2.

\*\*\*chorzy na SMA typu 2 i 3 łącznie z czego większość (54,5%) chorych to chorzy na SMA typu 2

^obliczone samodzielnie na podstawie wartości początkowej i końcowej

Występowanie istotnej klinicznie zmiany w skali RHS / HFMSE, tj. zmiany o  $\geq 3$  pkt, raportowano nieznacznie częściej w grupie chorych na SMA typu 3 stosujących NUS.

Zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 130.**

**Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany (o  $\geq 3$  pkt) wyniku w skali RHS / HFMSE – SMA typu 3**

| Badanie (publikacja)                                                                                    | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                                                 | n (%)     | N    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|
| <b>Występowanie istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali RHS / HFMSE względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                                               |           |      |
| <i>Sitas 2024</i>                                                                                       | $\geq 1$ rok*    | RYS         | Istotnie kliniczna zmiana wyniku w skali RHS względem wartości początkowej    | 2 (28,6)  | 7**  |
| <i>Pechmann 2023a</i>                                                                                   | 38 mies.         | NUS         | Istotnie klinicznie zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej | 42 (35,9) | 117  |
| <i>Gunther 2024</i>                                                                                     | 14 mies.         |             |                                                                               | 54 (34,6) | 156^ |
|                                                                                                         | 26 mies.         |             |                                                                               | 44 (37,6) | 117^ |
|                                                                                                         | 38 mies.         |             |                                                                               | 33 (39,8) | 83^  |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*7 spośród 31 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych, spośród których 3 chorych było ambulatoryjnych (chodzących), a 4 chorzy byli chorymi siedzącymi (ang. *sitters*)

^ do badania włączano chorych od 16. r.ż.

**Tabela 131.**
**Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany ( $\geq 3$  pkt) wyniku w skali RHS / HFMSE – SMA typu 2 i 3 łącznie**

| Badanie (publikacja)                                                                                    | Okres obserwacji | Interwencja | Punkt końcowy                                                                | mediana (zakres) | N   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|
| <b>Występowanie istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali RHS / HFMSE względem wartości początkowej</b> |                  |             |                                                                              |                  |     |
| <i>Łusakowska 2023</i>                                                                                  | <b>6 tyg.</b>    | <b>NUS</b>  | Istotnie kliniczna zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej | 26 (36,1)        | 72* |
|                                                                                                         | <b>10 tyg.</b>   |             |                                                                              | 35 (53,0)        | 66* |
|                                                                                                         | <b>14 tyg.</b>   |             |                                                                              | 40 (61,5)        | 65* |
|                                                                                                         | <b>18 tyg.</b>   |             |                                                                              | 38 (60,3)        | 63* |
|                                                                                                         | <b>22 tyg.</b>   |             |                                                                              | 35 (62,5)        | 56* |
|                                                                                                         | <b>26 tyg.</b>   |             |                                                                              | 26 (60,5)        | 43* |
|                                                                                                         | <b>30 tyg.</b>   |             |                                                                              | 20 (71,4)        | 28* |

\*chorzy na SMA typu 2 i 3 łącznie, z czego 91,8% chorych to chorzy na SMA typu 3, większość (88% chorych spośród chorych ogółem biorących udział w badaniu) chorych to dorośli, w grupie chorych na SMA typu 2 dzieci stanowiły 21,1%, a wśród chorych na SMA typu 3 dzieci stanowiły 11,2%.

---

## 11. Ocena bezpieczeństwa RYS na podstawie badań RWE

W ramach analizy przeprowadzono ocenę RYS na podstawie badań obserwacyjnych RWE.

W badaniu *Hahn 2022* profil bezpieczeństwa przedstawiano zazwyczaj jako częstość występowania poszczególnych zdarzeń (n) w przeliczeniu procentowym na całkowitą liczbę wszystkich zdarzeń, a nie jako częstość występowania chorych z danym zdarzeniem. W celu zachowania spójności w całej analizie, przedstawiono jedynie dane dotyczące częstości występowania liczby chorych z danym zdarzeniem na całkowitą liczbę chorych biorących udział w badaniu. W związku z powyższym możliwe było zaprezentowanie profilu bezpieczeństwa z tego badania dla:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W badaniu *Kwon 2022* profil bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie następujących punktów końcowych:

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

W badaniu *Sitas 2024* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane.

Podobnie jak w badaniu *Hahn 2022*, w badaniu *Cornell 2024* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jako częstość występowania poszczególnych zdarzeń (n) w przeliczeniu procentowym na całkowitą liczbę wszystkich zdarzeń. Dlatego też aby zachować spójność,

---

przedstawiono dane dotyczące częstości występowania liczby chorych z danym zdarzeniem na całkowitą liczbę chorych biorących udział w badaniu, dla następujących punktów końcowych:

- zgon;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zagrażające życiu.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,8 mies. w badaniu *Kwon 2022*,  $\geq 1$  roku w badaniu *Sitas 2024*, a średnia czasu leczenia w badaniu *Hahn 2022* wynosiła 5,0 mies. dla chorych na SMA typu 1 oraz 3,4 mies. dla chorych na SMA typu 2. Dodatkowo w publikacji podano, że całkowity okres obserwacji obejmujący zbieranie danych w badaniu *Hahn 2022* wynosił 15 miesięcy. Badanie *Cornell 2024* prowadzono od września 2020 r. do grudnia 2021 r., średni czas trwania leczenia wynosił 12,4 mies.

Należy podkreślić, że w badaniach RWE dla RYS, tj. *Hahn 2022*, *Kwon 2022* oraz *Cornell 2024*, znaczna część chorych stosowała uprzednio inną terapię, z czego wysoki odsetek chorych w tych badaniach otrzymał uprzednio nusinersen. Do zmiany terapii na rysdyplam dochodziło w wyniku braku odpowiedzi lub braku tolerancji, utraty odpowiedzi na leczenie lub nadwrażliwości na OA lub nusinersen, braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia OA lub nusinersenem, braku możliwości kontynuacji leczenia ze względu na stan zdrowia (np. skolioza o ciężkim nasileniu), ryzyka braku/utraty skuteczności obecnej terapii określone przez lekarza prowadzącego lub pandemię COVID-19 oraz na skutek problemów z podaniem leku.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

## 11.1. Zgony

W badaniu *Kwon 2022* nie raportowano żadnego zgonu u chorych leczonych RYS, natomiast w badaniu *Sitas 2024* odnotowano 1 zgon. W badaniu *Cornell 2024* raportowano 2 zgony.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 132.**  
**Częstość występowania zgonów – badania RWE dla RYS**

| Badanie (publikacja) | OBS [mies.]                                        | Punkt końcowy | Subpopulacja | RYS       |     |
|----------------------|----------------------------------------------------|---------------|--------------|-----------|-----|
|                      |                                                    |               |              | n (%)     | N   |
| <b>Zgony ogółem</b>  |                                                    |               |              |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>     | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) | Zgony         | Ogółem       | 0 (0,0)   | 155 |
| <i>Sitas 2024</i>    | Czas leczenia: ≥ 1 rok*                            |               |              | 1 (3,2)** | 31  |
| <i>Cornell 2024</i>  | Czas leczenia: 12,4 mies.                          |               |              | 2 (2,2)   | 92  |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*42-letni mężczyzna chory na SMA typu 2 zmarł w innym szpitalu podczas leczenia zakażenia dróg oddechowych. Dokumentacja medyczna nie była dostępna. W wywiadzie anemia, z powodu której okresowo przyjmował suplementy żelaza. Nie przeprowadzono sekcji zwłok. Chory przyjmował rylsdyplam przez 6 miesięcy, jego danych nie uwzględniono w analizie ze względu na krótki okres leczenia

## 11.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość zdarzeń niepożądanych w badaniach RWE dla RYS wyniosła ok. 25-47%. Średnia/mediana czasu leczenia nie przekraczała 5 miesięcy w badaniach *Hahn 2022* i *Kwon 2022*, natomiast w badaniu *Sitas 2024*, gdzie odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi był najniższy, dane przedstawiono dla najdłuższego okresu leczenia, przekraczającego 1 rok. W badaniu *Kwon 2022* oceniano również częstość występowania zdarzeń w co najmniej 3. stopniu nasilenia (8,4%), zdarzeń prowadzących do zgonu (0%), prowadzących do zakończenia leczenia (1,9%) oraz zdarzeń prowadzących do modyfikacji dawki/przerwania leczenia (7,1%).

Poszczególne zdarzenia niepożądane (na podstawie badania *Kwon 2022*) występowały z częstością poniżej 10%, w tym w badaniu *Kwon 2022* najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit: biegunka, ból brzucha, zaparcia, nudności i wymioty, a w badaniu *Sitas 2024* z kategorii zaburzeń układu nerwowego, tj. ból głowy.

W badaniu *Kwon 2022* nie raportowano zdarzeń toksycznego wpływu na siatkówkę, toksyczności hematologicznej oraz skórnej, obserwowanej w badaniach fazy przedklinicznej. W badaniu *Sitas 2024* nie umieszczono takiej informacji, co implikuje fakt, że wymienione zdarzenia niepożądane nie pojawiły się w dłuższym okresie obserwacji.

W badaniu *Cornell 2024* zdarzenia niepożądane ogółem, raportowano u 37,0% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane zagrażające życiu o ciężkim nasileniu zgłoszono u 4,3% chorych. Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu o ciężkim nasileniu określono przez badacza jako niezwiązane z leczeniem RYS.

Szczegółowe zestawienie zdarzeń przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 133.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badania RWE dla RYS**

| Badanie (publikacja)         | OBS [mies.]                                                                              | Punkt końcowy                                       | Subpopulacja   | RYS                               |                       |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                              |                                                                                          |                                                     |                | n (%)                             | N                     |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b> |                                                                                          |                                                     |                |                                   |                       |
| <i>Hahn 2022</i>             | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Ogółem                                              | Ogółem         | 44 (39,6)*                        | 111                   |
|                              |                                                                                          |                                                     | SMA typu 1     | 13 (41,9)**                       | 31                    |
|                              |                                                                                          |                                                     | SMA typu 2     | 31 (38,8)***                      | 80                    |
| <i>Kwon 2022</i>             | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2)                                       | Ogółem                                              | Ogółem         | 73 (47,1)^                        | 155                   |
|                              |                                                                                          |                                                     | SMA typu 1     | 41 (56,2)^^                       | 73                    |
|                              |                                                                                          |                                                     | SMA typu 2     | 32 (39,0)^^^                      | 82                    |
|                              |                                                                                          | W 3.-5. Stopniu nasilenia                           |                | 13 (8,4)                          | 155                   |
|                              |                                                                                          | Prowadzące do zgonu                                 |                | 0 (0,0)                           | 155                   |
|                              |                                                                                          | Prowadzące do zakończenia leczenia                  |                | 3 (1,9)                           | 155                   |
| <i>Sitas 2022</i>            | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>@</sup>                                                      | Ogółem                                              | SMA typu 2 i 3 | 8 (25,8)                          | 31                    |
|                              |                                                                                          |                                                     |                | Prowadzące do przerwania leczenia | 2 (6,5) <sup>@@</sup> |
| <i>Cornell 2024</i>          | Czas leczenia, średnia 12,4 mies.                                                        | Ogółem                                              | Ogółem         | 34 (37,0) <sup>%</sup>            | 92                    |
|                              |                                                                                          | Zagrażające życiu o ciężkim nasileniu <sup>44</sup> | Ogółem         | 4 (4,3)                           | 92                    |

<sup>44</sup> Określone przez badacza jako niezwiązane z RYS



| Badanie (publikacja)                                             | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                      | Subpopulacja   | RYS     |     |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------|-----|
|                                                                  |                                                 |                                    |                | n (%)   | N   |
| <b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane<sup>#</sup></b> |                                                 |                                    |                |         |     |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                        |                                                 |                                    |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                 | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zakażenie dróg moczowych           | Ogółem         | 4 (2,6) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 3 (3,7) | 82  |
|                                                                  |                                                 | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Ogółem         | 5 (3,2) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 2 (2,7) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 3 (3,7) | 82  |
|                                                                  |                                                 | Zapalenie płuc                     | Ogółem         | 3 (1,9) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 2 (2,4) | 82  |
|                                                                  |                                                 | COVID-19                           | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 0 (0,0) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 2 (2,4) | 82  |
|                                                                  |                                                 | Zapalenie ucha                     | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 1 (1,2) | 82  |
|                                                                  |                                                 | Wirusowe zakażenie żołądka i jelit | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 0 (0,0) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 2 (2,4) | 82  |
| Wirusowe zakażenie dróg oddechowych                              | Ogółem                                          | 2 (1,3)                            | 155            |         |     |
|                                                                  | SMA typu 1                                      | 1 (1,4)                            | 73             |         |     |
|                                                                  | SMA typu 2                                      | 1 (1,2)                            | 82             |         |     |
| Zapalenie zatok                                                  | Ogółem                                          | 2 (1,3)                            | 155            |         |     |
|                                                                  | SMA typu 1                                      | 2 (2,7)                            | 73             |         |     |
|                                                                  | SMA typu 2                                      | 0 (0,0)                            | 82             |         |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                                | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>@</sup>             | Zespół Ramsaya Hunta               | SMA typu 2 i 3 | 1 (3,2) | 31  |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                        |                                                 |                                    |                |         |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                                | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>@</sup>             | Niedokrwistość                     | SMA typu 2 i 3 | 1 (3,2) | 31  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                       |                                                 |                                    |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                 | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Odwodnienie                        | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                  |                                                 |                                    | SMA typu 2     | 1 (1,2) | 82  |
|                                                                  |                                                 | Hipokaliemia                       | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                  | Subpopulacja   | RYS     |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|---------|-----|
|                                                                       |                                                 |                                |                | n (%)   | N   |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 2 (2,7) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 0 (0,0) | 82  |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                 |                                |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Bezsenna                       | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 1 (1,2) | 82  |
| <i>Sitas 2024</i>                                                     | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>®</sup>             |                                | SMA typu 2 i 3 | 1 (3,2) | 31  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                 |                                |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zawroty głowy                  | Ogółem         | 4 (2,6) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 2 (2,7) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 2 (2,4) | 82  |
|                                                                       |                                                 | Ból głowy                      | Ogółem         | 4 (2,6) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 3 (3,7) | 82  |
| <i>Sitas 2024</i>                                                     | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>®</sup>             |                                | SMA typu 2 i 3 | 3 (9,7) | 31  |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>                                       |                                                 |                                |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Obrzęk okołoczołowy            | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 2 (2,7) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 0 (0,0) | 82  |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                 |                                |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Tachykardia                    | Ogółem         | 3 (1,9) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 3 (4,1) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 0 (0,0) | 82  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                 |                                |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zakrzepica żył głębokich       | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 1 (1,2) | 82  |
|                                                                       |                                                 | Rumień (ang. <i>flushing</i> ) | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 2 (2,7) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 0 (0,0) | 82  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                 |                                |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Ostra niewydolność oddechowa   | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                | SMA typu 2     | 1 (1,2) | 82  |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                             | Subpopulacja   | RYS                     |     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------|-----|
|                                                          |                                                 |                                           |                | n (%)                   | N   |
|                                                          |                                                 | Zwiększona wydzielina drzewa oskrzelowego | Ogółem         | 2 (1,3)                 | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 2 (2,7)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 0 (0,0)                 | 82  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                                 |                                           |                |                         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Ogółem                                    | Ogółem         | 31 (20,0)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Biegunka                                  | Ogółem         | 10 (6,5)                | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 6 (8,2)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 4 (4,9)                 | 82  |
|                                                          |                                                 | Ból brzucha                               | Ogółem         | 4 (2,6)                 | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 2 (2,7)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 2 (2,4)                 | 82  |
|                                                          |                                                 | Zaparcie                                  | Ogółem         | 4 (2,6) <sup>\$\$</sup> | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 4 (5,5)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 0 (0,0)                 | 82  |
|                                                          |                                                 | Wymioty                                   | Ogółem         | 4 (2,6)                 | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 4 (5,5)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 0 (0,0)                 | 82  |
|                                                          |                                                 | Nudności                                  | Ogółem         | 3 (1,9)                 | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 2 (2,7)                 | 73  |
| SMA typu 2                                               | 1 (1,2)                                         |                                           | 82             |                         |     |
| Choroba refluksowa przełyku                              | Ogółem                                          | 2 (1,3)                                   | 155            |                         |     |
|                                                          | SMA typu 1                                      | 2 (2,7)                                   | 73             |                         |     |
|                                                          | SMA typu 2                                      | 0 (0,0)                                   | 82             |                         |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                        | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>@</sup>             | Uczucie wzdęcia                           | SMA typu 2 i 3 | 1 (3,2)                 | 31  |
|                                                          |                                                 | Nudności                                  |                | 1 (3,2)                 | 31  |
|                                                          |                                                 | Owrzodzenia i afty jamy ustnej            |                | 2 (6,5)                 | 31  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                 |                                           |                |                         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Wysypka                                   | Ogółem         | 2 (1,3)                 | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 2 (2,7)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 0 (0,0)                 | 82  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                 |                                           |                |                         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Ból kończyn                               | Ogółem         | 3 (1,9)                 | 155 |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 1     | 0 (0,0)                 | 73  |
|                                                          |                                                 |                                           | SMA typu 2     | 3 (3,7)                 | 82  |

| Badanie (publikacja)                               | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy           | Subpopulacja   | RYS     |     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|----------------|---------|-----|
|                                                    |                                                 |                         |                | n (%)   | N   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |                                                 |                         |                |         |     |
| <i>Sitas 2024</i>                                  | Czas leczenia: ≥ 1 rok <sup>@</sup>             | Hiperurykemia           | SMA typu 2 i 3 | 1 (3,2) | 31  |
|                                                    |                                                 | Makrohematuria          |                | 1 (3,2) | 31  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                                 |                         |                |         |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                   | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Gorączka                | Ogółem         | 7 (4,5) | 155 |
|                                                    |                                                 |                         | SMA typu 1     | 3 (4,1) | 73  |
|                                                    |                                                 |                         | SMA typu 2     | 4 (4,9) | 82  |
|                                                    |                                                 | Ból w klatce piersiowej | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                    |                                                 |                         | SMA typu 1     | 0 (0,0) | 73  |
|                                                    |                                                 |                         | SMA typu 2     | 2 (2,4) | 82  |
|                                                    |                                                 | Zmęczenie               | Ogółem         | 2 (1,3) | 155 |
|                                                    |                                                 |                         | SMA typu 1     | 1 (1,4) | 73  |
|                                                    |                                                 |                         | SMA typu 2     | 1 (1,2) | 82  |

\*łącznie raportowano 130 zdarzeń

\*\*łącznie raportowano 30 zdarzeń

\*\*\*łącznie raportowano 100 zdarzeń

^łącznie raportowano 173 zdarzenia

^^łącznie raportowano 104 zdarzenia

^^^łącznie raportowano 69 zdarzeń

#w badaniu *Kwon 2022* przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 2 chorych

\$większość miała łagodne nasilenie i ustąpiły lub zostały wyleczone

\$\$wszystkie epizody zaparcia stwierdzono w pierwszym miesiącu leczenia RYS (ustąpiły również w pierwszym miesiącu)

@12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

@@ U jednego chorego przerwano leczenie z powodu niedokrwistości, a u innego z powodu makrohematurii. W obu przypadkach leczenie wznowiono po tym, jak dalsze badania wykazały, że przyczyną były krwotoki miesiączkowe i nawracające zakażenia dróg moczowych związane ze stałym cewnikiem moczowym

% łącznie raportowano 60 zdarzeń

### 11.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oceniano na podstawie badania *Kwon 2022*.

Zdarzenia te raportowano ogółem u 16,1% chorych, w tym 2,6% zdarzeń prowadziło do modyfikacji dawki/przerwania leczenia. Poszczególne zdarzenia występowały u <3% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 134.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – badania RWE dla RYS**

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                                        | Subpopulacja | RYS        |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|------------|-----|
|                                                                       |                                                 |                                                      |              | n (%)      | N   |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>                     |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Ogółem                                               | Ogółem       | 25 (16,1)* | 155 |
|                                                                       |                                                 |                                                      | SMA typu 1   | 13 (8,4)   | 73  |
|                                                                       |                                                 |                                                      | SMA typu 2   | 12 (7,7)   | 82  |
|                                                                       |                                                 | Prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia | Ogółem       | 4 (2,6)**  | 155 |
|                                                                       |                                                 | Prowadzące do przerwania leczenia                    | Ogółem       | 2 (1,3)^#  | 155 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zespół uogólnionej reakcji zapalnej                  | Ogółem       | 1 (0,6)    | 155 |
|                                                                       |                                                 | Zakażenie dróg moczowych                             |              | 1 (0,6)    | 155 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zmniejszony apetyt                                   | Ogółem       | 1 (0,6)    | 155 |
|                                                                       |                                                 | Zwiększony apetyt                                    |              | 1 (0,6)    | 155 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Bezsensowność                                        | Ogółem       | 2 (1,3)    | 155 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zawroty głowy                                        | Ogółem       | 2 (1,3)    | 155 |
|                                                                       |                                                 | Zaburzenia smaku                                     |              | 1 (0,6)    | 155 |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Przyspieszone tętno                                  | Ogółem       | 1 (0,6)    | 155 |
|                                                                       |                                                 | Kołatanie serca                                      |              | 1 (0,6)    | 155 |
|                                                                       |                                                 | Tachykardia                                          |              | 1 (0,6)    | 155 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zakrzepica żył głębokich                             | Ogółem       | 1 (0,6)    | 155 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                 |                                                      |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                                      | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zwiększona wydzielina drzewa oskrzelowego            | Ogółem       | 1 (0,6)    | 155 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                 |                                                      |              |            |     |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS [mies.]                                     | Punkt końcowy                                                   | Subpopulacja | RYS                   |     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-----|
|                                                          |                                                 |                                                                 |              | n (%)                 | N   |
| Kwon 2022                                                | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Zaparcie                                                        | Ogółem       | 3 (1,9) <sup>^^</sup> | 155 |
|                                                          |                                                 | Biegunka                                                        |              | 3 (1,9) <sup>^^</sup> | 155 |
|                                                          |                                                 | Nudności                                                        |              | 2 (1,3)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Dyskomfort w jamie brzusznej                                    |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Ból brzucha                                                     |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Ból w nadbrzuszu                                                |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Choroba refluksowa przełyku                                     |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Wydzielina z jamy ustnej                                        |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Wymioty                                                         |              | 1 (0,6) <sup>#</sup>  | 155 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                 |                                                                 |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Częstomocz (ang. <i>pollakiuria</i> )                           | Ogółem       | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Zwiększone wydalanie moczu (ang. <i>urine output increase</i> ) |              | 1 (0,6)               | 155 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                 |                                                                 |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Ból kończyn                                                     | Ogółem       | 1 (0,6)               | 155 |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |                                                 |                                                                 |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Brak miesiączki                                                 | Ogółem       | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Zaburzenia menstruacji                                          |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Zwiększona wydzielina                                           |              | 1 (0,6)               | 155 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                 |                                                                 |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) | Ból głowy                                                       | Ogółem       | 3 (1,9)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Nietypowe zachowanie                                            |              | 1 (0,6) <sup>^</sup>  | 155 |
|                                                          |                                                 | Ból w klatce piersiowej                                         |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Zmęczenie                                                       |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Uczucie drażliwości                                             |              | 1 (0,6)               | 155 |
|                                                          |                                                 | Gorączka                                                        |              | 1 (0,6)               | 155 |

\*łącznie raportowano 42 zdarzeń, większość zdarzeń ustąpiło lub zostało wyleczonych w czasie trwania leczenia, z wyjątkiem częstomoczu, zwiększonego wydalania moczu, bólu kończyn oraz bezsenności występujących u pojedynczych chorych (zdarzenia występujące w momencie daty odcięcia: 07 maja 2021 r.

\*\*powodami modyfikacji dawki RYS lub przerwania leczenia były: nietypowe zachowanie, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej oraz zaparcie; z wyjątkiem zaparcia zdarzenia zakwalifikowano jako nieciężkie; wszystkie zdarzenia ustąpiły lub zostały wyleczone

<sup>^</sup>przerwanie leczenia u 1 chorego z powodu stwierdzenia nietypowego zachowania (w 1. Stopniu nasilenia) – zwiększona nadreaktywność w 3. Dniu po rozpoczęciu leczenia RYS; przerwanie leczenia po tygodniu, ustąpienie objawów w kolejnym dniu; chorego utracono z badania

^^w tym 2 uznano za nieciężkie, nie wymagały wprowadzenia zmian w leczeniu RYS

^^^biegunka pojawiła się w pierwszym miesiącu leczenia RYS i ustąpiła lub została wyleczona w czasie 4 miesięcy leczenia RYS bez konieczności zmiany dawkowania RYS

#przerwanie leczenia u 1 chorego z powodu wymiotów (w 1. Stopniu nasilenia) z decyzji chorego; wymioty ustąpiły po 3 dniach; chorego utracono z badania

## 11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u około 3% chorych w badaniu *Hahn 2022* oraz 9% w badaniu *Kwon 2022*. Ciężkie zdarzenia prowadzące do modyfikacji dawki/przerwania leczenia u 2,6% chorych w badaniu *Kwon 2022* i prowadzące do przerwania leczenia u 1,3% chorych w badaniu *Hahn 2022*.

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u niewielkich odsetków chorych (większość <2%), zarówno w badaniu *Kwon 2022*, jak i *Hahn 2022*.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 135.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – badania RWE dla RYS**

| Badanie (publikacja)                             | OBS [mies.]                                                                              | Punkt końcowy                                           | Subpopulacja | RYS        |     |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|------------|-----|
|                                                  |                                                                                          |                                                         |              | n (%)      | N   |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane<sup>s</sup></b> |                                                                                          |                                                         |              |            |     |
| <i>Hahn 2022</i>                                 | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Ogółem                                                  | Ogółem       | 3 (2,7)*   | 111 |
|                                                  |                                                                                          |                                                         | SMA typu 1   | 1 (3,2)    | 31  |
|                                                  |                                                                                          |                                                         | SMA typu 2   | 2 (2,5)    | 80  |
| <i>Kwon 2022</i>                                 | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2)                                       |                                                         | Ogółem       | 14 (9,0)#  | 155 |
|                                                  |                                                                                          |                                                         | SMA typu 1   | 9 (12,3)## | 73  |
|                                                  |                                                                                          |                                                         | SMA typu 2   | 5 (6,1)### | 82  |
|                                                  |                                                                                          | Prowadzące do modyfikacji dawki/<br>przerwania leczenia | Ogółem       | 4 (2,6)    | 155 |
| <i>Hahn 2022</i>                                 | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Prowadzące do zgonu                                     | Ogółem       | 0 (0,0)    | 111 |
|                                                  |                                                                                          | Prowadzące do przerwania leczenia                       | SMA typu 2   | 1 (1,3)**  | 80  |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>        |                                                                                          |                                                         |              |            |     |
| <i>Hahn 2022</i>                                 | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Zapalenie płuc                                          | SMA typu 1   | 1 (3,2)^   | 31  |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS [mies.]                                                                              | Punkt końcowy                | Subpopulacja | RYS                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|-----------------------|-----|
|                                                                       |                                                                                          |                              |              | n (%)                 | N   |
| Kwon 2022                                                             | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2)                                          |                              | Ogółem       | 3 (1,9)               | 155 |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 1   | 1 (1,4)               | 73  |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 2   | 2 (2,4)               | 82  |
| Hahn 2022                                                             | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Zapalenie uchyłków jelit     | SMA typu 2   | 1 (1,3)**             | 80  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                          |                              |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                             | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2)                                          | Hipokaliemia                 | Ogółem       | 2 (1,3)               | 155 |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 1   | 2 (2,7)               | 73  |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 2   | 0 (0,0)               | 82  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                          |                              |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                             | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2)                                          | Zakrzepica żył głębokich     | Ogółem       | 2 (1,3)               | 155 |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 1   | 1 (1,4)               | 73  |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 2   | 1 (1,2)               | 82  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                          |                              |              |                       |     |
| Kwon 2022                                                             | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2)                                          | Ostra niewydolność oddechowa | Ogółem       | 2 (1,3)               | 155 |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 1   | 1 (1,4)               | 73  |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 2   | 1 (1,2)               | 82  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                          |                              |              |                       |     |
| Hahn 2022                                                             | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Ból brzucha                  | SMA typu 2   | 1 (1,3)**             | 80  |
|                                                                       |                                                                                          | Zaparcie                     | SMA typu 2   | 1 (1,3)**             | 80  |
| Kwon 2022                                                             | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2)                                          |                              | Ogółem       | 2 (1,3) <sup>§</sup>  | 155 |
|                                                                       |                                                                                          |                              | SMA typu 1   | 2 (2,7)               | 73  |
|                                                                       |                                                                                          | SMA typu 2                   | 0 (0,0)      | 82                    |     |
| Hahn 2022                                                             | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Biegunka                     | SMA typu 2   | 1 (1,3)**             | 80  |
| Kwon 2022                                                             | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2)                                          |                              | Ogółem       | 1 (0,6) <sup>§§</sup> | 155 |
| Hahn 2022                                                             | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Perforacja jelita grubego    | SMA typu 2   | 1 (1,3)**             | 80  |
|                                                                       |                                                                                          | Niedrożność przełyku         | SMA typu 2   | 1 (1,3)***            | 80  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |                                                                                          |                              |              |                       |     |



| Badanie (publikacja) | OBS [mies.]                                                                              | Punkt końcowy | Subpopulacja | RYS       |    |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|-----------|----|
|                      |                                                                                          |               |              | n (%)     | N  |
| <i>Hahn 2022</i>     | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Gorączka      | SMA typu 2   | 1 (1,3)** | 80 |

<sup>§</sup>w badaniu *Kwon 2022* przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 2 chorych

<sup>#</sup>łącznie raportowano 31 ciężkich zdarzeń

<sup>##</sup> łącznie raportowano 23 ciężkie zdarzenia

<sup>###</sup> łącznie raportowano 8 ciężkich zdarzeń

\*łącznie raportowano 10 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 3 chorych, w tym 2 ciężkie zdarzenia u 1 chorego SMA typu 1 i 8 ciężkich zdarzeń u 2 chorych SMA typu 2

\*\*wszystkie te zdarzenia raportowano u 1 dorosłego chorego; W trakcie terapii RYS 3 krotnie raportowano pogorszenie zapalenia uchyłków jelit, występującego przed rozpoczęciem leczenia. Pierwsze pogorszenie wystąpiło 2 tygodnie po rozpoczęciu RYS, wraz z pojawieniem się gorączki, bólu brzucha, 2 epizodów biegunki, zaparcie oraz wzrostu poziomu białka C-reaktywnego. Chorego hospitalizowano i poddano skutecznej antybiotykoterapii. Drugi epizod pogorszenia zapalenia uchyłków skutecznie wyleczono antybiotykoterapią prowadzoną ambulatoryjnie. Terapia RYS nie została zmieniana w czasie obu epizodów zapalenia uchyłków, jedynie została przerywana w czasie epizodów biegunki. Trzeci przypadek zapalenia uchyłków szybko ustąpił po przerwaniu terapii RYS. W opinii badacza pogorszenie zapalenia uchyłków jelit, gorączka, ból brzucha oraz zaparcia nie były związane z leczeniem RYS, w przypadku zapalenia uchyłków esicy uznano związek z leczeniem jako nieokreślony

\*\*\*raportowano po 2 tyg. terapii RYS u dziecka przed okresem dojrzewania, otrzymującego uprzednio NUS; brak dokumentacji umożliwiającej stwierdzenie związku zdarzenia z leczeniem RYS

^zapalenie płuc wystąpiło 2-krotnie u dziecka w wieku przedszkolnym (1 kwalifikowano jako związane z leczeniem), oba skutecznie wyleczone za pomocą antybiotykoterapii i hospitalizacji

<sup>§</sup>w tym 1 zaparcie uznane jako związane z leczeniem (zostało szczegółowo opisane w poniższym podrozdziale); 1 zaparcie niezwiązane z leczeniem wymagało czasowego przerwania leczenia RYS

<sup>§§</sup>biegunka spowodowana zakażeniem enterowirusem (w opinii badacza niezwiązana z RYS)

## 11.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 2 (1,3%) chorych w badaniu *Kwon 2022*, w tym żadne nie prowadziło do zakończenia leczenia. U jednego chorego były to 2 ciężkie zdarzenia: zespół uogólnionej reakcji zapalnej oraz zakrzepica żył głębokich, u drugiego chorego były to ciężkie zaparcia. W badaniu *Hahn 2022* raportowano 1 ciężkie zdarzenie związane z leczeniem (zapalenie płuc).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 136.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – badania RWE dla RYS**

| Badanie (publikacja)                                      | OBS [mies.]                                                                              | Punkt końcowy                       | Subpopulacja | RYS        |     |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|------------|-----|
|                                                           |                                                                                          |                                     |              | n (%)      | N   |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                                                          |                                     |              |            |     |
| <i>Hahn 2022</i>                                          | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Ogółem                              | Ogółem       | 1 (0,9)    | 111 |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2)                                       | Prowadzące do zakończenia leczenia  | Ogółem       | 2 (1,3)*   | 155 |
|                                                           |                                                                                          |                                     |              | 0 (0,0)    | 155 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                 |                                                                                          |                                     |              |            |     |
| <i>Hahn 2022</i>                                          | Ok. 15<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) | Zapalenie płuc                      | SMA typu 1   | 1 (3,2)^   | 31  |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2)                                       | Zespół uogólnionej reakcji zapalnej | Ogółem       | 1 (0,6)**  | 155 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                              |                                                                                          |                                     |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2)                                       | Zakrzepica żył głębokich            | Ogółem       | 1 (0,6)**  | 155 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                         |                                                                                          |                                     |              |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2)                                       | Zaparcie                            | Ogółem       | 1 (0,6)*** | 155 |

\*łącznie raportowano 3 ciężkie zdarzenia związane z leczeniem

\*\*objawy zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (gorączka, ból brzucha, podwyższony poziom białych krwinek) wystąpiły w 92. Dniu okresu obserwacji; nie stwierdzono źródeł zakażenia pomimo podejrzewania sepsy; Zespół uogólnionej reakcji zapalnej ustąpił po 4 dniach (bez konieczności przerwania terapii RYS); u tego samego chorego wystąpił następnie epizod zakrzepicy żył głębokich w lewej nodze w wyniku kontuzji, 1 miesiąc po ustąpieniu zespołu uogólnionej reakcji zapalnej; Zakrzepica żył głębokich mogła być związana z kontuzją, jednakże nie wykluczono możliwego wpływu RYS; Nie zmieniono dawkowania RYS, a ból kończyny oraz zakrzepica żył głębokich utrzymywały się w czasie daty odcięcia pomiarów w badaniu

\*\*\*epizod zaparcia w 2. Stopniu nasilenia wymagający hospitalizacji i dodatkowego leczenia; terapia RYS została czasowo przerwana; zaparcie ustąpiło w czasie 9 dni bez ponownego nawrotu

^zapalenie płuc wystąpiło 2-krotnie u dziecka w wieku przedszkolnym (1 kwalifikowano jako niezwiązane z leczeniem), oba skutecznie wyleczone za pomocą antybiotykoterapii i hospitalizacji

## 12. Ocena bezpieczeństwa RYS vs NUS i RYS vs OA na podstawie badań RWE

Wykonano przegląd systematyczny dla NUS, w ramach którego odnaleziono 14 badań RWE dla NUS oraz przegląd systematyczny dla OA, w ramach którego zidentyfikowano 1 badanie RWE dla OA. Na podstawie dostępnych badań możliwe było przedstawienie zestawienia wyników dla RYS (4 badania RWE) w porównaniu z NUS oraz OA.

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie odnalezione badania RWE spełniające kryteria włączenia do analizy z przedstawieniem ich okresów obserwacji oraz liczby chorych z poszczególnymi typami SMA i liczbami kopii genu *SMN2*.

Decyzję o przedstawieniu profilu bezpieczeństwa w formie zestawienia wyników podjęto pomimo zidentyfikowania szeregu różnic między odnalezionymi badaniami dla RYS i NUS, wpływających na homogeniczność, wśród których wymienić należy:

- zróżnicowany okres obserwacji między badaniami: od 5 miesięcy do 4 lat;
- zróżnicowana liczba chorych włączonych do badań: od 16 chorych włączonych w badaniu *De Wel 2021* po 389 chorych w badaniu *Gunther 2024*;
- liczbę typów SMA u chorych włączonych do badań: w badaniach dla RYS, jak i w większości badań dla NUS uczestniczyli chorzy na SMA typu 1 i SMA typu 2 / 3, w części badań dla NUS uczestniczyli chorzy na SMA typu 3, którzy stanowili odpowiednio od 27,3% chorych (badanie *Tscherter 2022*), do około 74% chorych (*Łusakowska 2023* i *Vazquez-Costa 2022*), i 88,8% chorych w badaniu *Maggi 2020*, natomiast w badaniu *Sitas 2024* analizującego bezpieczeństwo RYS, w większości brali udział chorzy na SMA typu 3. W badaniu *Pechmann 2023a* brali udział chorzy wyłącznie na SMA typu 3, natomiast w badaniu *De Wel 2021* wyłącznie chorzy na SMA typu 3 i SMA typu 4. W badaniu *Pechmann 2023* nie podano typu SMA, a do badań *Pane 2023*, *Ergenekon 2022* oraz *Modrzejewska 2021* włączano jedynie chorych na SMA typu 1. Dodatkowo w badaniu *Kotulska 2022* brało udział 4 chorych przedobjawowych;

- brak danych dla liczby kopii genu *SMN2* w przypadku badania *Hahn 2022* oraz badania *Cornell 2024* oraz różna częstość występowania liczby kopii genu *SMN2* raportowana w pozostałych badaniach RWE dla RYS.

Decyzję o przedstawieniu profilu bezpieczeństwa w formie zestawienia wyników podjęto pomimo zidentyfikowania szeregu różnic między odnalezionymi badaniami dla RYS i OA, wpływających na homogeniczność, wśród których można wymienić:

- zróżnicowany okres obserwacji między badaniami: od 5 miesięcy do 37 miesięcy;
- zróżnicowaną liczbę chorych między badaniami: od 31 chorych włączonych do badania *Sitas 2024* po 168 chorych włączonych do badania *Servais 2024*;
- włączane typy SMA: w badaniach RYS włączano najczęściej chorych na SMA typu 1 i 2, a w jednym badaniu (*Sitas 2024*) chorych na SMA typu 2 i 3. W badaniu *Servais 2024* dla OA włączano chorych na SMA typu 1, 2 i 3;
- brak danych dot. liczby kopii genu *SMN2* w przypadku badania RWE *Hahn 2022* dla RYS oraz zróżnicowaną częstość występowania liczby kopii genu *SMN2* raportowaną w pozostałych badaniach RWE.

Ze względu na powyższe różnice, przeprowadzone zestawienia należy traktować pogładowo.

Równocześnie należy zaznaczyć, że przedstawione wyniki stanowią najlepsze dostępne dane dla praktycznego bezpieczeństwa zastosowania RYS, NUS oraz OA w analizowanej populacji chorych. Natomiast przedstawienie dostępnych danych w formie zestawienia wyników umożliwi ich pogładowe porównanie dla określonych punktów końcowych, pomimo braku homogeniczności odnalezionych badań RWE.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badań.

**Tabela 137.**

**Skrócona charakterystyka badań RWE włączonych do analizy – najważniejsze dane**

| Badanie          | Interwencja | OBS*                                                                                                               | Liczba chorych, n (%) |                | Liczba kopii genu SMN2, n (%) |           |
|------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------------|-----------|
|                  |             |                                                                                                                    | Ogółem                |                |                               |           |
| <i>Hahn 2022</i> | RYS         | Ok. 15 mies.<br>Czas leczenia,<br>średnia (SD)<br>[mies.]:<br>SMA typu 1:<br>5,0 (2,7)<br>SMA typu 2:<br>3,4 (1,9) | Ogółem                | 111<br>(100,0) | b/d                           |           |
|                  |             |                                                                                                                    | SMA typu 1            | 31 (27,9)      |                               |           |
|                  |             |                                                                                                                    | SMA typu 2            | 80 (72,1)      |                               |           |
| <i>Kwon 2022</i> | RYS         | Czas leczenia,<br>mediana                                                                                          | Ogółem                | 155<br>(100,0) | 2                             | 67 (43,2) |

| Badanie               | Interwencja | OBS*                                                                                                   | Liczba chorych, n (%) |                | Liczba kopii genu SMN2, n (%)  |           |                 |           |
|-----------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------------|-----------|-----------------|-----------|
|                       |             | (zakres)<br>[mies.]:<br>4,8 (0,3; 9,2)                                                                 | SMA typu 1            | 73 (47,1)      | 3                              |           | 75 (48,4)       |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 2            | 82 (52,9)      | 4                              |           | 3 (1,9)         |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | nieznana                       |           | 10 (6,5)        |           |
| <i>Sitas 2024</i>     | RYS         | Czas leczenia:<br>≥ 1 rok**                                                                            | Ogółem                | 31 (100,0)     | 2                              |           | 5 (16,1)        |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 2            | 15 (48,4)      | 3                              |           | 18 (58,1)       |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 3            | 16 (51,6)      | 4                              |           | 8 (25,8)        |           |
| <i>Cornell 2024</i>   | RYS         | Czas leczenia,<br>średnia: 12,4<br>mies.                                                               | Ogółem                | 92 (100,0)     | Nieudokumentowana/<br>nieznana |           |                 |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 1            | 20 (21,7)      | 65 (70,7)                      |           |                 |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 2            | 79 (85,9)      |                                |           |                 |           |
| <i>Pechmann 2023</i>  | NUS         | 38 mies.<br>Średnia (SD)<br>[mies.]:<br>Chorzy ≤ 2lat:<br>23,3 (12,9)<br>Chorzy > 2lat:<br>27,6 (11,0) | Ogółem                | 143<br>(100,0) | 1                              |           | 2 (1,4)         |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | 2                              |           | 82 (57,3)       |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | 3                              |           | 37 (25,9)       |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | ≥4                             |           | 4 (2,8)         |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | nieznana                       |           | 18 (12,6)       |           |
| <i>Maggi 2020</i>     | NUS         | 14 mies.                                                                                               | Ogółem                | 116<br>(100,0) | 2                              |           | 5 (4,3)         |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 2            | 13 (11,2)      | 3                              |           | 36 (31,0)       |           |
|                       |             |                                                                                                        | SMA typu 3            | 103 (88,8)     | 4                              |           | 54 (46,6)       |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | nieznana                       |           | 21 (18,1)       |           |
| <i>Pechmann 2023a</i> | NUS         | 38 mies.                                                                                               | Ogółem (SMA typu 3)   | 231<br>(100,0) | Dzieci (N=114)                 |           | Dorośli (N=117) |           |
|                       |             |                                                                                                        | Dzieci (<18 r.ż.)     | 114 (49,4)     | 1                              | 0 (0,0)   | 1               | 2 (1,7)   |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | 2                              | 10 (8,8)  | 2               | 4 (3,4)   |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | 3                              | 35 (30,7) | 3               | 24 (20,5) |
|                       |             |                                                                                                        | Dorośli (≥18 r.ż.)    | 117 (50,6)     | ≥4                             | 57 (50,0) | ≥4              | 67 (57,3) |
| nieznana              | 12 (10,5)   | nieznana                                                                                               |                       |                | 20 (17,1)                      |           |                 |           |
| <i>Pane 2023</i>      | NUS         | 4 lata                                                                                                 | SMA typu 1            | 48 (100,0)     | 1                              |           | 1 (2,1)         |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | 2                              |           | 33 (68,8)       |           |
|                       |             |                                                                                                        |                       |                | 3                              |           | 14 (29,2)       |           |
|                       | NUS         |                                                                                                        | Ogółem                | 69 (100,0)     | 2                              |           | 7 (10,1)        |           |

| Badanie            | Interwencja | OBS*                                                | Liczba chorych, n (%) |             | Liczba kopii genu SMN2, n (%) |                 |
|--------------------|-------------|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-------------------------------|-----------------|
| Scheijmans 2022    |             | Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.                  | SMA typu 1            | 23 (33,3)   | 3                             | 52 (75,4)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 2            | 30 (43,5)   |                               |                 |
|                    |             |                                                     | SMA typu 3            | 16 (23,2)   | 4                             | 10 (14,5)       |
| Vázquez-Costa 2022 | NUS         | Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.                    | Ogółem                | 39 (100,0)  | 1                             | 0 (0,0)         |
|                    |             |                                                     | SMA typu 2            | 10 (25,6)   | 2                             | 5 (12,8)        |
|                    |             |                                                     | SMA typu 3            | 29 (74,4)   | 3                             | 23 (59,0)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 4            | 0 (0,0)     | 4                             | 11 (28,2)       |
| Szabo 2020         | NUS         | Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)                 | Ogółem                | 54 (100,0)  | 2                             | 11 (20,4)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 1            | 10 (18,5)   | 3                             | 33 (61,1)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 2            | 21 (38,9)   | 4                             | 10 (18,5)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 3            | 23 (42,6)   |                               |                 |
| Łusakowska 2023    | NUS         | 30 mies. Czas leczenia, średnia (SD): 23 (14) mies. | Ogółem                | 120 (100,0) | 2                             | 4 (3,3)         |
|                    |             |                                                     | SMA typu 1c           | 12 (10,0)   | 3                             | 71 (59,2)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 2            | 19 (15,8)   | 4                             | 43 (35,8)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 3            | 89 (74,2)   | >4                            | 2 (1,7)         |
| Ergenekon 2022     | NUS         | 180 dni (6 mies.)                                   | SMA typu 1            | 52 (100,0)  | 2                             | 36 (90,0)/ N=40 |
|                    |             |                                                     |                       |             | 3                             | 4 (10,0)/ N=40  |
| Kotulska 2022      | NUS         | 1 rok                                               | Ogółem                | 292 (100,0) | 1                             | 1 (0,3)         |
|                    |             |                                                     | Przed-objawowi        | 4 (1,4)     | 2                             | 88 (30,1)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 1            | 127 (43,5)  | 3                             | 158 (54,1)      |
|                    |             |                                                     | SMA typu 2            | 68 (23,3)   | 4                             | 40 (13,7)       |
|                    |             |                                                     | SMA typu 3            | 93 (31,8)   | 5                             | 3 (1,0)         |
| 6                  | 2 (0,7)     |                                                     |                       |             |                               |                 |
| Modrzejewska 2021  | NUS         | >18 mies.                                           | SMA typu 1            | 26 (100,0)  | 2                             | 16 (61,5)       |
|                    |             |                                                     |                       |             | 3                             | 9 (34,6)        |
|                    |             |                                                     |                       |             | 4                             | 1 (3,8)         |

| Badanie        | Interwencja | OBS*                                                                                | Liczba chorych, n (%) |                         | Liczba kopii genu SMN2, n (%) |                        |
|----------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|
|                |             |                                                                                     |                       |                         |                               |                        |
| De Wel 2021    | NUS         | 14 mies.                                                                            | Ogółem                | 16 (100,0)              | 2                             | 0 (0,0)                |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 2            | 0 (0,0)                 | 3                             | 13 (81,3)              |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 3            | 14 (87,5)               | 4                             | 2 (12,5)               |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 4            | 2 (12,5)                | 5                             | 1 (6,3)                |
|                |             |                                                                                     |                       | nieznana                | 0 (0,0)                       |                        |
| Tscherter 2022 | NUS         | 42 mies.<br>Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata]                | Ogółem                | 44 (100,0)              | 2                             | 7 (15,9)               |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 1            | 11 (25,0)               | 3                             | 23 (52,3)              |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 2            | 21 (47,7)               | ≥4                            | 9 (20,5)               |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 3            | 12 (27,3)               |                               |                        |
| Gunther 2024   | NUS         | Do 38 mies.<br>(maksymalny czas leczenia)                                           | SMA typu 1            | 5 (2,1) <sup>^</sup>    | 2                             | 12 (5,1) <sup>^</sup>  |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 2            | 67 (28,3) <sup>^</sup>  | 3                             | 82 (34,6) <sup>^</sup> |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 3            | 156 (65,8) <sup>^</sup> | 4                             | 90 (38,0) <sup>^</sup> |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 4            | 9 (3,8) <sup>^</sup>    | ≥5                            | 9 (3,8) <sup>^</sup>   |
|                |             |                                                                                     |                       |                         | nieznana                      | 44 (18,6) <sup>^</sup> |
| Servais 2024   | OA          | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9) <sup>#</sup> | Ogółem                | 168 (100,0)             | 1                             | 3 (1,8)                |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 1            | 70 (41,7)               | 2                             | 80 (47,6)              |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 2            | 26 (15,5)               | 3                             | 70 (41,7)              |
|                |             |                                                                                     | SMA typu 3            | 2 (1,2)                 | ≥4                            | 14 (8,3)               |
|                |             |                                                                                     | Nieznany              | 70 (41,7)               | Nieznana                      | 1 (0,6)                |

\*w większości badań okres obserwacji podano jako czas trwania badania ogółem, jeżeli odnaleziono informację na temat czasu trwania aktywnego leczenia, podano ją i opisano dodatkowo

\*\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

<sup>^</sup>dane demograficzne przedstawiono w publikacji wyłącznie w podziale na chorych włączonych do analizy skuteczności (w zależności od okresu obserwacji – postanowiono przedstawić dane demograficzne dla najbardziej licznej grupy chorych ocenianej w 14 mies., N=237), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (389 chorych)

<sup>#</sup>okres obserwacji dla chorych po zastosowaniu OA w monoterapii zawierał się między 0,03 a 37,06 mies.

Przedstawiono wyniki bezpieczeństwa zbieżnych punktów końcowych z badań dla RYS w porównaniu z NUS oraz OA. W niniejszej analizie nie zaprezentowano punktów końcowych

dla NUS i OA, których nie było możliwości zestawienia z wynikami dla RYS. Ocenie poddano wyłącznie chorych ogółem w badaniach (bez podziału na typ SMA i grupy wiekowe).

Analizowane punkty końcowe dla NUS obejmowały:

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

Analizowane punkty końcowe dla OA obejmowały:

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

Zestawienie zaprezentowano w poniższym podrozdziale.

## **12.1. Zestawienie wyników dla profilu bezpieczeństwa z badań RWE dla RYS i NUS**

Zgony w badaniach RWE raportowano w 5 badaniach dla NUS (największy odsetek w badaniu *Ergenekon 2022* – 11,5% w czasie 180 dni okresu obserwacji), w badaniach dla RYS odnotowano od 1 do 2 zgonów lub nie raportowano zgonów u chorych.

Ocena ciężkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniach dla NUS możliwa była jedynie na podstawie 3 badań. W badaniach dla RYS ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2,7-9% chorych, a ciężkie zdarzenia związane z leczeniem u 0,9-1,3% chorych. W badaniach dla NUS nie raportowano zdarzeń z tych kategorii.

Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach dla RYS raportowano u około 26-47% chorych, natomiast w badaniach dla NUS częstości występowania zdarzeń niepożądanych były wysoko zróżnicowane między badaniami (od około 17% do 77% chorych).



W poniższej tabeli zebrano zbiorcze wyniki dla RYS i NUS dla profilu bezpieczeństwa ogółem.

**Tabela 138.**

**Ocena bezpieczeństwa praktycznego leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników badań RWE dla RYS i NUS**

| Badanie (publikacja)                                      | Okres obserwacji                                                                                       | Interwencja | Punkt końcowy                   | n (%)      | N   |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|------------|-----|
| <b>Zgony</b>                                              |                                                                                                        |             |                                 |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | Zgony                           | 0 (0,0)    | 155 |
| <i>Sitas 2024</i>                                         | Czas leczenia: ≥ 1 rok**                                                                               |             |                                 | 1 (3,2)*** | 31  |
| <i>Cornell 2024</i>                                       | Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.                                                                     |             |                                 | 2 (2,2)    | 92  |
| <i>Ergenekon 2022</i>                                     | 180 dni (6 mies.)                                                                                      | NUS         |                                 | 6 (11,5)   | 52  |
| <i>Kotulska 2022</i>                                      | 1 rok                                                                                                  |             |                                 | 2 (0,7)*   | 292 |
| <i>Pechmann 2023a</i>                                     | 38 mies.                                                                                               |             |                                 | 0 (0,0)    | 231 |
| <i>Scheijmans 2022</i>                                    | Mediana (zakres):<br>38 (5; 52) mies.                                                                  |             |                                 | 1 (1,4)    | 69  |
| <i>Pechmann 2023</i>                                      | 38 mies.                                                                                               |             |                                 | 3 (2,1)    | 143 |
| <i>Pane 2023</i>                                          | 4 lata                                                                                                 | 1 (2,1)     |                                 | 48         |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>                      |                                                                                                        |             |                                 |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | SAE ogółem                      | 14 (9,0)   | 155 |
| <i>Hahn 2022</i>                                          | Ok. 15 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]:<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) |             |                                 | 3 (2,7)    | 111 |
| <i>Kotulska 2022</i>                                      | 1 rok                                                                                                  | NUS         |                                 | 0 (0,0)    | 292 |
| <i>De Wel 2021</i>                                        | 14 mies.                                                                                               |             |                                 | 0 (0,0)    | 16  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                                                                        |             |                                 |            |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | SAE związane z leczeniem ogółem | 2 (1,3)    | 155 |
| <i>Hahn 2022</i>                                          | Ok. 15 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]:<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) |             |                                 | 1 (0,9)    | 111 |
| <i>Pane 2023</i>                                          | 4 lata                                                                                                 | NUS         |                                 | 0 (0,0)    | 48  |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>                              |                                                                                                        |             |                                 |            |     |

| Badanie (publikacja)                              | Okres obserwacji                                                                                       | Interwencja | Punkt końcowy                                | n (%)                  | N   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|------------------------|-----|
| <i>Kwon 2022</i>                                  | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | AE ogółem                                    | 73 (47,1)              | 155 |
| <i>Hahn 2022</i>                                  | Ok. 15 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]:<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) |             |                                              | 44 (39,6)              | 111 |
| <i>Sítas 2022</i>                                 | Czas leczenia: ≥ 1 rok**                                                                               |             |                                              | 8 (25,8)               | 31  |
| <i>Cornell 2024</i>                               | Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.                                                                     |             |                                              | 34 (37,0)              | 92  |
| <i>Maggi 2020</i>                                 | 14 mies.                                                                                               | NUS         |                                              | 48 (41,4)              | 116 |
| <i>Vázquez-Costa 2022</i>                         | Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.                                                                       |             |                                              | 30 (76,9)              | 39  |
| <i>Łusakowska 2023</i>                            | 30 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>23 (14) mies.                                              |             |                                              | 36 (30,0)              | 120 |
| <i>Pechmann 2023</i>                              | 38 mies.                                                                                               |             |                                              | 74 (51,7)              | 143 |
| <i>Pechmann 2023a</i>                             | 38 mies.                                                                                               |             |                                              | 40 (17,3)              | 231 |
| <i>Tscherter 2022</i>                             | 42 mies.<br>Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata]                                   |             |                                              | 15 (34,1) <sup>#</sup> | 44  |
| <i>Kwon 2022</i>                                  | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | AE prowadzące do zakończenia leczenia ogółem | 3 (1,9)                | 155 |
| <i>Szabo 2020</i>                                 | Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)                                                                    | NUS         |                                              | 0 (0,0)                | 54  |
| <i>Vázquez-Costa 2022</i>                         | Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.                                                                       |             |                                              | 2 (5,1)                | 39  |
| <i>Scheijmans 2022</i>                            | Mediana (zakres):<br>38 (5; 52) mies.                                                                  |             |                                              | 0 (0,0)                | 69  |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                                                                        |             |                                              |                        |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                  | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | AE związane z leczeniem ogółem               | 25 (16,1)              | 155 |
| <i>Modrzejewska 2021</i>                          | >18 mies.                                                                                              | NUS         |                                              | 0 (0,0)                | 26  |
| <i>Scheijmans 2022</i>                            | Mediana (zakres):<br>38 (5; 52) mies.                                                                  |             |                                              | 45 (65,2)              | 69  |

<sup>#</sup>z wyjątkiem zdarzeń związanych z punkcją łądzwiową

<sup>\*</sup>zgony niezwiązane z terapią NUS, w ocenie lekarza

<sup>\*\*</sup>12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

<sup>\*\*\*</sup>42-letni mężczyzna chory na SMA typu 2 zmarł w innym szpitalu podczas leczenia zakażenia dróg oddechowych. Dokumentacja medyczna nie była dostępna. W wywiadzie anemia, z powodu której

okresowo przyjmował suplementy żelaza. Nie przeprowadzono sekcji zwłok. Chory przyjmował rysdyplam przez 6 miesięcy, jego danych nie uwzględniono w analizie ze względu na krótki okres leczenia

### 12.1.1. Zestawienie zdarzeń niepożądanych z badań RWE dla RYS i NUS

Podjęto również próbę zestawienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla RYS ze zdarzeniami raportowanymi w badaniach dla NUS.

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić że częstość występowania bólu głowy (8,2% do 29%), nudności (1,3% do ok. 34%), gorączki (1,0% do 14,5%) oraz wymiotów (0,5% do 10%) w badaniach dla NUS była wyższa względem wyników z badań dla RYS (odpowiednio 2,6%–9,7%, 1,9%–3,2%, 4,5% i 2,6%). Zakażenie górnych dróg oddechowych (3,2%) oraz biegunka (6,5%) wystąpiły częściej w grupie RYS względem NUS (odpowiednio 0,3% i 1,5%). Pozostałe zdarzenia występowały u mniej niż 3% chorych.

Ze względu na znaczące różnice w długościach okresów obserwacji pomiędzy badaniami, wnioski formułowane na podstawie przeprowadzonych zestawień należy traktować z ostrożnością.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 139.**  
**Ocena bezpieczeństwa praktycznego leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników badań RWE dla RYS i NUS – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane**

| Badanie (publikacja)                      | Okres obserwacji                                         | Interwencja | Punkt końcowy                      | n (%)    | N   |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|----------|-----|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |                                                          |             |                                    |          |     |
| <i>Kwon 2022</i>                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 5 (3,2)  | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |                                    | 1 (0,3)  | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Zapalenie płuc                     | 3 (1,9)  | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |                                    | 10 (2,6) | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Zakażenie dróg moczowych           | 4 (2,6)  | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |                                    | 4 (1,0)  | 389 |

| Badanie (publikacja)                       | Okres obserwacji                                          | Interwencja | Punkt końcowy                             | n (%)     | N   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-----------|-----|
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | COVID-19                                  | 2 (1,3)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             | NUS         |                                           | 2 (0,5)   | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Wirusowe zakażenie dróg oddechowych       | 2 (1,3)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             | NUS         |                                           | 1 (0,3)   | 389 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                           |             |                                           |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Hipokaliemia                              | 2 (1,3)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             | NUS         |                                           | 2 (0,5)   | 389 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |                                                           |             |                                           |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Ból głowy (nieokreślony jako popunkcyjny) | 4 (2,6)   | 155 |
| <i>Sitas 2024</i>                          | Czas leczenia: ≥ 1 rok*                                   |             |                                           | 3 (9,7)   | 31  |
| <i>Scheijmans 2022</i>                     | Mediana (zakres):<br>38 (5; 52) mies.                     | NUS         |                                           | 20 (29,0) | 69  |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             |             |                                           | 32 (8,2)  | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Zawroty głowy                             | 4 (2,6)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             | NUS         |                                           | 5 (1,3)   | 389 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>               |                                                           |             |                                           |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Zakrzepica żył głębokich                  | 2 (1,3)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             | NUS         |                                           | 1 (0,3)   | 389 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>          |                                                           |             |                                           |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Nudności                                  | 3 (1,9)   | 155 |
| <i>Sitas 2024</i>                          | Czas leczenia: ≥ 1 rok*                                   |             |                                           | 1 (3,2)   | 31  |
| <i>Łusakowska 2023</i>                     | 30 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>23 (14) mies. | NUS         |                                           | 41 (34,2) | 120 |
| <i>Gunther 2024</i>                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                             |             |                                           | 5 (1,3)^  | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                           | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.  | RYS         | Wymioty                                   | 4 (2,6)   | 155 |
| <i>Łusakowska 2023</i>                     | 30 mies.                                                  | NUS         |                                           | 12 (10,0) | 120 |

| Badanie (publikacja)                                     | Okres obserwacji                                         | Interwencja | Punkt końcowy | n (%)     | N   |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|---------------|-----------|-----|
|                                                          | Czas leczenia, średnia (SD):<br>23 (14) mies.            |             |               |           |     |
| <i>Gunther 2024</i>                                      | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            |             |               | 2 (0,5)^  | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Biegunka      | 10 (6,5)  | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                                      | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |               | 6 (1,5)   | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Zaparcie      | 4 (2,6)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                                      | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |               | 5 (1,3)   | 389 |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Ból brzucha   | 4 (2,6)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                                      | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |               | 2 (0,5)   | 389 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                          |             |               |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Wysypka       | 2 (1,3)   | 155 |
| <i>De Wel 2021</i>                                       | 14 mies.                                                 | NUS         |               | 0 (0,0)   | 16  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                          |             |               |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Ból kończyn   | 3 (1,9)   | 155 |
| <i>Gunther 2024</i>                                      | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            | NUS         |               | 6 (1,5)   | 389 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                          |             |               |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                                         | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies. | RYS         | Gorączka      | 7 (4,5)   | 155 |
| <i>Scheijmans 2022</i>                                   | Mediana (zakres):<br>38 (5; 52) mies.                    | NUS         |               | 10 (14,5) | 69  |
| <i>Gunther 2024</i>                                      | Czas leczenia: maks. 38 mies.                            |             |               | 4 (1,0)   | 389 |

\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

^określone jako inne (niezwiązane z nakłuciem lędźwiowym)

### **12.1.2. Zestawienie zdarzeń niepożądanych z badań RWE dla RYS i NUS – AE wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności**

W związku z niewielką liczbą dostępnych do zastawienia zdarzeń niepożądanych w badaniach RWE dla RYS oraz NUS, dodatkowo uwzględniono zdarzenia niepożądane co do których zgodnie z *ChPL dla nusinersenu* oraz rysdyplamu należy zachować środki ostrożności.

W przypadku RYS wskazano 4 obszary ryzyka: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn, toksyczny wpływ na siatkówkę oraz ryzyko związane z substancjami pomocniczymi. Również dla nusinersenu wymieniane są 4 obszary ryzyka: zabieg nakłucia lędźwiowego (ból głowy, ból pleców, wymioty), małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi, nefrotoksyczność oraz wodogłowie.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia związane z zaburzeniem krzepnięcia krwi (2,3-15,9%), bólem pleców (3,6-13%) oraz zdarzenia wymieniane w badaniach dla NUS związane bezpośrednio z drogą podania tego leku. Zdarzenia takie jak zespół popunkcyjny, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego czy zwiększone ciśnienie otwarcia kanału lędźwiowego mogły wystąpić wyłącznie u chorych poddanych terapii nusinersenem. Należy podkreślić, że rysdyplam podawany jest doustnie, co jest zdecydowanie mniej inwazyjną metodą dla chorego. Redukuje to liczbę możliwych powikłań. Zespół popunkcyjny w badaniu dla NUS raportowano u 15,4% chorych w czasie 18 miesięcy leczenia (badanie *Modrzejewska 2021* z udziałem polskiej kohorty chorych) oraz u 21,9% w badaniu *Gunther 2024*. Popunkcyjny ból głowy raportowano nawet u 37% chorych otrzymujących NUS.

W badaniach dla RYS nie odnotowywano występowania zdarzeń niepożądanych wskazanych w rozdziale dotyczącym specjalnych środków ostrożności dla tego leku. W jednym z badań podano informację o braku zdarzeń z kategorii toksycznego wpływu na siatkówkę. W badaniach dla RYS nie odniesiono się do pozostałych obszarów ryzyka – można więc wnioskować, że pozostałe zdarzenia także nie były obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Zdarzenia wskazane w ChPL dla obu leków jako wymagające zachowania środków ostrożności nie są ze sobą zbieżne. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że w przypadku NUS zdarzenia z tych obszarów faktycznie występowały u chorych w praktyce klinicznej. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji pomiędzy poszczególnymi badaniami, wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 140.**  
Zdarzenia niepożądane wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności

| Badanie (publikacja)                      | Okres obserwacji                                                     | Interwencja | Punkt końcowy                                                   | n (%)       | N   |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|-------------|-----|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |                                                                      |             |                                                                 |             |     |
| <i>Tscherter 2022</i>                     | 42 mies.<br>Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata] | NUS         | Trombocytoza                                                    | 7 (15,9)    | 44  |
|                                           |                                                                      |             | Trombocytopenia                                                 | 1 (2,3)     | 44  |
|                                           |                                                                      |             | Zaburzenia krzepnięcia                                          | 2 (4,5)     | 44  |
| <i>Pane 2023</i>                          | 4 lata                                                               |             | Zaburzenia krzepnięcia                                          | 0 (0,0)     | 48  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>        |                                                                      |             |                                                                 |             |     |
| <i>Szabo 2020</i>                         | Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)                                  | NUS         | Ból głowy (popunkcyjny)                                         | 4 (7,4)*    | 54  |
| <i>Maggi 2020</i>                         | 14 mies.                                                             |             |                                                                 | 43 (37,1)** | 116 |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                                        |             |                                                                 | 61 (15,7)   | 389 |
| <i>Tscherter 2022</i>                     | 42 mies.<br>Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata] |             | Ból głowy/ ból łydźwi związany z punkcją łydźwiową <sup>^</sup> | 6 (13,6)    | 44  |
| <i>Pane 2023</i>                          | 4 lata                                                               |             | Ból głowy, ból, nudności <sup>^</sup>                           | 10 (20,8)   | 48  |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                                        |             | Zawroty głowy (popunkcyjne)                                     | 2 (0,5)     | 389 |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>           |                                                                      |             |                                                                 |             |     |
| <i>Kwon 2022</i>                          | Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.                | RYS         | Toksyczny wpływ na siatkówkę                                    | 0 (0,0)     | 155 |
| <b>Zaburzenia serca</b>                   |                                                                      |             |                                                                 |             |     |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                                        | NUS         | Kołatanie serca (popunkcyjne)                                   | 1 (0,3)     | 389 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>              |                                                                      |             |                                                                 |             |     |
| <i>Gunther 2024</i>                       | Czas leczenia: maks. 38 mies.                                        | NUS         | Rumień (ang. <i>flushing</i> )                                  | 1 (0,3)     | 389 |

| Badanie (publikacja)                                       | Okres obserwacji                                       | Interwencja | Punkt końcowy                                                                    | n (%)                 | N   |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|
|                                                            |                                                        |             | (popunkcyjny)                                                                    |                       |     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                          |                                                        |             |                                                                                  |                       |     |
| <i>Szabo 2020</i>                                          | Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)                    | NUS         | Wymioty                                                                          | 3 (5,6) <sup>^^</sup> | 54  |
| <i>Gunther 2024</i>                                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                          |             |                                                                                  | 1 (0,3)               | 389 |
|                                                            |                                                        |             | Nudności (popunkcyjne)                                                           | 1 (0,3)               | 389 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>   |                                                        |             |                                                                                  |                       |     |
| <i>Maggi 2020</i>                                          | 14 mies.                                               | NUS         | Ból lędźwi                                                                       | 10 (8,6)              | 116 |
| <i>Gunther 2024</i>                                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                          |             | Ból pleców                                                                       | 14 (3,6)              | 389 |
| <i>Szabo 2020</i>                                          | Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)                    |             | Ból pleców                                                                       | 3 (5,6) <sup>^^</sup> | 54  |
| <i>Scheijmans 2022</i>                                     | Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.                     |             | Uczucie mrowienia w plecach/nogach                                               | 9 (13,0)              | 69  |
| <i>Gunther 2024</i>                                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                          |             | Ból kończyn (popunkcyjny)                                                        | 2 (0,5)               | 389 |
|                                                            |                                                        |             | Ból karku (popunkcyjny)                                                          | 1 (0,3)               | 389 |
|                                                            |                                                        |             | Rwa kulszowa (popunkcyjna)                                                       | 1 (0,3)               | 389 |
|                                                            |                                                        |             | Ból kręgosłupa (popunkcyjny)                                                     | 1 (0,3)               | 389 |
|                                                            |                                                        |             | Skurcz języka (popunkcyjny)                                                      | 1 (0,3)               | 389 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                   |                                                        |             |                                                                                  |                       |     |
| <i>Pane 2023</i>                                           | 4 lata                                                 | NUS         | Zaburzenia nerek                                                                 | 0 (0,0)               | 48  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>         |                                                        |             |                                                                                  |                       |     |
| <i>Gunther 2024</i>                                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                          | NUS         | Zmęczenie (popunkcyjne)                                                          | 1 (0,3)               | 389 |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z drogą podania leku</b> |                                                        |             |                                                                                  |                       |     |
| <i>Modrzejewska 2021</i>                                   | >18 mies.                                              | NUS         | Zespół popunkcyjny                                                               | 4 (15,4)              | 26  |
| <i>Gunther 2024</i>                                        | Czas leczenia: maks. 38 mies.                          |             |                                                                                  | 85 (21,9)             | 389 |
| <i>Modrzejewska 2021</i>                                   | >18 mies.                                              |             | Nieuszczelnione miejsce wkłucia z tymczasowym wyciekem płynu mózgowo-rdzeniowego | 2 (7,7)               | 26  |
| <i>Łusakowska 2023</i>                                     | 30 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD): 23 (14) mies. |             | Tymczasowy wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego                                      | 1 (0,8)               | 120 |



| Badanie (publikacja)   | Okres obserwacji                                                     | Interwencja | Punkt końcowy                                                 | n (%)   | N   |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|---------|-----|
| <i>Łusakowska 2023</i> | 30 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD):<br>23 (14) mies.            |             | Hospitalizacja związana z bólem pleców po nakłuciu lędźwiowym | 1 (0,8) | 120 |
| <i>Tscherter 2022</i>  | 42 mies.<br>Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata] |             | Zwiększone ciśnienie otwarcia kanału lędźwiowego              | 2 (4,5) | 44  |
| <i>Gunther 2024</i>    | Czas leczenia: maks. 38 mies.                                        |             | Dyskomfort w miejscu nakłucia lędźwiowego                     | 1 (0,3) | 389 |
|                        |                                                                      |             | Ból w miejscu wstrzyknięcia                                   | 1 (0,3) | 389 |
|                        |                                                                      |             | Ból proceduralny                                              | 1 (0,3) | 389 |
|                        |                                                                      |             | Ból w miejscu nakłucia lędźwiowego                            | 1 (0,3) | 389 |

\*w publikacji kwalifikowano jako zdarzenie popunkcyjne; liczbę n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji *Szabo 2020* – podano odsetek 8%; na podstawie wyliczeń, biorąc pod uwagę N chorych włączonych do badania (54 chorych), przyjęto konserwatywnie, że zdarzenie raportowano u chorych, co daje odsetek 7,4%;

\*\*w publikacji kwalifikowano jako zdarzenie popunkcyjne, u 5 (4,3%) chorych wymagające hospitalizacji  
^częstość występowania zdarzeń podano łącznie dla bólu pleców i bólu lędźwi (przedstawiono wyłącznie w 1 miejscu w tabeli)

^^zdarzenia związane z drogą podania NUS (punkcja lędźwiowa), liczbę n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji *Szabo 2020* – podano odsetek 6%

## 12.2. Zestawienie wyników dla profilu bezpieczeństwa z badań RWE dla RYS i OA

Zgony raportowane w badaniu *Servais 2024* dla OA wystąpiły u 2 chorych w czasie obserwacji wynoszącym średnio 13,7 mies. Zgony nie były związane ze stosowaną interwencją. W badaniach dla RYS odsetek zgonów również był niski – nie raportowano zgonów bądź wystąpiły one u 1 lub 2 chorych.

Ocena zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych lub niezwiązanych z leczeniem OA była możliwa na podstawie badania *Servais 2024*. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 18,6% chorych leczonych OA. W badaniach dla RYS odsetki chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były niższe i zawierały się między 2,7% a 9,0% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem OA wystąpiły u 4,8% chorych w porównaniu do około 1% chorych leczonych RYS.

Wyższy odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaobserwowano w badaniu dla OA (32,3% chorych ze zgłoszonym AE związanym z leczeniem) w porównaniu z badaniem dla RYS (16,1% chorych ze zgłoszonym AE związanym z leczeniem).

W poniższej tabeli zaprezentowano zbiorcze wyniki dla RYS i OA dla profilu bezpieczeństwa ogółem.

**Tabela 141**  
**Ocena bezpieczeństwa praktycznego leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników badań RWE dla RYS i OA**

| Badanie (publikacja)                                      | Okres obserwacji                                                                                       | Interwencja | Punkt końcowy                   | n (%)      | N         |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|------------|-----------|
| <b>Zgony</b>                                              |                                                                                                        |             |                                 |            |           |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | Zgony                           | 0 (0,0)    | 155       |
| <i>Sitas 2024</i>                                         | Czas leczenia: ≥ 1 rok**                                                                               |             |                                 | 1 (3,2)*** | 31        |
| <i>Cornell 2024</i>                                       | Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.                                                                     |             |                                 | 2 (2,2)    | 92        |
| <i>Servais 2024</i>                                       | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]:<br>13,7 (8,9) <sup>#</sup>                 | OA          |                                 | 2 (1,2)*   | 168       |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>                      |                                                                                                        |             |                                 |            |           |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | SAE ogółem                      | 14 (9,0)   | 155       |
| <i>Hahn 2022</i>                                          | Ok. 15 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]:<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) |             |                                 | 3 (2,7)    | 111       |
| <i>Servais 2024</i>                                       | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]:<br>13,7 (8,9) <sup>#</sup>                 |             |                                 | OA         | 31 (18,6) |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> |                                                                                                        |             |                                 |            |           |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | SAE związane z leczeniem ogółem | 2 (1,3)    | 155       |
| <i>Hahn 2022</i>                                          | Ok. 15 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]:<br>SMA typu 1: 5,0 (2,7)<br>SMA typu 2: 3,4 (1,9) |             |                                 | 1 (0,9)    | 111       |
| <i>Servais 2024</i>                                       | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]:<br>13,7 (8,9) <sup>#</sup>                 |             |                                 | OA         | 8 (4,8)   |
| <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>         |                                                                                                        |             |                                 |            |           |
| <i>Kwon 2022</i>                                          | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                                               | RYS         | AE związane z leczeniem ogółem  | 25 (16,1)  | 155       |
| <i>Servais 2024</i>                                       | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]:                                            | OA          |                                 | 54 (32,3)  | 167       |

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji        | Interwencja | Punkt końcowy | n (%) | N |
|----------------------|-------------------------|-------------|---------------|-------|---|
|                      | 13,7 (8,9) <sup>#</sup> |             |               |       |   |

\*zgony nie były związane z terapią OA. Zgony wystąpiły wskutek niedrożności dróg oddechowych oraz niewydolności oddechowej związanej z wystąpieniem zachyłstowego zapalenia płuc

\*\*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020 r.)

\*\*\*42-letni mężczyzna chory na SMA typu 2 zmarł w innym szpitalu podczas leczenia zakażenia dróg oddechowych. Dokumentacja medyczna nie była dostępna. W wywiadzie anemia, z powodu której okresowo przyjmował suplementy żelaza. Nie przeprowadzono sekcji zwłok. Chory przyjmował rysdyplam przez 6 miesięcy, jego danych nie uwzględniono w analizie ze względu na krótki okres leczenia

<sup>#</sup>okres obserwacji dla chorych po zastosowaniu OA w monoterapii zawierał się między 0,03 a 37,06 mies.

### **12.2.1. Zestawienie zdarzeń niepożądanych z badań RWE dla RYS i OA – AE wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności**

W związku z niewielką liczbą dostępnych do zastawienia zdarzeń niepożądanych w badaniach RWE dla RYS i OA, w analizie uwzględniono także zdarzenia niepożądane co do których zgodnie z *ChPL* dla onasemnogenu abeparwówek oraz rysdyplamu należy zachować środki ostrożności.

Wykazano 4 obszary ryzyka przy stosowaniu RYS, w tym: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn, toksyczny wpływ na siatkówkę oraz ryzyko związane z substancjami pomocniczymi. Dla OA jest wymieniane 6 obszarów ryzyka, tj. toksyczne działanie na wątrobę, małopłytkowość, mikroangiopatia zakrzepowa, zwiększone stężenie troponiny I, ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna oraz ryzyko powstawania nowotworów.

W badaniu RWE toksyczne działanie na wątrobę zaobserwowano u 29,3% chorych leczonych OA. Przejściową trombocytopenię raportowano u 13,8% chorych stosujących OA, natomiast mikroangiopatię zakrzepową odnotowano u jednego z 167 analizowanych chorych. W badaniu *Servais 2024*, nie odniesiono się do pozostałych istotnych źródeł ryzyka w stosowaniu OA, można więc założyć, że nie zostały one zaobserwowane w praktyce klinicznej.

W badaniach RWE dla RYS nie odnotowywano występowania zdarzeń niepożądanych wskazanych w rozdziale dotyczącym specjalnych środków ostrożności dla tego leku. Dodatkowo w jednym z badań podano informację o braku zdarzeń z kategorii toksycznego wpływu na siatkówkę. W badaniach dla RYS nie odniesiono się do pozostałych obszarów ryzyka – można więc wnioskować, że pozostałe zdarzenia także nie były obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Zdarzenia niepożądane wymagające zachowania środków ostrożności wskazane w *ChPL* dla OA i RYS nie są zbieżne. Część zdarzeń związanych ze stosowaniem OA było obserwowane w praktyce klinicznej. Okresy obserwacji w badaniach znacząco się różniły, dlatego wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 142**  
**Zdarzenia niepożądane wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności**

| Badanie (publikacja)                  | Okres obserwacji                                                                       | Interwencja | Punkt końcowy                  | n (%)     | N   |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------|-----------|-----|
| <b>Toksyczne działanie na wątrobę</b> |                                                                                        |             |                                |           |     |
| <i>Servais 2024</i>                   | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]:<br>13,7 (8,9) <sup>#</sup> | OA          | Toksyczne działanie na wątrobę | 49 (29,3) | 167 |
| <b>Zaburzenia krwi</b>                |                                                                                        |             |                                |           |     |
| <i>Servais 2024</i>                   | Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]:<br>13,7 (8,9) <sup>#</sup> | OA          | Mikroangiopatia zakrzepowa     | 1 (0,6)   | 167 |
|                                       |                                                                                        |             | Prześciowa trombocytopenia     | 23 (13,8) | 167 |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>       |                                                                                        |             |                                |           |     |
| <i>Kwon 2022</i>                      | Czas leczenia, mediana (zakres):<br>4,8 (0,3; 9,2) mies.                               | RYS         | Toksyczny wpływ na siatkówkę   | 0 (0,0)   | 155 |

<sup>#</sup>okres obserwacji dla chorych po zastosowaniu OA w monoterapii zawierał się między 0,03 a 37,06 mies.

## 13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumentach *EMA 2021* i *EMA 2023*.

Mimo stosowania zatwierdzonych terapii w leczeniu SMA, istnieje ciągle duża niezaspokojona potrzeba kliniczna, ponieważ nie każdy chory reaguje na stosowane terapie, toleruje je i ma do nich dostęp [EMA 2021]. Jest ona szczególnie odczuwalna dla chorych na SMA, u których kluczową rolę odgrywa wczesne rozpoczęcie leczenia, tj. w wieku poniżej 2 miesięcy. Dla tych chorych istnieją obecnie dwie zatwierdzone terapie: Spinraza® (nusinersen) i Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek). Stosowanie tych opcji terapeutycznych stanowi wyzwanie chociażby ze względu na fakt, że muszą być podawane choremu w warunkach szpitalnych, stanowiąc tym samym utrudnienie dla chorego i brak możliwości natychmiastowego podania leku. Wśród ograniczeń związanych ze stosowaniem NUS wymienia się dooponową drogę podania. Ryzykiem związanym z OA jest wystąpienie potencjalnych opóźnień podania leku u chorych z podwyższonym mianem przeciwciał anti-AV9 lub infekcjami, a także konieczność jednoczesnego stosowania tego leku z kortykosteroidami [EMA 2023].

Skuteczność leczenia rysdyplamem w populacji chorych w wieku  $\geq 2$  mies. życia oceniano w dwóch badaniach. W badaniu *FIREFISH*, do którego włączano chorych na SMA typu 1 w wieku od 2 do 7 miesięcy, 29,7% dzieci osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy – siedzenie bez podparcia przez ponad 5 sekund. Wykazano również skuteczność leczenia w ocenie przeżycia bez trwałej wentylacji oraz dla przeżycia całkowitego chorych. Skuteczność rysdyplamu wykazano ponadto utrzymaniem umiejętności połykania oraz możliwości doustnego przyjmowania pokarmów oraz postępami chorych w zakresie funkcji motorycznych. W badaniu *SUNFISH*, do którego włączano chorych na SMA typu 2 i 3 ze zróżnicowanym czasem trwania i stopniem zaawansowania choroby, u znacznego odsetka chorych osiągnięto kamień milowy w zakresie motoryki, mierzony na podstawie oceny HINE-2 [EMA 2021].

Podsumowując, w badaniach *FIREFISH* i *SUNFISH* wykazano skuteczność leczenia rysdyplamem u chorych w wieku  $\geq 2$  mies. życia w zakresie osiągania kamieni milowych rozwoju dziecka. Warto podkreślić, że osiągnięcie tych kamieni milowych u nieleczonych niemowląt z SMA jest niemożliwe [EMA 2021].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rysdyplamem w populacji chorych przedobjawowych, tzn. dzieci w wieku od urodzenia do 6. Tygodnia życia, u których rozpoznano SMA, oceniano w badaniu *RAINBOWFISH*. Zgodnie z danymi śródkresowymi z badania, wykazano, że większość leczonych dzieci osiągnęła kamienie milowe, które nie są osiągalne dla chorych dzieci nieleczonych, na co wskazują dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby [EMA 2023].

Biorąc pod uwagę ograniczoną ilość dostępnych danych oraz fakt, że noworodki stanowią najbardziej wrażliwą podgrupę populacji pediatrycznej, za istotne uznaje się pojedyncze zdarzenia niepożądane z co najmniej uzasadnioną możliwością związku przyczynowego z RYS. Zgłoszono m.in. jedno zdarzenie niepożądane 3. Stopnia dotyczące nieprawidłowości siatkówki (torbielowaty obrzęk płamki). Obrzęk płamki rozpoczął się po leczeniu RYS, a zatem nie można definitywnie wykluczyć możliwego związku przyczynowego z leczeniem. Biorąc jednakże pod uwagę ustąpienie zdarzenia pomimo kontynuowania RYS, możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska może być niedojrzałość siatkówki. Również obserwując wskaźnik zdarzeń niepożądanych skorygowany o lata ryzyka chorego (który uwzględnia różny czas ekspozycji), liczba zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat (90% CI) jest wyższa w podgrupie  $\geq 4$  kopii *SMN2* w porównaniu z podgrupami z mniejszą liczbą kopii *SMN2*. Dostępne dane uznano za zbyt ograniczone, aby sformułować ostateczne wnioski. Zaobserwowano ponadto podwyższone poziomy enzymów wątrobowych ( $\leq 2x$  GGN bilirubiny i ALAT;  $\leq 3x$  GGN AspAT), których wzrost rozpoczął się w 2 tygodniu obserwacji u większości chorych. Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do monitorowania profilu bezpieczeństwa w trwających badaniach [EMA 2023].

Oczekuje się, że pozostałe niepewności związane z ekstrapolacją danych od chorych z objawami na chorych przedobjawowych lub skąpo objawowych, którzy nie spełnili jeszcze kryteriów diagnozy klinicznej, zostaną wyjaśnione w oparciu o dane z badania skuteczności jakie musi przedłożyć wnioskodawca po dopuszczeniu do obrotu (PAES, ang. *post authorisation efficacy study*)<sup>45</sup> [EMA 2021, EMA 2023].

---

<sup>45</sup> podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zakończy do 2030 r. długoterminowe, prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu dalszą ocenę progresji choroby u chorych z SMA (zarówno przedobjawowych, jak i objawowych) z 1 do 4 kopiami *SMN2* leczonych RYS, w porównaniu z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby u nieleczonych chorych.

---

---

Podsumowując, wykazano klinicznie istotną korzyść ze stosowania RYS w zakresie osiągnięcia kamieni milowych w ogólnym rozwoju chorych na SMA typu 1 o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz w osiąganiu postępów w zakresie funkcji motorycznych u chorych na SMA typu 2 i niechodzących chorych na SMA typu 3. Ponadto podkreślono fakt, iż ryzyko związane z leczeniem RYS jest możliwe do zminimalizowania w warunkach klinicznych. **Tym samym ustalono, że w przypadku chorych na objawowe SMA typu 1, 2 i 3, korzyść ze stosowania rysdyplamu przewyższa związane z nim ryzyko.**

W dokumentach *EMA 2021* oraz *EMA 2023* podkreślono, że niezbędne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia niemowląt z czterema kopiami genu *SMN2*, u których rozpoznano SMA poprzez badania przesiewowe noworodków. Wczesne rozpoczęcie terapii może zapobiec możliwym długoterminowym powikłaniom choroby, zmniejszyć koszty związane z leczeniem i zmniejszyć niepokój oraz stres rodziców związany z oczekiwaniem na wystąpienie objawów choroby [EMA 2021, EMA 2023]. **Biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą oraz ekstrapolując zaobserwowane korzyści z leczenia, stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za korzystny również u chorych z czterema kopiami genu *SMN2* [EMA 2021].**

W dokumencie *EMA 2023* podkreślono, że chociaż wyniki dla populacji przedobjawowych chorych <2 mies. życia są ograniczone, to potwierdzają skuteczność, a w związku z tym zasadność wczesnego rozpoczęcia leczenia. Ponadto, obecnie dostępne dane dot. bezpieczeństwa w tej populacji wskazują na dobrą tolerancję leczenia w zmniejszonej dawce. Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się także do zbierania danych RWE (badanie ML44811) u chorych na SMA w wieku poniżej 2 miesięcy leczonych rysdyplamem. Biorąc powyższe pod uwagę, uzgodniono usunięcie z punktu 4.1 ChPL ograniczenia wskazania stosowania leku od 2 miesiąca życia i przyjęto propozycję podmiotu odpowiedzialnego o zaleceniu stosowania dawki 0,15 mg/kg w populacji chorych w wieku poniżej 2 miesięcy [EMA 2023].

**Zgromadzone dane wskazują na korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Evrysdi® stosowanego we wszystkich populacjach, tj. chorych objawowych (SMA typu 1, 2, 3) oraz chorych przedobjawowych.**

---



## 14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Evrysdi® [ChPL Evrysdi®];
- FDA 2023 [FDA 2023];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO 2024];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2024].

Nie zidentyfikowano komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej opublikowanych przez URPLW MiPB.

### 14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 14.1.1. 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.

## **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 szczurach 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.

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

U chorych z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%).

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 |                         |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                   |                                                       | SMA typu 1            | SMA typu 2 i SMA typu 3 |
| 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 zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową

### 14.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Zaburzenia płodności

Leczenie rysdyplamem wiązało się z zatrzymaniem rozwoju męskich komórek rozrodczych u szczurów i małp bez marginesów bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową po podaniu dawki niepowodującej szkodliwego działania. Takie działanie prowadziło do degeneracji spermatocytów, degeneracji/martwicy nabłonka plemnikotwórczego i oligo/aspermii w najądrzu. 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>46</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.

<sup>46</sup> ang. *no observed adverse effect level* – najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych

## 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 Ames. W komórkach ssaków *in vitro* i w szpiku kostnym szczurów rysdyplam zwiększa częstość występowania komórek 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. Dane wskazują, że ten wpływ jest pośredni i wtórny do zakłócania przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek. Rysdyplam nie ma potencjału do bezpośredniego uszkodzenia DNA.

## 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 poziom 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.

## 14.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2023

W dokumencie FDA wydanym w 2023 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 483 chorych (50% chorych płci żeńskiej, 74% rasy kaukaskiej) z SMA, mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy Evrysdi® wynosiła 22,8 miesiąca (zakres 0,5; 46,9), przy czym 221 chorych

otrzymywało leczenie przez ponad 24 miesiące. W momencie podania pierwszej dawki leku 90 (19%) chorych było w wieku  $\geq 18$  lat, 119 (25%) chorych było w wieku od 12 do  $<18$  lat, 189 (39%) chorych było w wieku od 2 do  $<12$  lat, a 67 (14%) chorych było w wieku od 2 miesięcy do  $<2$  lat i 18 (4%) chorych było w wieku  $<2$  mies.

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. 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.

**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**

| Działania niepożądane         | Rysdyplam, N=120, % | Placebo, N=60, % |
|-------------------------------|---------------------|------------------|
| Gorączka**                    | 22                  | 17               |
| Biegunka                      | 17                  | 8                |
| Wysypka***                    | 17                  | 2                |
| Owrodzenia 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. 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 dolnych dróg oddechowych (w tym: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zaparcia, wymioty i kaszel.

Badanie obejmujące chorych z przedobjawowym SMA było badaniem otwartym, jednoramiennym. Do badania włączono 18 chorych w wieku od 16 do 40 dni w momencie rozpoczęcia leczenia rysdyplamem (masa ciała chorych wynosiła od 3,1 kg do 5,7 kg). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 8,7 miesiąca.

### **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). 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 ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### Laktacja

Brak danych dotyczących obecności rysdyplamu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysdyplamu 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 rysdyplamu 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 otrzymującym produkt leczniczy Evrysdi® o potencjalnym wpływie na płodność. Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia.

### Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Evrysdi® u chorych pediatrycznych (noworodków i starszych) zostały ustalone na podstawie odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w populacji chorych z SMA w wieku  $\geq 2$  miesięcy. Stosowanie produktu leczniczego Evrysdi® u chorych z SMA w wieku  $\leq 2$  miesięcy jest poparte danymi farmakokinetycznymi i bezpieczeństwa stosowania u chorych w wieku 16 dni i starszych, a także modelowaniem i symulacją farmakokinetyczną w celu określenia schematu dawkowania.

## 14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (223 zdarzenia), zaburzeń żołądka i jelit (215 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (194 zdarzenia), zaburzeń układu

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (108 zdarzeń) oraz zaburzeń układu nerwowego (100 zdarzeń).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (896 zdarzeń), zaburzenia żołądka i jelit (784 zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (531 zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (354 zdarzenia), zaburzenia układu nerwowego (302 zdarzenia).

**Tabela 143.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rysdyplamem**

| Kategoria zaburzeń                                             | Liczba przypadków |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Baza ADRReport (data zbierania danych: 04.04.2024 r.)</b>   |                   |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | <b>223</b>        |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | 100               |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 108               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | <b>215</b>        |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | 194               |
| <b>Baza WHO (data zbierania danych: 04.04.2024 r.)</b>         |                   |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | 531               |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | 302               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | 784               |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | <b>896</b>        |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | 354               |

---

## 15. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak badań zawierających porównanie bezpośrednie RYS względem NUS w populacji chorych na SMA typu 1 i typu 2 / 3 oraz RYS względem NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych;
  - dwa badania dla rysdyplamu, tj. *RAINBOWFISH* oraz *JEWELFISH* nadal są w toku, dlatego ich wyników nie można jeszcze uznać za ostateczne, należy mieć jednak na uwadze, że już dostępne wyniki wskazują na wysoką wartość kliniczną tej terapii zarówno w populacji chorych nowozdiagnozowanych, uprzednio nieleczonych, jak i tych, u których z powodu SMA zastosowano uprzednio inne leki;
  - nie wszystkie wyniki badań dla RYS zostały opublikowane w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono także dane pochodzące z posterów, dokumentu *Roche 2020* i *Roche 2020\_b*, a w charakterystyce badań uzupełniająco wykorzystano dane pochodzące ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);
  - wnioskowanie na podstawie wyników analizy MAIC dla oceny skuteczności RYS względem NUS u chorych na SMA typu 2/3 obarczone znaczną niepewnością (znaczące różnice w kryteriach kwalifikacji niemożliwe do uchwycenia w procesie dopasowywania populacji, potencjalny wpływ wielkości efektu w grupach kontrolnych na zakłócenie wyników porównań oraz istnienie czynników innych niż te, dla których niemożliwe było dokonanie dopasowania) – w ramach analiz wrażliwości porównania przeprowadzono również z zastosowaniem innych metod porównań pośrednich;
  - brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla MFM32, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *SUNFISH* (w badaniu *CHERISH* nie oceniano tego punktu końcowego);
  - badania dla RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych należy określić jako zróżnicowane: pomimo, że wszystkie są badaniami jednoramiennymi, to wyniki zostały zgromadzone dla różnych okresów obserwacji (od 12. miesięcy do prawie 3
-

lat), prezentowano je za pomocą różnych metod pomiaru (np. ocenę tych samych funkcji motorycznych przeprowadzano przy użyciu skali HINE-2, WHO oraz BSID-III w zależności od badania), w tym oceny przeprowadzano w różnych punktach czasowych (np. w badaniu dla RYS wyniki podawano odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji i zgodnie z harmonogramem ocen, a w badaniu dla OA wyniki podawano według wieku chorego). Wnioski powinny być więc interpretowane z ostrożnością, przy czym należy mieć na uwadze, że zestawienie danych było najlepszym z możliwych do wykonania porównań – zestawienie to dostarcza najbardziej kompleksowych danych, na podstawie których widoczne są efekty terapeutyczne RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych;

- populację analizowaną w ramach zidentyfikowanych badań RWE dot. bezpieczeństwa dla RYS i NUS oraz RYS i OA oraz same badania należy określić jako niehomogeniczne, uwzględniając przede wszystkim zróżnicowany okres obserwacji między badaniami, różną liczbę i wiek chorych (w niektórych badaniach uczestniczyli wyłącznie) oraz różną częstość występowania liczby kopii genu SMN2 raportowana w pozostałych badaniach. Nie zidentyfikowano badań RWE dla OA dot. skuteczności, które można było zestawić z badaniami dla RYS i NUS. Jak jednak podkreślono w analizie, zestawienie to ma charakter pogładowy.

## 16. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rysdyplamu względem nusinersenu w leczeniu chorych na SMA typu 1 w czasie 12 i 36 miesięcy oraz SMA typu 2/3 w czasie 12 miesięcy oraz przedstawiono wyniki zestawienia rysdyplamu, nusinersenu oraz onasemnogenu abeparwówek w populacji chorych z przedobjawowym SMA. Oceniono również bezpieczeństwo rysdyplamu u chorych na SMA typu 1-3 w II linii leczenia po uprzednio zastosowanej innej terapii w leczeniu SMA oraz przedstawiono zbiorczą analizę bezpieczeństwa rysdyplamu w oparciu o 4 badania kliniczne dot. badanej interwencji. W ramach niniejszej analizy oceniono również skuteczność i bezpieczeństwo RYS do 48. mies. obserwacji w populacji chorych na SMA typu 1 oraz SMA typu 2/3. Oceniono także skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne rysdyplamu oraz zestawiono wyniki dot. skuteczności pochodzące z badań RWE dla rysdyplamu i nusinersenu oraz dot. bezpieczeństwa pochodzące z badań RWE dla rysdyplamu i nusinersenu oraz rysdyplamu i onasemnogenu abeparwówek.

Przedstawiono także wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa rysdyplamu.

### 16.1. Ocena skuteczności

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

#### 16.1.1. SMA w postaci przedobjawowej

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

W 12. miesiącu leczenia RYS żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji, definiowanej jako tracheostomia lub BiPAP  $\geq 16$  h/dobę przez  $\geq 3$  tyg. lub ciągła intubacja przez min. 3 tyg. Osiągnięcie zdolności siedzenia bez podparcia w 12. miesiącu leczenia przez  $\geq 5$  sekund mierzony za pomocą skali BSID-III raportowano u 4 spośród 5 chorych. Z kolei zdolność do siedzenia bez podparcia przez  $\geq 30$  sek. raportowano u 7 spośród 8 chorych.

Większość niemowląt przez okres 12,2–22,8 miesięcy (najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu *RAINBOWFISH*) osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą HINE-2. Dane dla najpóźniejszej daty odcięcia, obejmującej największą liczbę chorych, wskazują, że w 12. miesiącu obserwacji ok. 68% i ok. 13% dzieci odpowiednio z  $\geq 3$  i z 2 kopiami genu *SMN2* nabyło umiejętność samodzielnego stania, a 61% i ok. 13% umiejętność samodzielnego chodzenia. Należy podkreślić, że w przebiegu SMA dochodzi do postępującej denerwacji mięśni szkieletowych, ogólnego osłabienia i utraty funkcji motorycznych [Riberio 2022]. Oznacza to, że osiągnięcie umiejętności stania oraz chodzenia świadczy o wysokiej skuteczności terapii RYS – bez leczenia chorzy na ogół nie są w stanie nawet samodzielnie siedzieć.

Większość niemowląt leczonych rysdyplamem przez  $\geq 12$  miesięcy osiągnęła niemal maksymalne wyniki w skali CHOP-INTEND – było to obserwowane we wszystkich subpopulacjach chorych wydzielonych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*. Jest to znamienne, biorąc pod uwagę fakt, że zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby dzieci z SMA rzadko osiągają całkowity wynik CHOP-INTEND wynoszący 40 punktów. Warto także zauważyć krótki okres potrzebny do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, takiego jak uzyskanie wysokiego wyniku w skali CHOP-INTEND – 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.

Dodatkowo, zarówno w okresie obserwacji przekraczającym 12 miesięcy, jak i do 12 miesięcy, wszystkie niemowlęta leczone RYS zachowały zdolność przełykania, w tym przełykania pokarmów stałych i posiadały zdolność karmienia wyłącznie doustnego, jak również nie raportowano u nich nieprawidłowości związanych z rozwojem mowy.

W trakcie 12. miesięcy obserwacji żaden spośród 26 chorych nie wymagał hospitalizacji związanej z leczeniem RYS.

Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności RYS w populacji chorych z SMA w postaci przedobjawowej.

## Ocena skuteczności rysdyplamu względem nusinersenu oraz rysdyplamu względem onasemnogenu abeparwówek – zestawienie danych

Wnioskodawca przeprowadził próbę wykonania porównań pośrednich, jednak biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie te badania, tj. *RAINBOWFISH*, *NURTURE*, *SPR1NT* są badaniami jednoramiennymi, nie było możliwości zbudowania sieci powiązań, a tym samym przeprowadzenia analizy NMA. Z kolei analiza MAIC nie była wykonalna ze względu na ograniczoną dostępność wyników – wyniki śródkresowe przedstawiono dla jedynie wybranych punktów końcowych. Kolejnym powodem była liczba chorych ocenianych w badaniach – wielkość próby we wszystkich badaniach uwzględnionych określić należy jako bardzo małą (od 8 do 15 w każdym z badań). Oznacza to, że każde porównanie, zarówno ilościowe, jak i jakościowe, tych metod leczenia wiąże się z dużą niepewnością [Roche 2022].

Zestawienie wyników dla RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych przeprowadzono w oparciu o badania *RAINBOWFISH*, *NURTURE* oraz *SPR1NT*. Biorąc pod uwagę znaczące różnice w okresach obserwacji tych badań (tj. od 12. Do 33,9 mies.), definicjach punktów końcowych i różnice w sposobie zbierania i prezentacji danych, wyniki zestawienia powinny być interpretowane z ostrożnością. We wszystkich punktach końcowych, w przypadku których było to możliwe, zestawienie przeprowadzono w podziale na subpopulacje chorych z 2 i 3 (lub >2 kopiami) genu SMN2.

Żaden chory z przedobjawowym SMA, niezależnie od zastosowanej terapii, nie wymagał stosowania trwałej wentylacji.

Odsetek chorych posiadających umiejętność siedzenia bez podparcia przez  $\geq 30$  sek. (ocena w skali BSID-III) był możliwy do porównania w przypadku RYS i OA. Na podstawie zgromadzonych wyników stwierdzono, że skuteczność obydwu interwencji była porównywalna – wśród chorych z 3 kopiami genu SMN2 leczonych OA oraz chorych z 2 kopiami genu SMN2 umiejętność tą zdobyli wszyscy lub prawie wszyscy chorzy (z wyjątkiem jednego niemowlęcia stosującego RYS i stosującego OA).

Dane dotyczące chorych osiągających maksymalny wynik w skali CHOP-INTEND dostępne były w przypadku RYS i OA w populacji chorych z 2 kopiami genu SMN2. Odsetek chorych, u których raportowano osiągnięcie tego punktu końcowego był zbliżony w obydwu analizowanych grupach.



Zgromadzone dane wskazują ponadto na wysoką i porównywalną skuteczność RYS, NUS i OA w zakresie zachowania zdolności przełykania oraz karmienia doustnego. Po terapii RYS oraz NUS wszyscy chorzy, natomiast po terapii OA prawie wszyscy chorzy mieli zdolność przełykania / ssania i przełykania. Po terapii RYS oraz OA u wszystkich chorych raportowano utrzymanie zdolności do karmienia doustnego.

Skuteczność RYS, NUS i OA określić należy więc jako porównywalną.

### 16.1.2. 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, 24, 36 i 48 miesięcy.

W badaniu *FIREFISH* zarówno w czasie 12, jak i 48 miesięcy zastosowanie terapii RYS było związane z uzyskiwaniem przez chorych bardzo wysokich wskaźników przeżycia i przeżycia wolnego od wentylacji. Wykazano również, że ok. 19% dzieci w czasie 12 miesięcy osiąga umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (ocena w skali BSID-III) a po 48 miesiącach liczba chorych, u których odnotowano uzyskanie tego efektu zdrowotnego była ponad trzykrotnie wyższa i wyniosła ok. 62%. Z kolei punkt końcowy zdefiniowany jako umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 5 sekund osiągnęło ok. 33% chorych w czasie 12 miesięcy i ok. 64% w czasie 48 miesięcy. W przypadku chorych nieleczonych nie byłoby to możliwe.

Szerokiej oceny osiągania kamieni milowych rozwoju motorycznego dokonano za pomocą skali HINE-2, na podstawie której wykazano wysoką skuteczność rysdyplamu. Świadczy o tym wynik w skali HINE-2 ogółem, który osiągnęło więcej chorych w czasie 24 miesięcy niż w czasie 12 miesięcy, a także fakt, że większość niemowląt utrzymała lub wykazała poprawę w zakresie osiągania kamieni milowych ocenianych skalą HINE-2 do 36. i 48. Miesiąca terapii RYS.

W trakcie 48-miesięcznego okresu obserwacji zdolność do utrzymania głowy pionowo przez cały czas uzyskano u ok. 67,2% chorych. Odsetek dzieci siedzących stabilnie w czasie 12 miesięcy wynosił ok. 21% a po 48 miesiącach 12,2%, przy czym należy zauważyć, że odsetek

---

dzieci obracających się w siadzie wzrósł z 6,9% do 44,8% w podanych okresach obserwacji – niższy wynik oznacza zatem osiągnięcie przez chorego trudniejszego kroku milowego.

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. W badaniu wykazano, że po 48 miesiącach leczenia RYS kamień milowy w postaci stania bez podparcia odnotowano u 6,9% dzieci. Po 48 miesiącach zaobserwowano znaczny wzrost odsetka dzieci, u których odnotowano osiągnięcie umiejętności bujania się / podbijania na nogach, stanowiący kamień milowy z obszaru chodzenia, w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w czasie 12 miesięcy (wzrost z 1,7% do 6,1%).

W czasie 12 miesięcy uzyskano również bardzo wysokie efekty zdrowotne w ocenie w skali CHOP-INTEND. 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. Miesiący oraz u ok. 85% chorych w czasie 48 miesięcy. Co więcej, uzyskanie jeszcze większego wyniku, tj.  $\geq 50$  pkt, raportowano u 15,5% chorych w 12. miesiącu obserwacji oraz u 66% chorych w 48. miesiącu obserwacji. Świadczy to zarówno o długookresowej skuteczności RYS, jak i o systematycznej poprawie wyniku w skali CHOP-INTEND wraz z czasem leczenia RYS.

O wysokiej skuteczności RYS świadczy także wysoki odsetek chorych, którzy zachowali zdolność przetykania oraz możliwość karmienia doustnego. W czasie 12 i 48 miesięcy umiejętności te obserwowano odpowiednio u 94,4% i 95,9% oraz 84,5% i 91,8% chorych. 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. 84% w czasie 48 miesięcy.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono również ocenę częstości hospitalizacji. Wykazano, że w czasie 12 miesięcy 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 szpitalu 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, po 36

---

miesiącach 0,70 oraz 0,63 po 48 miesiącach. Należy więc podkreślić, że wraz z wydłużaniem się czasu leczenia częstość hospitalizacji skorygowana o ekspozycję malała, co świadczy o długookresowej skuteczności RYS, a pośrednio także o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

### Ocena skuteczności rysdyplamu względem komparatorów – porównanie pośrednie

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu została przeprowadzona na podstawie badań *FIREFISH* i badania *ENDEAR / SHINE- ENDEAR*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki porównania przedstawiono w podziale na 2 okresy obserwacji:

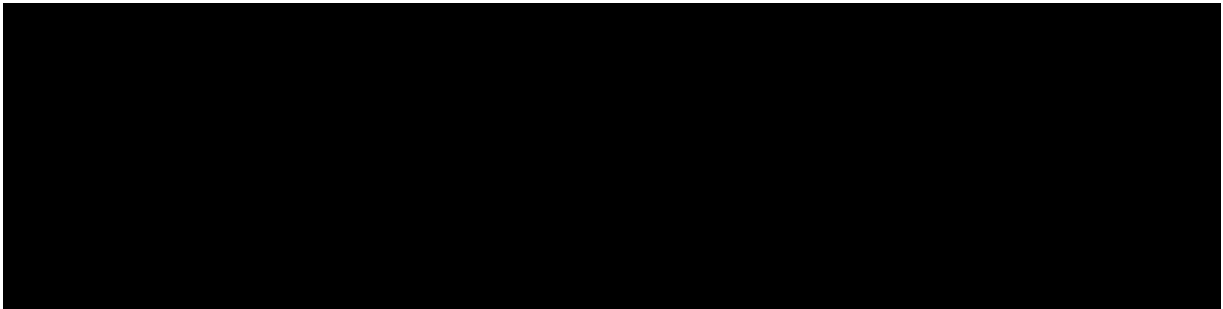
[REDACTED]

- okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy dla wszystkich możliwych do porównania punktów końcowych.

[REDACTED]

\_\_\_\_\_

[REDACTED]



### 16.1.3. SMA typu 2/3

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

Skuteczność rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3 została oceniona na podstawie badania *SUNFISH* w okresie 12, 24, 36 i 48 miesięcy. Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 stosowania RYS lub BSC (PLC). Po 12-tygodniu badania wszyscy chorzy otrzymywali RYS.

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. Obserwowano wzrost całkowitego wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w czasie do 24. miesiąca obserwacji w grupie chorych leczonych RYS, natomiast odsetek chorych, u których wynik całkowity w skali MFM32 utrzymywał się na stałym poziomie lub uległ poprawie (zmiana o co najmniej 0 punktów) uległ redukcji w czasie 48 miesięcy trwania badania.

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 48. Miesiący był zbliżony.

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. Co więcej, u chorych poddanych terapii RYS istotnie statystycznie częściej dochodziło do poprawy wyniku w skali RULM o co najmniej 2 punkty w porównaniu z grupą kontrolną w czasie 12 miesięcy. W czasie 24 miesięcy odsetek chorych poddanych terapii RYS, uzyskujących poprawę o co najmniej 2 punkty w skali RULM wzrósł do 52,4%. W grupie chorych PLC->RYS odsetek ten wyniósł 34,0% po 12 miesiącach leczenia RYS. Dane dla zmiany średniego wyniku w skali RULM w 48-miesięcznym okresie obserwacji u chorych z grupy RYS oraz dla 24 miesięcy dla chorych z grupy PLC->RYS wskazują, że u chorych z grupy RYS średni wynik stopniowo wzrastał do 24. miesiąca,

a następnie utrzymywał się na podobnym poziomie (niewielkie obniżenie wyniku odnotowano jedynie w czasie pomiaru w 30. tygodniu, w którym pomiarów dokonano u znacznie mniejszej liczby chorych w porównaniu do wcześniejszych i późniejszych wizyt pomiarowych). W grupie chorych, którzy przyjmowali PLC, wynik w skali RULM nie zmienił się po 12 miesiącach, natomiast po rozpoczęciu leczenia RYS, wynik stopniowo wzrastał.


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. Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali HFMSE o co najmniej 2 punkty względem wartości początkowych po 24 miesiącach terapii RYS wzrósł w stosunku do wyników po 12 miesiącach leczenia i wynosił 45,3%. U chorych w grupie PLC->RYS odsetek ten wyniósł 24,5%. Do 48. Miesiąca obserwacji u chorych z grupy RYS wynik w skali HFMSE stopniowo wzrastał do 24. Miesiąca, po czym zmniejszył się (niemniej jednak przez cały okres obserwacji utrzymywał się na poziomie powyżej wartości początkowych). W przypadku grupy PLC->RYS w czasie 12 miesięcy otrzymywania PLC, jak również w kolejnych 12 miesiącach leczenia RYS, wynik w skali HFMSE w tej grupie chorych zasadniczo nie uległ znaczącym zmianom.

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, a w skali SMAIS dot. kończyny górnej także do 48. miesiąca obserwacji. W grupie RYS->RYS w 24. Miesiącu obserwacji w ocenie opiekunów nastąpiła znacząca poprawa wyniku w skali SMAIS, w samodzielnej ocenie chorych w skali SMAIS wynik utrzymywał się na stabilnym poziomie, natomiast zmiana wyniku w skali SMAIS do 48. miesiąca obserwacji wskazuje na stabilizację uzyskanej samodzielności. W grupie PLC->RYS średnie wyniki w skali SMAIS nie zmieniły się zasadniczo przez 24 miesiące obserwacji.

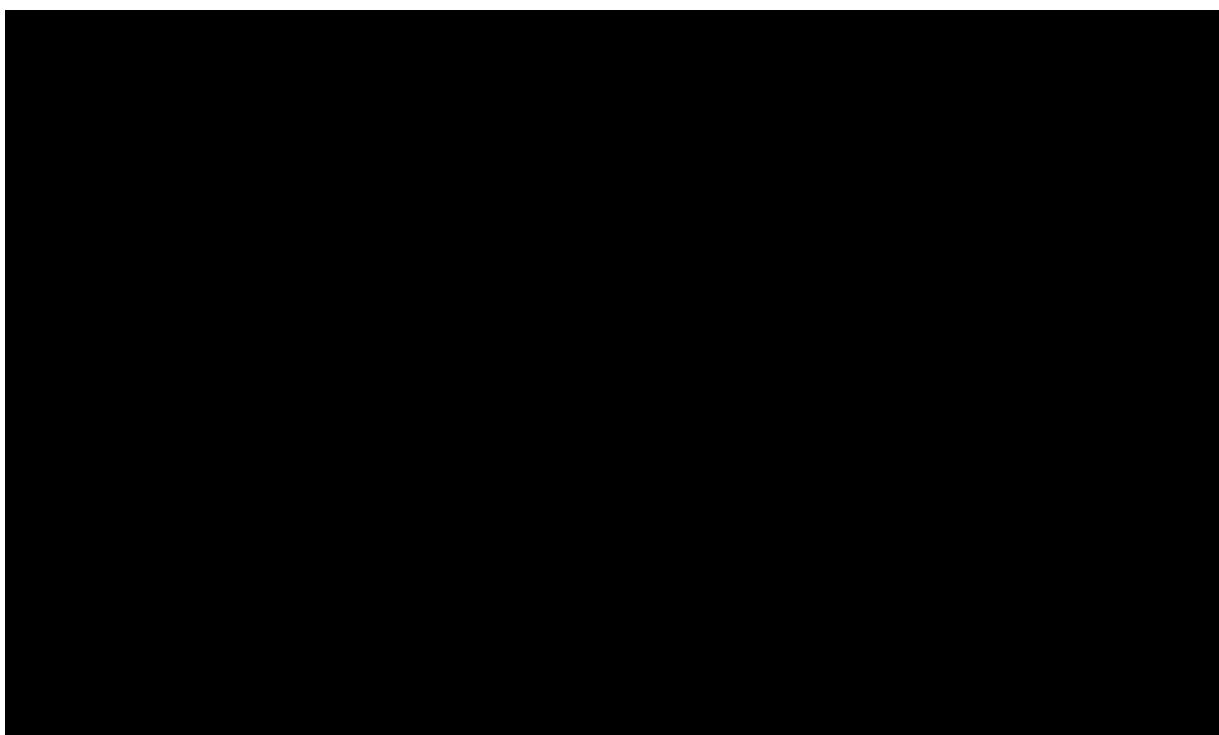
Dodatkowo, poprawę ogólnego stanu zdrowia zależnego od choroby (skala CGI-C) raportowano u prawie połowy chorych leczonych RYS i u 40% leczonych PLC w 12. miesiącu obserwacji – różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Na wyniki skuteczności RYS w grupie PLC->RYS może mieć wpływ czas jaki upłynął od momentu wystąpienia objawów aktywnej choroby do rozpoczęcia aktywnego leczenia. Leczenie RYS w grupie chorych PLC->RYS zostało rozpoczęte o 12 miesięcy później niż w grupie RYS, gdzie, jak podkreślają autorzy badania, rozpoczęcie leczenia w starszym wieku, zmniejsza szansę na skuteczność leczenia. Ma to związek z zanikaniem neuronów ruchowych wraz z trwaniem aktywnej choroby [Oskoui 2023].

### Ocena skuteczności rysdyplamu względem nusinersenu – porównanie pośrednie

Ocena skuteczności rysdyplamu względem nusinersenu została przeprowadzona na podstawie badania *SUNFISH* i badania *CHERISH*. 



### **16.1.4. Badania RWE dla RYS**

Ocenę skuteczności RYS przeprowadzono również na podstawie 2 badań RWE – badanie *Sitas 2024* i *Kessler 2024*.

Badanie *Sitas 2024* obejmowało populację wcześniej nieleczonych chorych na SMA typu 2 i 3. W badaniu oceniano RYS w dawce 5 mg dziennie stosowany przez co najmniej rok. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono niewielką średnią zmianę wyniku w skali RULM względem wartości początkowych, która wyniosła 0,33 pkt w czasie 30 mies. leczenia (SMA typu 2) oraz 1,625 pkt w czasie 16 mies. (SMA typu 3).

Ocena wg kwestionariusza 6MWT wykazała redukcję średniego wyniku o 9,25 m względem wartości początkowych u chorych na SMA typu 3 (w czasie 16 mies.). Średnia zmiana wyniku dla 16 tyg. okresu obserwacji w skali RHS względem wartości początkowej wynosiła 2,67 pkt. (SMA typu 3). Istotną klinicznie poprawę w skali RHS (zmiana o 3 pkt) uzyskano u dwóch chorych (28,6%) z 7 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych (chorzy na SMA typu 3). Poprawę w co najmniej jednym badanym obszarze w skali JFLS (ocena cech zespołu opuszkowego) stwierdzono u 60% chorych na SMA typu 2 w czasie co najmniej 1 roku leczenia RYS, a żaden chory nie zgłosił pogorszenia funkcji opuszkowych.

Jakość życia oceniana w badaniu *Sitas 2024* na podstawie kwestionariusza INQoL. U znacznego odsetka chorych na SMA typu 2 lub 3 stwierdzono poprawę w ocenie redukcji osłabienia mięśni (70,0%), redukcji zmęczenia (73,3%), pozytywny wpływ na codzienne aktywności (36,7%) oraz na samopoczucie (33,3%).

W badaniu *Sitas 2024* analizowano także efekty leczenia zgłaszane przez chorych na SMA typu 2 i 3, które nie były poddane ocenie za pomocą używanych w analizie skali. Do najczęściej zgłaszanych korzystnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania RYS zaliczono



zwiększoną wytrzymałość (58,1%) oraz zwiększoną stabilność i kontrolę głowy i tułowia (58,1%).

Badanie *Kessler 2024* miało na celu wyłącznie ocenę parametru CMAP w odniesieniu do miar skuteczności klinicznej. Na podstawie tego badania wykazano, że początkowe wartości HFMSE i RULM były dodatnio skorelowane z amplitudami CMAP we wszystkich czterech badanych nerwach obwodowych po obu stronach, podczas gdy nie wykazano korelacji między amplitudami CMAP a wynikiem w skali CHOP-INTEND. Uznano, że co do zasady amplitudy CMAP nerwu pośrodkowego wzrastają wraz z leczeniem RYS u dorosłych chorych z SMA. Z tego powodu powinno stosować się je jako potencjalnie łatwe do użycia elektrofizjologiczne markery, przydatne w ocenie i monitorowaniu uzyskiwania klinicznej odpowiedzi na leczenie.

### **16.1.5. Zestawienie badań RWE dla RYS vs NUS**

Do zestawienia skuteczności z badań RWE, włączono 1 badanie dla RYS *Sitas 2024* oraz 8 badań dla NUS: *Bjelica 2023*, *Brakemeier 2021*, *De Wel 2021*, *Gunther 2024*, *Łusakowska 2023*, *Maggi 2020*, *Pechman 2023a*, *Walter 2019*.

Zestawienie z uwagi na różnice w długościach okresów obserwacji (od 6 tyg. do 36 mies.) oraz charakterystykę chorych (zróznicowanie typów SMA oraz liczbę kopii genu SMN2) miało charakter pogładowy, a wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.

Wyniki na podstawie skali RULM wskazują na wyższą skuteczność NUS w porównaniu do RYS w grupie chorych na SMA typu 2 oraz na przewagę RYS względem NUS w ocenie chorych na SMA typu 3. W populacji chorych na SMA typu 3 wyniki pomiarów 6MWT / 6MWD wskazują na poprawę u chorych leczonych NUS, która nie została zaobserwowana u chorych leczonych RYS, natomiast w ocenie RHS/HFMSE to RYS był technologią o wyższej lub porównywalnej skuteczności.

Biorąc pod uwagę rozbieżności interpretacji w zależności od ocenianego punktu końcowego, nie jest możliwe wskazanie przewagi jednej z interwencji nad drugą, można jedynie z ostrożnością wskazać na porównywalność obu technologii w zakresie skuteczności leczenia.

---

## 16.2. Ocena bezpieczeństwa

### 16.2.1. 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 8,7 i 12. Miesiący, tj. we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, nie raportowano żadnego przypadku zgonu, zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanych subpopulacjach wyróżnionych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*.

Dane zgromadzone dla najliczniejszej grupy chorych, obejmującej 26 chorych i dla 12. Miesiąca obserwacji wskazują, że zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,3% chorych. Wyniki w podziale na chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*, które były dostępne dla mniejszej liczby chorych wskazują, że zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w populacji chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*. W przypadku 2 chorych raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmiany dawkowania lub przerwania stosowania RYS. Nie odnotowano natomiast zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń w czasie 12 miesięcy obserwacji zaliczono: ząbkowanie (ok. 38% chorych ogółem), COVID-19 (ok. 34% chorych) oraz gorączkę i zapalenie żołądka i jelit (po ok. 27% chorych).

W żadnym z analizowanych okresów obserwacji w badaniu *RAINBOWFISH* nie odnotowano pojawienia się zmian okulistycznych, zmian skórnych związanych z RYS, a także nieprawidłowości w parametrach hematologicznych. Nie odnotowano także wystąpienia zapalenia płuc wśród wszystkich leczonych noworodków ani zdarzeń niepożądanych w 4. Lub 5. Stopnia nasilenia.

W 12. Miesiącu obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 26,9% chorych. Względem takiego samego okresu obserwacji, natomiast mniejszej grupy chorych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem utrzymywała się na zbliżonym poziomie i była porównywalna u chorych z 2 kopiami oraz chorych z >2 kopiami genu *SMN2*. 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. 15% chorych, zgłoszono obecność ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie wystąpiło żadne ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, zarówno w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach chorych z 2 i >2 kopiami genu *SMN2*.

### **Ocena bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu oraz rysdyplamu względem onasemnogenu abeparwoweek – zestawienie danych**

Wyniki zestawienia badań dla RYS, NUS i OA dotyczących analizy bezpieczeństwa w populacji chorych przedobjawowych przeprowadzono na podstawie badań *RAINBOWFISH*, *NURTURE* oraz *SPR1NT*. Podkreślić należy zróżnicowanie badań pod względem ich metodologii, okresu obserwacji czy sposobie prezentacji danych, co może mieć wpływ na oceniane punkty końcowe. Wyniki przedstawiono w populacji chorych ogółem, oraz w przypadku dostępności danych, również w podziale na subpopulacje chorych z 2 i 3 (lub >2 kopiami) genu *SMN2*.

Zestawienie danych dla RYS, NUS oraz OA wskazuje, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych leczonych NUS lub OA i u 92,3% chorych leczonych RYS. Częstość ich występowania należy więc określić jako porównywalną. Warto podkreślić, że w przypadku NUS 32% zdarzeń niepożądanych została oceniona jako związana lub prawdopodobnie związana z procedurą nakłucia lędźwiowego.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w populacji ogółem zaliczono:

- ząbkowanie oraz COVID-19 u chorych stosujących RYS;
- gorączka oraz zapalenie górnych dróg oddechowych u chorych z 2 kopiami genu *SMN2* stosujących OA;
- gorączka, zapalenie górnych dróg oddechowych oraz ząbkowanie u chorych z 3 kopiami genu *SMN2* stosujących OA;

- gorączka, zapalenie górnych dróg oddechowych, kaszel, zapalenie nosogardzieli, wymioty, upadek, katar, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie ucha środkowego u chorych stosujących NUS.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u mniejszego odsetka chorych ogółem leczonych RYS niż NUS. Dane przedstawione dla chorych z 2 kopiami genu SMN2 wskazują na porównywalne bezpieczeństwo NYS i OA z nieznaczną przewagą NUS oraz brak ciężkich zdarzeń w grupie RYS. Biorąc pod uwagę różnice w okresach obserwacji wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością.

W badaniach dotyczących chorych z przedobjawowym SMA nie raportowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niezależnie od przyjmowanej interwencji i od liczby kopii genu SMN2.

Przedstawione dane wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa RYS, NUS i OA.

### **16.2.2. 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 48-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano łącznie 6 zgonów, przy czym należy podkreślić, że w okresie między 12. a 48. miesiącem leczenia nie odnotowano żadnego dodatkowego zgonu. Większość z tych zgonów wystąpiła w wyniku zdarzeń niepożądanych, które uznano jako niezwiązane z leczeniem, w następstwie przebiegu SMA.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 98% chorych w czasie 12 miesięcy i u wszystkich chorych w dłuższym okresie obserwacji (24., 36., 48. Miesiący). U żadnego chorego nie stanowiły one przyczyny zakończenia leczenia, a u pojedynczych chorych doprowadziły do zmiany dawkowania/ przerwania stosowania leku.

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 36. i 48. Miesiącu obserwacji zaliczono gorączkę, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie płuc. 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.

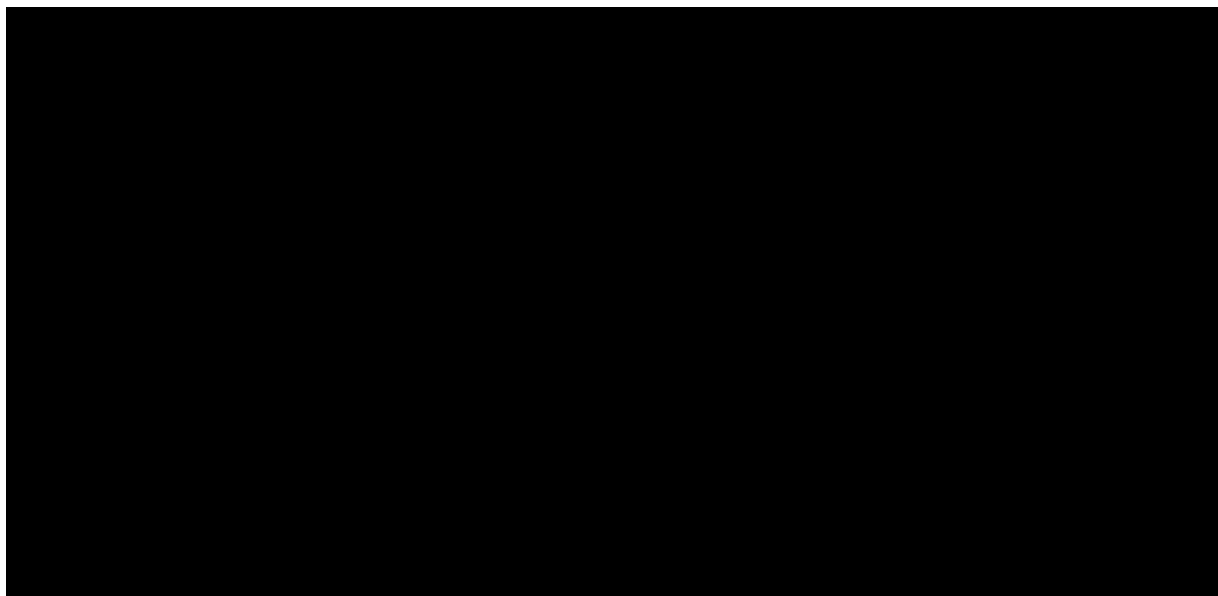
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 17% chorych w czasie 12 miesięcy i 48 miesięcy, a więc częstość ich występowania utrzymywała się na tym samym poziomie. U żadnego chorego zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia, zmiany dawkowania, jak również do przerywania leczenia. Do 48. Miesiąca obserwacji 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 77,6% chorych w czasie 48 miesięcy. U żadnego chorego w czasie 48 miesięcy wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie doprowadziło do zakończenia leczenia a tylko u 5,2% chorych było związane ze zmianą dawkowania lub przerywaniem stosowania leku. U żadnego chorego do 24. Miesiąca obserwacji nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast do 48. Miesiąca obserwacji odsetek chorych z tymi zdarzeniami wynosił 3,4%.

W trakcie trwania badania *FIREFISH* najczęstszym raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc (raportowane u 25,9% chorych w czasie 12 miesięcy i u 43,1% chorych w czasie 48 miesięcy). Ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły odzwierciedlenie choroby podstawowej. Należy podkreślić, że odnotowano redukcję częstości występowania SAE ogółem skorygowanych o ekspozycję wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, co świadczy o korzystnym długookresowym profilu bezpieczeństwa RYS. W 48. Miesiącu raportowano wzrost częstości występowania zapalenia płuc, co prawdopodobnie było skorelowane z nawrotem zakażeń dróg oddechowych obserwowanym po złagodzeniu środków ograniczających rozprzestrzenianie się COVID-19.

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

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem nusinersenu została przeprowadzona na podstawie badań *FIREFISH* i badania *ENDEAR* (wraz z jego przedłużeniem – badanie *SHINE*). [REDACTED]



Długookresowe wyniki porównań przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy i obejmowały one występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki porównania pośredniego (analiza MAIC oraz zestawienie danych niedopasowanych) przeprowadzonego dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść RYS względem NUS.



### **16.2.3. 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 i 24 miesięcy nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu. W 12. Mies. obserwacji w żadnej z grup nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości

---

<sup>48</sup> zastosowane podejście umożliwiło eliminację ograniczenia wynikającego z dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie RYS. W celu zachowania konsekwencji prezentacji danych i możliwości ich porównania, wyniki analiz dla 12 m-cy zaprezentowano w załącznikach

występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń u chorych poddanych terapii RYS względem grupy kontrolnej, z wyjątkiem zakażeń dróg moczowych, owrzodzeń i aft jamy ustnej, wysypki i bólu stawów, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie RYS niż PLC. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zapalenie górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli, występujące z podobną częstością w grupie RYS i PLC. Wykazano również, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w czasie kolejnych 12 miesięcy leczenia RYS była niższa w porównaniu z pierwszymi 12 miesiącami leczenia.

Dane dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. wynoszącego 48 miesięcy przedstawiono w postaci wskaźnika pacjentolat (PY). Były one zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa ocenionym dla 12 i 12-24 miesięcy – jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wskazano ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli.

Nie wykazano 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.

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 przypadku danych zgromadzonych do 48 miesiąca obserwacji zapalenie płuc wskazano jako najczęściej występujące ciężkie zdarzenie niepożądane (4,7 na 100PY).

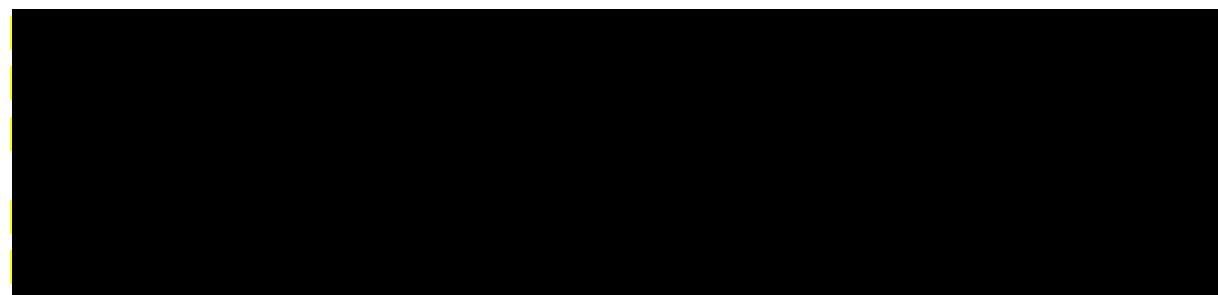
W czasie 12 miesięcy oraz 12-24 miesięcy w żadnej z grup nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.



Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia częstość występowania zdarzeń niepożądanych określić należy jako coraz niższą. Dodatkowo, dłuższy czas ekspozycji na lek nie wpłynął na powstanie nowych ryzyk związanych z bezpieczeństwem – rysdyplam jest zatem lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.

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

Bezpieczeństwo rysdyplamu w populacji chorych na SMA typu 2/3 względem nusinersenu zostało ocenione na podstawie badania *SUNFISH* oraz badania *CHERISH* względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.



### **16.2.4. 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 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.), 17,0 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 29.01.2021 r.) oraz 26,8 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 31.01.2022 r.).

W czasie terapii RYS nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu we wszystkich analizowanych punktach czasowych. W przypadku czasu leczenia RYS wynoszącego 3,02 mies. (mediana) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 72% chorych. W żadnym przypadku zdarzenia te nie stanowiły powodu zakończenia leczenia. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany było zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy, które odnotowano odpowiednio u ok. 13% i ok. 12% chorych ogółem. W czasie 26,8 mies. terapii RYS (mediana) wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 96% chorych,



a u 1 chorego odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do zakończenia leczenia. Podobnie jak w przypadku obydwu krótszych okresów obserwacji, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka (ok. 24% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 21% chorych).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u ok. 13% i 22% chorych ogółem, odpowiednio w najkrótszym i najdłuższym 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 20,2% chorych ogółem odpowiednio w przypadku mediany leczenia RYS wynoszącej 3,02 mies. oraz 24 mies. Najczęściej stwierdzano je w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii nusinersenem (krótszy okres leczenia) i OA (dłuższy okres leczenia). Pozostałe poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano z bardzo niską częstością.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odzwierciedlały chorobę podstawową. Liczba SAE sukcesywnie malała w drugim roku leczenia (*Chiriboga 2023\_poster*).

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano tylko u jednego chorego (uprzednio poddanego terapii olesoksymem).

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

### **16.2.5. Zbiorcza analiza bezpieczeństwa RYS na podstawie badań klinicznych**

Zbiorcza analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie badań: *FIREFISH*, *SUNFISH*, *JEWELFISH* (chorzy objawowi) oraz *RAINBOWFISH* (chorzy przedobjawowi) miała na celu określenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa RYS u chorych na SMA.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zostały odnotowane w populacji chorych na SMA typu 2/3, częstość ich występowania skorygowana o ekspozycję wynosiła 3,17 na 100 PY.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie chorych z SMA typu 1 (65,67 na 100 PY) w porównaniu z grupą chorych z SMA typu 2/3 (17,73 na 100 PY). Nie obserwowano ich w populacji chorych przedobjawowych. Analiza częstości występowania SAE w czasie wskazuje na systematyczne zmniejszanie się tych zdarzeń wraz z czasem leczenia w przypadku chorych na SMA typu 1 oraz na utrzymywanie się na zbliżonym poziomie w przypadku chorych na SMA typu 2/3.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skorygowaną o ekspozycję określić należy jako niską i podobną we wszystkich typach SMA – w przypadku SMA typu 1 wynosiła 17,21 na 100 PY, a w SMA typu 2/3 16,71 na 100 PY, a w kohorcie chorych przedobjawowych 13,78 na 100 PY.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano ze zbliżoną częstością w grupie chorych z objawowym SMA, tj. 393,59 na 100 PY u chorych na SMA typu 1 i 383,56 na 100 PY u chorych z SMA typu 2/3. W przypadku chorych z przedobjawowym SMA było to 558,21 na 100 PY. Należy jednak zauważyć, że analiza danych dla SMA typu 1 i typu 2/3 wskazuje na zmniejszanie się występowania AE wraz z czasem leczenia RYS – najwyższy odsetek zdarzeń niepożądanych występował w okresie 0 – ≤6 miesięcy leczenia w obydwu analizowanych grupach.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych objawowych zaliczono ból głowy (32,2 na 100 PY), gorączkę (25,5 na 100 PY) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (23,8 na 100 PY). Wśród chorych przedobjawowych najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi wymioty (48,24 na 100 PY), ząbkowanie i gorączka (po 41,35 na 100 PY), niedrożność nosa (34,46 na 100 PY) oraz biegunka (27,57 na 100 PY).

Różnice w profilu bezpieczeństwa RYS obserwowane między chorymi na SMA typu 1 i SMA typu 2/3 prawdopodobnie wynikają ze specyfiki choroby i różnych grup wiekowych chorych.

### **16.2.6. Badania RWE dla RYS**

Ocenę bezpieczeństwa praktycznego rysdyplamu przeprowadzono w oparciu o 4 badania RWE: *Hahn 2022*, *Kwon 2022*, *Sitas 2024* oraz *Cornell 2024*. Większość zdarzeń oceniono na podstawie badania *Kwon 2022*. W badaniach *Hahn 2022* oraz *Cornell 2024* profil bezpieczeństwa przedstawiano zazwyczaj jako częstość występowania poszczególnych zdarzeń (n) w przeliczeniu procentowanym na całkowitą liczbę wszystkich zdarzeń, a nie jako

częstość występowania chorego z danym zdarzeniem. Czas trwania leczenia chorych w badaniach był zróżnicowany i wynosił od 3,4 mies. (badanie *Hahn 2022*) do powyżej 1 roku (badanie *Sitas 2024*).

Należy podkreślić, że w badaniach RWE dla RYS, tj. *Hahn 2022*, *Kwon 2022* oraz *Cornell 2024*, znaczna część chorych stosowała uprzednio inną terapię, z czego wysoki odsetek chorych w tych badaniach otrzymał uprzednio nusinersen. Do zmiany terapii na rysdyplam dochodziło w wyniku braku odpowiedzi lub braku tolerancji, utraty odpowiedzi na leczenie lub nadwrażliwości na OA lub nusinersen, braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia OA lub nusinersenem, braku możliwości kontynuacji leczenia ze względu na stan zdrowia (np. skolioza o ciężkim nasileniu), ryzyka braku/utraty skuteczności obecnej terapii określone przez lekarza prowadzącego lub pandemię COVID-19 oraz na skutek problemów z podaniem leku.

Raportowano 1 zgon w badaniu *Sitas 2024*, 2 zgony w badaniu *Cornell 2024*, natomiast w badaniu *Kwon 2022* nie raportowano żadnego zgonu.

Częstość zdarzeń niepożądanych w badaniach RWE dla RYS wyniosła ok. 25-47%, przy czym w badaniu w *Sitas 2024*, gdzie odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi był najniższy, dane przedstawiono dla najdłuższego okresu leczenia, przekraczającego 1 rok. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (<10%) w badaniu *Kwon 2022* zaliczono biegunkę, ból brzucha, zaparcia, nudności i wymioty, a w badaniu *Sitas 2024* zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, tj. ból głowy. Ponadto, w badaniu *Kwon 2022* nie raportowano zdarzeń toksycznego wpływu na siatkówkę, toksyczności hematologicznej oraz skórnej (w badaniu *Sitas 2024* nie umieszczono takiej informacji, co implikuje fakt, że wymienione zdarzenia niepożądane nie pojawiły się także w dłuższym okresie obserwacji). W badaniu *Cornell 2024* zdarzenia niepożądane zagrażające życiu o ciężkim nasileniu zgłoszono u 4,3% chorych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem raportowano u 16,1% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane – u ok. 3% / 9%. Poszczególne zdarzenia z ww. kategorii występowały z częstością poniżej 3%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 2 (1,3%) chorych w badaniu *Kwon 2022*. Zdarzeniami tymi były zespół uogólnionej reakcji zapalnej oraz zakrzepica żył głębokich u jednego chorego oraz ciężkie zaparcia u drugiego chorego. Żadne z tych zdarzeń nie prowadziło do zakończenia leczenia. W badaniu *Hahn 2022* raportowano 1 ciężkie zdarzenie związane z leczeniem (zapalenie płuc).

Profil bezpieczeństwa w badaniach RWE jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach klinicznych dla RYS. Dane dla RYS pochodzące z badań RWE są aktualnie dostępne dla krótszego okresu obserwacji niż dane przedstawione w badaniach eksperymentalnych.

### 16.2.7. Zestawienie badań RWE dla RYS vs NUS

Zestawienie danych dot. bezpieczeństwa praktycznego RYS oraz NUS przeprowadzono w oparciu o 4 badania RWE dla RYS (*Hahn 2022, Kwon 2022, Sitas 2024 oraz Cornell 2024*) oraz 14 badań RWE dla NUS (*De Wel 2021, Ergenekon 2022, Gunther 2024, Kotulska 2022, Łusakowska 2023, Maggi 2020, Modrzejewska 2021, Pane 2023, Pechman 2023, Pechman 2023a, Scheijmans 2022, Szabo 2020, Tschertter 2022, Vázquez-Costa 2022*). Należy podkreślić, że populacje analizowane w ramach ww. badań są wysoce niehomogeniczne: we włączonych badaniach uczestniczyli chorzy na różne typy SMA, a odsetek chorych na poszczególne typy SMA w badaniach był zróżnicowany (jeśli dane były dostępne). Ponadto, w niektórych badaniach dla NUS włączani byli chorzy na SMA typu 4, natomiast w badaniach dla RYS nie byli oni włączani. Liczba kopii genu SMN2 obserwowana w badaniach także była niejednorodna, a wielkość populacji wynosiła od 16 do 389. Dodatkowo okres obserwacji w badaniach RWE wynosił od 5 miesięcy do 4 lat. Zestawienie danych ma więc charakter poglądowy i należy je interpretować z ostrożnością. Nie analizowano tych punktów końcowych dla NUS, których nie było możliwości zestawienia z wynikami dla RYS.

W badaniu RWE dla RYS odnotowano od 1 do 2 zgonów lub nie raportowano zgonów u chorych, w badaniach dla NUS dane były zróżnicowane i wskazywały na brak przypadków zgonów lub na odsetek chorych wynoszący maksymalnie 11,5%.

W badaniach dla RYS ciężkie zdarzenia raportowano u 2,7-9% chorych, a ciężkie zdarzenia związane z leczeniem u 0,9-1,3% chorych, natomiast w przypadku NUS nie zgłoszono tej kategorii zdarzeń.

Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach dla RYS raportowano u około 26-47% chorych, natomiast w badaniach dla NUS częstości występowania zdarzeń niepożądanych były wysoko zróżnicowane między badaniami (od około 17% do 77% chorych).

Zdarzeniami niepożądanymi, które występowały zarówno w badaniach dla RYS, jak i NUS były m.in. zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, wymioty, biegunka

i gorączka. Raportowano je częściej w badaniach RWE dla NUS z wyjątkiem zakażenia górnych dróg oddechowych oraz biegunki, które częściej były raportowane w grupie RYS.

W ramach zestawienia przeanalizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane, co do których zgodnie z *ChPL dla nusinersenu* oraz rysdyplamu należy zachować środki ostrożności. W przypadku RYS wskazano 4 obszary ryzyka: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn, toksyczny wpływ na siatkówkę oraz ryzyko związane z substancjami pomocniczymi. W badaniach RWE dla RYS opisano jedynie toksyczny wpływ na siatkówkę, który nie wystąpił u żadnego chorego. Nie odniesiono się do pozostałych obszarów ryzyka – można więc wnioskować, że pozostałe zdarzenia także nie były obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej. W przypadku NUS zdarzeniami wymienionymi w *ChPL* były zabieg nakłucia lędźwiowego (ból głowy, ból pleców, wymioty), małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi, nefrotoksyczność oraz wodogłowie. Zespół popunkcyjny w badaniu dla NUS raportowano u 15,4% chorych w czasie 18 miesięcy leczenia (badanie *Modrzejewska 2021* z udziałem polskiej kohorty chorych) oraz u 21,9% w badaniu *Gunther 2024*. Popunkcyjny ból głowy raportowano nawet u 37% chorych otrzymujących NUS. W badaniach RWE obserwowano także przypadki zaburzeń krzepnięcia, bólu głowy i lędźwi, nudności związane z nakłuciem lędźwiowym czy zaburzenia nerek. Rysdyplam podawany jest doustnie, co jest zdecydowanie mniej inwazyjną metodą dla chorego, a więc w przypadku terapii nie występują zdarzenia niepożądane wynikające z podania dołędźwiowego leku.

Zdarzenia wskazane w *ChPL* dla obu leków jako wymagające zachowania środków ostrożności nie są ze sobą zbieżne. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że w przypadku NUS zdarzenia z tych obszarów faktycznie występowały u chorych w praktyce klinicznej. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji pomiędzy poszczególnymi badaniami, wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.

### **16.2.8. Zestawienie badań RWE dla RYS vs OA**

Zestawienie danych dot. bezpieczeństwa praktycznego RYS oraz OA przeprowadzono w oparciu o 4 badania RWE dla RYS (*Hahn 2022, Kwon 2022, Sitas 2024, Cornell 2024*) oraz 1 badanie RWE dla OA (*Servais 2024*). Zestawienie wyników należy traktować z ostrożnością, ponieważ w związku z występującym brakiem homogeniczności włączanych badań ma ono charakter poglądowy. Do głównych czynników wpływających na niehomogeniczność

zestawianych badań należą m.in. zróżnicowany okres obserwacji (od 5 do 37 miesięcy), zróżnicowana liczba chorych (od 31 chorych w badaniu *Sitas 2024* do 168 chorych w badaniu *Servais 2024*) czy różnice we włączanych typach SMA (w badaniach RYS włączano najczęściej chorych na SMA typu 1 i 2, a w jednym badaniu chorych na SMA typu 2 i 3; w badaniu *Servais 2024* dla OA włączano chorych na SMA typu 1, 2 i 3). Dodatkowo w zestawianych badaniach niejednorodna była również liczba kopii genu *SMN2*.

Zarówno w badaniach RWE dla RYS jak i badaniu RWE dla OA odsetek zgonów był niski – wystąpiły one u maksymalnie 2 chorych.

W badaniach dla RYS ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2,7-9% chorych, z kolei w przypadku OA odsetek ten był wyższy i wyniósł 18,6%. Podobna tendencja była obserwowana w analizie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – w badaniach dla RYS wystąpiły one u 0,9-1,3% chorych, natomiast w przypadku OA – u 4,8% chorych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ponad dwukrotnie większego odsetka chorych w badaniu dla OA w porównaniu z badaniem dla RYS – odpowiednio 32,3% vs 16,1% chorych.

W ramach zestawienia przeanalizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, co do których zgodnie z ChPL dla onasemnogenu abeparwówek oraz rysdyplamu należy zachować środki ostrożności. W przypadku RYS wskazano 4 obszary ryzyka: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn, toksyczny wpływ na siatkówkę oraz ryzyko związane z substancjami pomocniczymi. Spośród tych obszarów ryzyka w badaniach RWE dla RYS opisano jedynie toksyczny wpływ na siatkówkę, który nie wystąpił u żadnego chorego. Nie odniesiono się do pozostałych obszarów ryzyka – można więc wnioskować, że pozostałe zdarzenia także nie były obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej. W ChPL dla OA wymieniono 6 obszarów ryzyka: toksyczne działanie na wątrobę, małopłytkowość, mikroangiopatię zakrzepową, zwiększone stężenie troponiny I, ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną oraz ryzyko powstawania nowotworów. Spośród tych obszarów ryzyka, w badaniu dla OA odnotowano wystąpienie toksycznego działania na wątrobę (prawie 30% chorych), trombocytopenii (prawie 14% chorych) oraz mikronagiopatii zakrzepowej (u jednego chorego).



Zdarzenia wskazane w ChPL dla obu leków jako wymagające zachowania środków ostrożności nie są ze sobą zbieżne. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że w przypadku OA zdarzenia z tych obszarów faktycznie występowały u chorych w praktyce klinicznej. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji pomiędzy poszczególnymi badaniami, wnioskowanie należy traktować z ostrożnością.

### **16.2.9. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Evrysdi®, dokumentu FDA 2023, 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.

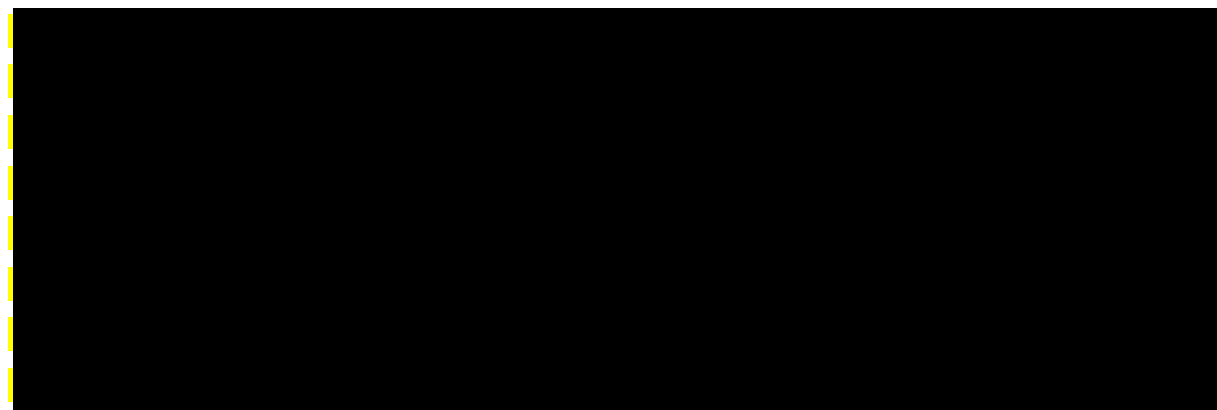
W dokumencie FDA 2023 wskazano analogicznie jak w ChPL Evrysdi®, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, zgłoszonych u co najmniej 10% chorych z SMA typu 2 lub 3 leczonych produktem leczniczym Evrysdi® oraz z częstością występowania większą niż w grupie placebo 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 (w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa), zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zaparcia, wymioty i kaszel.

Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC stwierdzono, że u chorych leczonych rysdyplamem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze. 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.

### 16.3. Wnioski

Wyniki przedstawione w ramach niniejszej analizy wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność rysdyplamu w leczeniu chorych na SMA w pełnym zakresie populacji objętej rejestracją. Szczególnie istotne jest wskazanie na korzystne wyniki uzyskane w populacji chorych nowozdiagnozowanych, ponieważ do tej pory rysdyplam nie był finansowany ze środków publicznych w tej grupie chorych a jest to obecnie populacja o największej niezaspokojonej potrzebie medycznej.

W populacji chorych na przedobjawową postać SMA poddanych terapii rysdyplamem poprawę kliniczną uzyskano już po relatywnie krótkim czasie terapii. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia ulegała ona dalszej poprawie lub została utrzymana. Większość niemowląt przez okres 12,2–22,8 miesięcy osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą HINE-2. Żaden chory leczony RYS nie wymagał stosowania stałej wentylacji, a większość chorych osiągnęła niemal maksymalne wyniki w skali CHOP-INTEND. Co więcej, wyniki zestawienia danych RYS i NUS oraz OA w populacji chorych przedobjawowych wskazały na wysoką i porównywalną skuteczność wszystkich ocenianych interwencji.



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



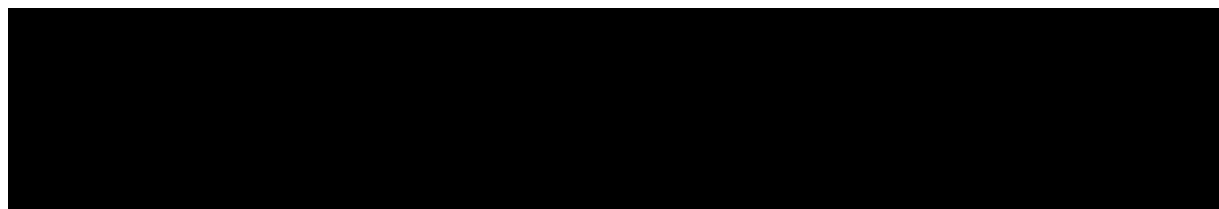
Korzystne efekty zdrowotne, które zostały uzyskane przez chorych na SMA typu 1 i 2/3 poddanych terapii RYS w czasie 12 miesięcy w ramach badań *FIREFISH* i *SUNFISH*



utrzymywały się lub ulegały dalszej poprawie w czasie do 48 miesięcy. Podkreśla to długotrwałą skuteczność RYS.

Skuteczność RYS oceniono również na podstawie badań RWE. U części chorych wykazano poprawę istotną klinicznie, a u większości ustabilizowanie objawów choroby. Stwierdzono również korzystny wpływ leczenia rysdyplamem na jakość życia chorych.

Na podstawie przeprowadzonego zestawienia wyników badań RWE dla RYS oraz NUS nie jest możliwe wskazanie przewagi jednej z interwencji nad drugą, można jedynie z ostrożnością wskazać na porównywalność obu technologii w zakresie skuteczności leczenia. Niemniej jednak biorąc pod uwagę rozbieżności w metodyce badań, wnioskowanie jest ograniczone.



Charakter zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w trakcie terapii RYS wynika w znacznej mierze z charakteru choroby.

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że profil bezpieczeństwa RYS jest zgodny z profilem obserwowanym w badaniach klinicznych. Zestawienie badań RWE dla RYS i NUS dodatkowo uwypukliło fakt, że z terapią NUS związane jest wystąpienie licznych zdarzeń związanych z dołędźwiową drogą podania tego leku. W porównaniu bezpieczeństwa terapii na podstawie badań RWE dla RYS i OA, stosowanie RYS powodowało zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) u mniejszego odsetka pacjentów niż stosowanie OA, jednak wnioski te należy traktować z ostrożnością w związku z rozbieżnościami zidentyfikowanymi w metodologii analizowanych badań.

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. W badaniu *JEWELFISH* wskazano, że profil bezpieczeństwa RYS u chorych wcześniej leczonych, w tym leczonych nusinersenem, jest spójny z profilem bezpieczeństwa u chorych wcześniej nieleczonych. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odzwierciedlały chorobę podstawową. Liczba SAE sukcesywnie malała w drugim roku leczenia.

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, w tym również w populacji chorych przedobjawowych w wieku poniżej 2 miesięcy oraz chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem. Celem wniosku refundacyjnego jest zatem poszerzenie populacji chorych, u których rysdyplam będzie mógł zostać zastosowany. Warto jednak zauważyć, że objęcie refundacją chorych poniżej 2. miesiąca życia w praktyce oznacza, że u noworodków, u których w wyniku badania przesiewowego zostanie zdiagnozowane SMA, wybór leczenia nie będzie już ograniczony wyłącznie do onasemnogenu abeparwówek i nusinersenu a będzie obejmował również rysdyplam. Jest to zatem etap, w którym należy mówić o populacji chorych przedobjawowych i właśnie tej populacji zasadniczo dotyczy wniosek refundacyjny.

Z kolei wyodrębnienie subpopulacji chorych jest wynikiem potrzeby doprecyzowania w Programie lekowym sytuacji klinicznych, w których eksperci kliniczni uznają za zasadne dokonanie zmiany terapii z nusinersenu na rysdyplam. Nie jest możliwe tak samo precyzyjne wyodrębnienie w analizach wyników dla tak zdefiniowanych subpopulacji jednak dane pochodzące z badań włączonych do niniejszej analizy obejmują również takich chorych.

Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia rysdyplamu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych na SMA oraz doustna droga podania leku.

## 17. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu względem nusinersenu i onamsenogenu abeparwówek w populacji chorych przedobjawowych, rysdyplamu względem nusinersenu w leczeniu chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2/3 nie poddanych uprzednio terapii SMA (w tym dane dotyczące oceny długookresowej) oraz bezpieczeństwa rysdyplamu u chorych na SMA typu 1-3 w II linii leczenia, po uprzednio zastosowanej innej terapii SMA. Dokonano również oceny skuteczności RYS oraz zestawienia RYS względem NUS na podstawie badań RWE. Dodatkowo przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa łącznie dla wszystkich 4 badań dla RYS i wyniki dot. bezpieczeństwa zgromadzone w badaniach RWE dla RYS i NUS oraz w jednym badaniu dla OA. Dokonano również dodatkowej analizy bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Analizowana interwencja była już poddana ocenie AOTMiT i w 2021 r. uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa dotyczącą finansowania rysdyplamu we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”, pod warunkiem ograniczenia populacji do chorych na SMA typu 1, 2 i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu SMN2, a także obniżenia rocznych kosztów rysdyplamu, do poziomu kosztów nusinersenu w rocznej terapii podtrzymującej, wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika oraz zintegrowania proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym Programem leczenia SMA nusinersenem. Od września 2022 r. rysdyplam został objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego, leczenie rysdyplamem można wdrożyć u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem powstałymi w trakcie leczenia nusinersenem.

Ograniczenie wiekowe populacji chorych kwalifikujących się do terapii rysdyplamem w ramach obowiązującego Programu lekowego wynika wyłącznie z pierwotnych zapisów ChPL Evrysdi®. Zgodnie z aktualnym brzmieniem wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego,

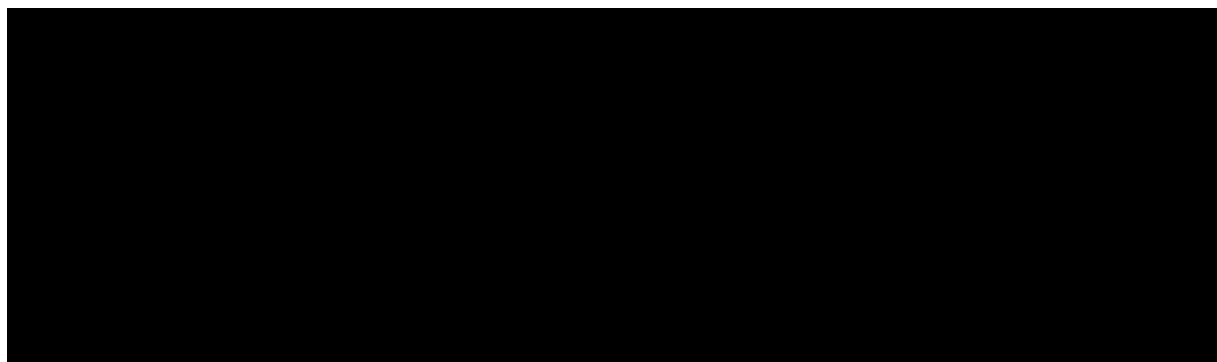
---

Evrysdi® przeznaczony jest on do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Ograniczenie wiekowe zostało zniesione i tym samym populacja chorych z przedobjawowym SMA w wieku poniżej 2 miesiąca życia może być leczona rysdyplamem.

**Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest analogiczne jak w ChPL Evrysdi® zniesienie ograniczenia wiekowego, a więc poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego.**

Celem wniosku refundacyjnego jest zatem poszerzenie populacji chorych, u których rysdyplam będzie mógł zostać zastosowany. Warto jednak zauważyć, że objęcie refundacją chorych poniżej 2. miesiąca życia w praktyce oznacza, że u noworodków, u których w wyniku badania przesiewowego zostanie zdiagnozowane SMA, wybór leczenia nie będzie już ograniczony wyłącznie do onasemnogenu abeparwówek i nusinersenu a będzie obejmował również rysdyplam. Jest to zatem etap, w którym należy mówić o populacji chorych przedobjawowych i właśnie tej populacji zasadniczo dotyczy wniosek refundacyjny.

Z kolei wyodrębnienie subpopulacji chorych jest wynikiem potrzeby doprecyzowania w Programie lekowym sytuacji klinicznych, w których eksperci kliniczni uznają za zasadne dokonanie zmiany terapii z nusinersenu na rysdyplam. Nie jest możliwe tak samo precyzyjne wyodrębnienie w analizach wyników dla tak zdefiniowanych subpopulacji jednak dane pochodzące z badań włączonych do niniejszej analizy obejmują również takich chorych.





CHOP-INTEND. Pomimo, że ze względu na różnice w stosowanych metodach pomiaru, okresach obserwacji czy małą liczebność populacji w badaniach *RAINBOWFISH*, *NURTURE* i *SPRINT*, interpretacja rezultatów zestawienia powinna być traktowana z ostrożnością, podkreślić należy brak znaczących różnic między rysdyplamem i nusinersenem oraz rysdyplamem i onasemnogenem abeparwowek.

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak podkreślić, że w przypadku leczenia nusinersenem występują zdarzenia niepożądane wynikające z podania dolędźwiowego leku, czego nie odnotowuje się w przypadku terapii RYS.

W badaniach klinicznych dla RYS 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 48 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. Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję określić należy jako niską i podobną zarówno wśród chorych na SMA typu 1, 2/3, jaki w przypadku chorych przedobjawowych.

Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że bezpieczeństwo praktyczne rysdyplamu, tj. przedstawione w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, jest zgodne z profilem bezpieczeństwa RYS obserwowanym w badaniach klinicznych – nie wskazano występowania żadnych nowych obszarów ryzyka.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania rysdyplamu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka wynikające z jego zastosowania, należy wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i potwierdzony w badaniach RWE.

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.

Badaniami, które nie kwalifikowały się do włączenia do niniejszej analizy, ale w całości dotyczą chorych, u których dokonano zmiany terapii z NUS na RYS są: badanie RWE *Belancic 2024* oraz badanie *Powell 2024*. Skuteczność i bezpieczeństwo rysdyplamu oceniono u chorych, u których dokonano zmiany terapii po przyjęciu co najmniej 6 dawek nusinersenu w przypadku badania *Belancic 2024* oraz średnio po 28,2 miesiącach leczenia nusinersenem w badaniu *Powell 2024*. Wyniki badania *Belancic 2024* wskazują, że rysdyplam jest nie gorszy pod względem skuteczności od nusinersenu w okresie 12 miesięcy. Co więcej, w badaniu nie odnotowano zgłoszeń dotyczących pogorszenia funkcji oddechowych, pogorszenia karmienia ani zgonów. Nie zidentyfikowano również żadnych znaczących zagrożeń w zakresie bezpieczeństwa – profil bezpieczeństwa oceniono jako akceptowalny i zgodny z ChPL. Autorzy publikacji przedstawili wniosek, że możliwość zmiany terapii z NUS na RYS poprawi jakość i standard opieki nad chorymi na SMA. Podkreślono także, że szczególnie istotne dla poprawy funkcjonowania opieki farmakologicznej nad chorymi na SMA jest umożliwienie przechodzenia chorych z nusinersenu na inne leki z powodów klinicznych czy osobistych. W publikacji tej zwrócono także uwagę, że powodami zmiany leczenia z NUS na RYS były trudności z wykonaniem nakłucia lędźwiowego/ból (41,2%), ból głowy po nakłuciu lędźwiowym (11,8%), preferencje dotyczące stosowania, prośba rodziców (5,9%) i nieokreślone (41,2%). Jest to spójne z wynikami badania *Powell 2024*, w którym wskazano, że większość chorych, która zmieniła leczenie z nusinersenu na rysdyplam jest zadowolona ze zmiany terapii, a głównym czynnikiem wpływającym na zadowolenie chorych jest zmiana na doustną formę podawania rysdyplamu. W załączniku 18.12 przedstawiono główne wyniki badań *Belancic 2024* i *Powell 2024*.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano łącznie 5 przeglądów systematycznych spełniających kryteria systematyczności Cook, z czego w raporcie szczegółowo opisano 3 z nich – w pozostałych dwóch nie uwzględniono wyników badań dla RYS. Wyniki i wnioski autorów tych opracowań są zgodne z tymi przedstawionymi w ramach niniejszej analizy, tj. rysdyplam jest lekiem o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. 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 i zróżnicowaną grupę chorych. Wiarygodność wewnętrzna analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski sformułowane na podstawie badań odpowiadają rzeczywistemu związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiedniej metodyki analizy zapewniającej wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowej analizy statystycznej) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest relatywnie wysoka.

W ramach niniejszej analizy nie było możliwe przeprowadzenie porównań bezpośrednich rysdyplamu względem przyjętych komparatorów, ponieważ aktualnie nie ma badań dla takich porównań. Należy jednak podkreślić, że zwłaszcza przedstawione w raporcie wyniki NMA przedstawione dla populacji chorych na SMA typu 1 i SMA typu 2 i 3 wzmocniły wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Warto przy tym zauważyć, że pomimo braku odpowiednich danych umożliwiających skonstruowanie sieci NMA w populacji chorych przedobjawowych, jak również braku możliwości przeprowadzenia MAIC, dostarczono najbardziej kompleksowych wyników zabezpieczających te porównania, także w podziale na chorych z określoną liczbą kopii genu *SMN2*. Warto podkreślić, że analogicznych danych nie przedstawiono w analizach dla pozostałych leków finansowanych w ramach *Programu lekowego*, tj. dla NUS i OA.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono, zarówno badania eksperymentalne, jak i badania rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto należy podkreślić, że program badawczy dla rysdyplamu oparty na badaniach eksperymentalnych 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. Została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Zniesienie ograniczenia wiekowego, w więc poszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub



---

nusinersenem oraz uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego jest więc w pełni zasadne i poparte danymi przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

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. Dwa 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.

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych opartych na konsensie ekspertów, leczenie modyfikujące przebieg choroby należy rozpocząć wcześnie, tj. przed wystąpieniem objawów, a w przypadku ich rozwinięcia jak najszybciej, szczególnie w pierwszych latach życia [RET-AME 2022]. Znajduje to także odzwierciedlenie w badaniu *SUNFISH*, gdzie wykazano, że na wyniki skuteczności RYS w grupie otrzymującej RYS po wcześniejszym otrzymywaniu PLC może mieć wpływ czas jaki upłynął od momentu wystąpienia objawów aktywnej choroby do rozpoczęcia aktywnego leczenia. Wykazano, że jak najszybsze rozpoczęcie leczenia ma wpływ na jego skuteczność, ponieważ wraz z aktywnością choroby w nieodwracalny sposób postępuje zanik neuronów ruchowych [Oskoui 2023].

Tymczasem w populacji chorych na SMA w wieku poniżej 2 miesięcy w Polsce dostępne są obecnie dwie zatwierdzone terapie: nusinersen i onasemnogen abeparwowek, z których stosowaniem wiąże się szereg ograniczeń. Przede wszystkim, z leczeniem NUS i OA związane jest występowanie zdarzeń niepożądanych, które dużo bardziej niekorzystnie oddziałują na niemowlęta, niż na starsze dzieci i dorosłych. Rozpoczęcie stosowania OA może być także opóźnione przez konieczność oznaczenia przeciwciał anty-AV9 czy 2-tygodniowy okres, jaki powinien minąć do ustąpienia infekcji, która jest często obserwowana w przypadku najmłodszych dzieci. Z terapią OA związana jest konieczność podawania wysokodawkowych ogólnoustrojowych kortykosteroidów, powodujących wiele zdarzeń niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy ryzyko powstania niewydolności nadnerczy. Z kolei w przypadku NUS ryzyko związane z bezpieczeństwem terapii wynika głównie z jego dokanałowej drogi podania, w tym z koniecznością podania znieczulenia.

---

Co więcej, OA stanowi komparator dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych, przy czym chorzy z 4 kopiami genu SMN2 nie kwalifikują się do leczenia OA, co oznacza, że będą oni definiować subpopulację chorych, u których OA nie będzie komparatorem dla RYS. Także w przypadku chorych na przedobjawowe SMA, u których występują przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego, w tym chorych z niską liczbą płytek krwi lub nieprawidłowym profilem krzepnięcia, u których istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku podczas podawania leku, otrzymanie nusinersenu może nie być możliwe. Te grupy chorych stanowią tym samym populację z istotną niezaspokojoną potrzebą medyczną, na którą w pełni odpowiada rysdyplam.

Biorąc pod uwagę powyższe należy zauważyć, że rysdyplam jest technologią wysoce skuteczną w leczeniu przedobjawowego SMA, którą można podawać w dowolnym momencie od urodzenia, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami. Jego droga podania szczególnie odpowiada na potrzeby chorych na SMA, w tym chorych najmłodszych, u których SMA wykryto podczas badania przesiewowego noworodków. Na uwagę zasługuje fakt, że w badaniu *RAINBOWFISH* poprawę kliniczną uzyskano już po relatywnie krótkim czasie terapii, co świadczy o szybkim początku działania RYS w populacji chorych z przedobjawowym SMA.

Należy także podkreślić fakt, że chorzy na SMA powinni mieć możliwość zmiany terapii z NUS na RYS nie tylko z powodu przeciwwskazań do leczenia NUS, ale także uwzględniając preferencje chorych, związane głównie z dogodniejszą i mniej obciążającą drogą podania. Na podstawie wyników badania *JEWELFISH* dotyczącego stosowania RYS w ramach II linii leczenia, w tym po nusinersenie, wykazano, że profil bezpieczeństwa RYS u chorych wcześniej leczonych jest spójny z profilem bezpieczeństwa u chorych wcześniej nieleczonych. Jednocześnie analiza bezpieczeństwa NUS przeprowadzona na podstawie badań RWE wykazała, że podczas terapii NUS występują liczne zdarzenia niepożądane wynikające z podania dolędźwiowego leku, czego nie obserwuje się w badaniach dla rysdyplamu. Należy podkreślić, że dooponowa aplikacja leku nie jest preferowaną drogą podawania – jego 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. Z terapią nusinersenem wiąże się szereg obciążeń, obejmujących m.in. problemy z organizacją transportu chorego do ośrodka koordynującego, konieczne duże zaangażowanie opiekunów, bóle, ryzyko wynikające z wielokrotnych nakłuć lędźwiowych oraz związane 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. Poprzez innowacyjny mechanizm działania oraz dogodną, preferowaną przez chorych doustną drogę podania, rysdyplam całkowicie eliminuje te problemy.

Warto również dodać, że zgodnie z wynikami badań RWE dla RYS i OA, zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane jak i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u większego odsetka chorych leczonych OA w porównaniu z RYS. Podobnie, zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u większego odsetka chorych stosujących OA niż RYS. Zgodnie z informacjami z ChPL należy mieć także na uwadze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem OA, takie jak toksyczne działanie na wątrobę, małopłytkowość czy mikroangiopatię zakrzepową, które raportowano również w badaniu RWE dla omawianego komparatora.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rysdyplamu. w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę w terapii chorych na SMA, w tym w populacji chorych przedobjawowych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem. Istotne jest również uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia rysdyplamu finansowaniem ze środków publicznych w nowych subpopulacjach jest niezaspokojona potrzeba chorych na SMA oraz doustna droga podania leku. W pełni uzasadniona dowodami klinicznymi pozostaje również kontynuacja finansowania terapii rysdyplamem w populacji chorych już objętych zapisami Programu lekowego.

## 18. Załączniki

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

Tabela 144

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>                                                               |                          |                         |                   |                                                                                                      |                                                                                                                             |                  |                  |
| A Phase II, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Infants With Spinal Muscular Atrophy | NCT05808764<br>(PUPFISH) | Jeszcze nie rekrutujące | Hoffmann-La Roche | Badanie, eksperymentalne, otwarte, fazy II                                                           | Ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa rysdyplamu u chorych z SMA w wieku poniżej 20 dni w momencie podania pierwszej dawki | 15.01.2024 r.    | 31.08.2025 r.    |
| Long-Term Follow-Up Study of Patients With Spinal Muscular Atrophy Receiving Risdiplam Treatment                                 | NCT05232929<br>(WeSMA)   | W trakcie rekrutacji    | Genentech, Inc.   | Badanie eksperymentalne wieloośrodkowe, długoterminowe, prospektywne, jednoramienne, fazy IV         | Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności rysdyplamu u dorosłych i dzieci z SMA                                    | 14.06.2022 r.    | 01.06.2029 r.    |
| Investigating NMJ Defects in SMA Following Central and Peripheral SMN Restoration                                                | NCT05219487              | W trakcie rekrutacji    | Bakri Elsheikh    | Badanie obserwacyjne, prospektywne, weryfikujące słuszność koncepcji (ang. <i>proof-of-concept</i> ) | Ocena poprawy w zakresie połączenia nerwowo-mięśniowego u dorosłych chorych z SMA po leczeniu rysdyplamem                   | 13.10.2021 r.    | 31.12.2023 r.    |

| Tytuł                                                                                                                                                                                                                | Numer identyfikacyjny                                    | Status                 | Sponsor           | Metodyka                                                                | Cel                                                                                                                                                                                                                           | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| A Phase IV Open-Label Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered as an Early Intervention in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy After Gene Therapy                         | NCT05861986<br>(HINALEA 1)                               | W trakcie rekrutacji   | Hoffmann-La Roche | Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe, fazy IV | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu podawanego jako wczesna interwencja u dzieci w wieku < 2 lat z SMA i 2 kopiami genu SMN2, które wcześniej otrzymywały OA                                                       | 30.11.2023 r.    | 31.03.2028 r.    |
| A Phase IV Open-Label Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Experienced a Plateau or Decline in Function After Gene Therapy | NCT05861999<br>(HINALEA 2)                               | W trakcie rekrutacji   | Hoffmann-La Roche | Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe, fazy IV | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu u dzieci w wieku <2 lat z SMA i 2 kopiami genu SMN2, które wcześniej otrzymywały OA i u których wystąpiła stabilizacja lub pogorszenie stanu zdrowia                | 29.12.2023 r.    | 31.03.2028 r.    |
| 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, fazy II, 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.    |

| Tytuł                                                                                                                | Numer identyfikacyjny                                      | Status                  | Sponsor                                 | Metodyka                                                 | Cel                                                                                                                                                                                                                  | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Risdiplam Exchange in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Previously and Exclusively Treated With Nusinersen | NCT05522361<br>(RISE)                                      | W toku, nie rekrutuje   | Clinic for Special Children             | Badanie prospektywne, eksperymentalne, otwarte, fazy IV  | Ocena skuteczności leczenia chorych z SMA, którzy po okresie leczenia NUS przechodzą na 36-miesięczną monoterapię RYS                                                                                                | 15.09.2022 r.    | 15.06.2026 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 toku, nie rekrutuje * | Hoffmann-La Roche                       | Badanie eksperymentalne, jednoramienne, fazy II, 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.     | 31.03.2027 r.    |
| 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.    |

| Tytuł                                                                                                      | Numer identyfikacyjny | Status               | Sponsor                                                     | Metodyka                                | Cel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| MAP THE SMA: a Machine-learning Based Algorithm to Predict THERapeutic Response in Spinal Muscular Atrophy | NCT05769465           | W trakcie rekrutacji | Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS | Obserwacyjne, kohortowe                 | Zgromadzenie danych klinicznych i pomiarów wyników zgłaszanych przez chorych leczonych NUS, RYS lub OA, opracowanie algorytmu predykcyjnego wykorzystującego metodologię sztucznej inteligencji (AI) oparte na uczeniu maszynowym, zdolnego do integracji wyników klinicznych, charakterystyki chorych i określonych biomarkerów.                 | 01.04.2023 r.    | 01.04.2026 r.    |
| Quantitative Assessment of Dysphagia in Spinal Muscle Atrophy (SMA) - DYS-SMA Trial                        | NCT04773470           | W trakcie rekrutacji | University of Giessen                                       | Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne | Kompleksowa ocena częstotliwości i zakresu dysfagii i dysfunkcji opuszkowej u chorych z SMA typu 1, 2 i 3 oraz monitorowanie zmian w zakresie dysfagii w czasie u nowo zdiagnozowanych chorych oraz u osób rozpoczynających leczenie jednym z nowych leków terapeutycznych SMA. Szczególna uwaga zostanie poświęcona chorym leczonym rysdyplamem. | 01.02.2022 r.    | 01.08.2023 r.    |

| Tytuł                                                                            | Numer identyfikacyjny | Status                  | Sponsor                                              | Metodyka                               | Cel                                                                                                                                                                        | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Home Monitoring of Adult Patients With SMA: a Pilot Multicenter Validation Study | NCT05839145           | Jeszcze nie rekrutujące | Institut de Myologie we współpracy z Roche Pharma AG | Eksperymentalne, prospektywne, otwarte | Ocena korelacji między wynikami uzyskanymi w zakresie sprawności fizycznej w domu w porównaniu z wynikami uzyskanymi w szpitalu u chorych z SMA leczonych RYS, NUS lub OA. | 1.10.2023 r.     | 31.01.2024       |

Data ostatniego wyszukiwania: 30.10.2023 r.

\*badanie nie zostało zakończone, niemniej wyniki badania zostały częściowo opublikowane dla okresów pośrednich i włączone do niniejszej analizy



## 18.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 18.2.1. Rysdyplam

Tabela 145.

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" | 191                                | 334 <sup>^</sup>                      | 70 <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 Trials 68, Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

Data wyszukiwania: 26.03.2023 r.

### 18.2.2. Nusinersen

Tabela 146.

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" | 804                   | 1 010 <sup>^</sup>                    | 90 <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 Trials 85, Cochrane Reviews 4, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 1

Data wyszukiwania: 26.03.2023 r.

### 18.2.3. Onasemnogen abeparwovek

Tabela 147.

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

| 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 | "onasemnogen abeparwovek" OR Zolgensma OR "onasemnogene abeparvovec" OR "onasemnogene | 299                                | 530 <sup>^</sup>                      | 14 <sup>^^</sup>                               |

| Nr | Zapytanie                                                                                                                                                                   | Wynik w bazie Medline [All fields] | Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw, tn] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|
|    | abeparvovec-xioi" OR "onasemnogene abeparvovec xioi" OR "AVXS-101" OR "AVXS 101" OR "AVXS101" OR "1922968-73-7" OR "1922968 73 7" OR "1922968737" OR "OAV-101" OR "OAV 101" |                                    |                                       |                                                |

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

^^ The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Trials 12, Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

Data wyszukiwania: 26.03.2023 r.

### 18.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 148.

Liczba publikacji wyszukiwanych 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              | 8     |
|                                                                                                                                                                                                                            | Evrysdi                | 12    |
| <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) | 2     |
| <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) | 10    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health</b><br><a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>                                                                                                     | (risdiplam OR Evrysdi) | 32    |
| <b>EU Clinical Trials Register</b><br><a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>                                                                                                     | (risdiplam OR Evrysdi) | 10    |
| <b>URPLWMPB*</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: 04.04.2024 r.

## 18.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 149.**  
**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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Pascual-<br/>Morena 2023</i></p> | <p>Cook: 5/5<br/>Klasyfikacja<br/>AOTMIT: IA<br/>Skala AMSTAR 2:<br/>przegląd o<br/>umiarkowanej<br/>jakości</p> | <p>Publikacje do marca 2023 roku, z następujących źródeł:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medline (przez PubMed);</li> <li>• Scopus;</li> <li>• Web of Science;</li> <li>• Cochrane Library;</li> <li>• literatura szara oraz rejestry badań klinicznych, w tym: OpenGrey, Google Scholar, Clinical-Trials.gov i EudraCT</li> </ul> | <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności rysdyplamu w odniesieniu do zdolności motorycznych i oddechowych oraz profilu bezpieczeństwa u chorych z SMA</p> | <p>Spośród 582 zidentyfikowanych rekordów, 11 badań zostało włączonych do przeglądu systematycznego, a siedem do metaanalizy.</p> <p>W badaniach łącznie uwzględniono 641 uczestników, z rozpoznaniem SMA typu 1-3. Osiem badań obejmowało kohorty bez wcześniejszego leczenia terapią genową, podczas gdy trzy badania obejmowały uczestników leczonych NUS, OA lub RG7800. W ośmiu badaniach oceniano sprawność motoryczną, w pięciu - sprawność układu oddechowego, a w sześciu - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</p> <p>W wynikach wykazano poprawę sprawności motorycznych we wszystkich trzech fenotypach SMA, przy czym 57% uczestników z SMA typu 1 osiągnęło CHOP-INTEND <math>\geq 40</math> punktów, a ponad połowa chorych była w stanie przyjmować pokarm doustnie i kontrolowała głowę po 12 miesiącach leczenia, co rzadko obserwowano w historycznych kohortach. Obserwowano utrzymującą się poprawę w okresie obserwacji co najmniej 24 miesięcy. W przypadku SMA typu 1 istniały również dowody na to, że efekty leczenia mogą być większe u chorych przedobjawowych. RYS nie wydawał się mieć znaczącego wpływu na sprawność układu oddechowego, być może z powodu zmian w klatce piersiowej i skoliozy, którym hipotetycznie można by zapobiec poprzez wczesne podanie leku. Ponadto w SMA typu 2 i 3 zaobserwowano poprawę o około dwa</p> |

| Badanie   | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2                               | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                                                                                   | Cel przeglądu                                                                                                                    | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                             |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  | <p>punkty w skali MFM32 i RULM oraz jeden punkt w HFMSE. Co więcej, chociaż 15%-20% uczestników doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, rzadko były one uznawane za poważne.</p> <p>Podsumowując, rysdyplam jest skutecznym i bezpiecznym lekiem we wszystkich trzech typach SMA: w SMA typu 1 stabilizuje i wpływa na poprawę sprawności motorycznych zgodnie z oceną CHÖP-INTEND, a w SMA typu 2 i 3 zgodnie z oceną MFM32, HFMSE i RULM.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Qiao 2023 | <p>Cook: 5/5<br/>Klasyfikacja AOTMIT: IA<br/>Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości</p> | <p>Publikacje do 9 lipca 2023 roku, z następujących źródeł:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed;</li> <li>• Embase;</li> <li>• Web of Science;</li> <li>• Cochrane</li> </ul> | <p>Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności NUS i RYS w leczeniu chorych z SMA</p> | <p>Z 310 zidentyfikowanych rekordów, do metaanalizy włączono łącznie 6 artykułów, w których wzięło udział 679 chorych z SMA. Każde z badań było podwójnie zaślepienie i obejmowało 178 chorych w grupie NUS, 275 chorych w grupie RYS i 226 chorych w grupie PLC. Przeprowadzono dwa badania fazy II i cztery badania fazy III.</p> <p>Metaanaliza obejmowała dane ze wszystkich zgłoszonych RCT. Według twórców, było to pierwsze badanie tego rodzaju, a jego celem była analiza skuteczności i bezpieczeństwa NUS i RYS w leczeniu chorych z SMA. W poprzedniej metaanalizie porównywano jedynie bezpieczeństwo i skuteczność NUS z PLC, a w niektórych badaniach wykazano poprawę wyników sprawności motorycznych i oddechowych u chorych z SMA po leczeniu NUS na podstawie danych RWE. W odróżnieniu od tych metaanaliz dodano trzy wysokiej jakości badania RCT w celu oceny leczenia SMA RYS i przeprowadzono analizy wrażliwości, aby zwiększyć wiarygodność wyników. Zaobserwowano, że grupa przyjmująca NUS osiągnęła klinicznie istotną poprawę sprawności motorycznych na podstawie wyników w testach HFMSE, RULM i HINE-2 w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie wiarygodne</p> |

| Badanie     | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2                                 | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                                                                                                                                                                                   | Cel przeglądu                                                                                                                                                                                                               | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                             | <p>dane z włączonych badań nad RYS również zobrazowały znaczną poprawę wyników w skalach HFMSE, MFM32, RULM i SMAIS, wskazując na jego korzyść w zakresie dalszej poprawy lub stabilizacji sprawności motorycznych.</p> <p>W wynikach wykazano, że NUS i RYS były skuteczne w leczeniu chorych z SMA. W obydwu grupach profile bezpieczeństwa były podobne pod względem występujących zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną. Jednakże brak jest konkretnych badań, w których porównano ze sobą NUS i RYS. Konieczne są kolejne, poprawnie zaprojektowane RCT, uwzględniające szerszą perspektywę dla kryteriów włączenia, dłuższe okresy obserwacji i dokładniejsze metody oceny. Co więcej, w przyszłości potrzebne będą nowe badania populacyjne, aby lepiej określić optymalne zastosowanie każdego leku u chorych z SMA. Uwaga powinna zostać ponadto skierowana na opracowanie innych nowatorskich terapii modyfikujących przebieg choroby dla chorych z SMA w każdym wieku i na każdym etapie zaawansowania choroby.</p> |
| Ribero 2022 | <p>Cook: 5/5<br/>Klasyfikacja AOTMIT: IIA<br/>Skala AMSTAR 2: przegląd o wysokiej jakości</p> | <p>Publikacje do 1 marca 2021 roku, z następujących źródeł:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embase;</li> <li>• Medline;</li> <li>• Cochrane CENTRAL;</li> <li>• Dodatkowe źródła informacji np. materiały konferencyjne, szara literatura, rejestry badań klinicznych</li> </ul> | <p>Przeprowadzono porównanie pośrednie w celu oszacowania skuteczności RYS w porównaniu z innymi terapiami dostępnymi w leczeniu SMA typu 1–3 w oparciu o aktualnie dostępne dowody z opublikowanych badań klinicznych.</p> | <p>Wśród 1147 zidentyfikowanych rekordów odszukano 64 badania, w tym 26 badań klinicznych oraz 38 badań obserwacyjnych. Zidentyfikowano 17 badań klinicznych, w których oceniano dane z dwóch głównych populacji będących przedmiotem zainteresowania: SMA typu 1 oraz SMA typu 2 i 3. Do sześciu badań klinicznych włączono grupę chorych z SMA typu 1, 2 i 3.</p> <p>W przypadku SMA typu 1 analiza MAIC wykazała znaczną poprawę przeżycia i sprawności motorycznej oraz zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia SAE podczas stosowania RYS w porównaniu z NUS. Ze względu na istotne różnice między badanymi populacjami nie można wyciągnąć konkretnych</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Badanie | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2 | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                                                               |                                             |               | <p>wniosków zarówno z analiz STC dotyczących RYS w porównaniu z OA w SMA typu 1 jak i analizy MAIC dotyczącej RYS w porównaniu z NUS w SMA typu 2 i 3. Wyniki potwierdzają, że stosowanie rysdyplamu stanowi lepszą alternatywę w porównaniu do NUS w leczeniu chorych z SMA typu 1. Dalsze analizy innych wyników i populacji (np. chorych przed wystąpieniem objawów), jak i badań RWE mogą dostarczyć dodatkowych dowodów porównywalnej skuteczności.</p> <p>W przeglądzie zidentyfikowano również badanie dotyczące rysdyplamu – <i>JEWELFISH</i>, jednak nie spełniało ono kryteriów włączenia badań do przeglądu (oceniani w nim chorych, którzy byli wcześniej leczeni w przebiegu SMA).</p> |

## 18.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

**Tabela 150.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2**

| Domena*<br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE,<br>Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) |                                                                                                                                                      | Publikacja                 |                  |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------|
|                                                                                 |                                                                                                                                                      | <i>Pascual-Morena 2023</i> | <i>Qiao 2023</i> | <i>Ribero 2022</i> |
| 1.                                                                              | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?                                                              | TAK                        | TAK              | TAK                |
| 2.                                                                              | <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u> | TAK                        | TAK              | TAK                |
| 3.                                                                              | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?                                                   | NIE                        | NIE              | TAK                |
| 4.                                                                              | <u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>                                                                                           | TAK                        | TAK              | TAK                |
| 5.                                                                              | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                          | TAK                        | TAK              | TAK                |

| Domena*<br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE,<br>Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) |                                                                                                                                                                 | Publikacja                 |                  |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------|
|                                                                                 |                                                                                                                                                                 | <i>Pascual-Morena 2023</i> | <i>Qiao 2023</i> | <i>Ribero 2022</i> |
| 6.                                                                              | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                                       | TAK                        | TAK              | TAK                |
| 7.                                                                              | <u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>                                                                              | TAK                        | NIE              | TAK                |
| 8.                                                                              | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?                                                                      | TAK                        | TAK              | TAK                |
| 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              | TAK                |
| 10.                                                                             | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?                                                                                 | NIE                        | NIE              | NIE                |
| 11.                                                                             | <u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>                                  | TAK                        | TAK              | n/d                |



| Domena*<br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) |                                                                                                                                                                                                           | Publikacja                 |                  |                    |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------|
|                                                                              |                                                                                                                                                                                                           | <i>Pascual-Morena 2023</i> | <i>Qiao 2023</i> | <i>Ribero 2022</i> |
| 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                        | TAK              | n/d                |
| 13.                                                                          | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>                                                 | TAK                        | TAK              | TAK                |
| 14.                                                                          | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?                                                                                                             | NIE                        | 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>         | TAK                        | TAK              | n/d                |

| Domena*<br>(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE,<br>Częściowo tak, Nie ma metaanalizy) |                                                                                                  | Publikacja                      |                            |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                                                                                 |                                                                                                  | <i>Pascual-Morena 2023</i>      | <i>Qiao 2023</i>           | <i>Ribero 2022</i>          |
| 16.                                                                             | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu? | TAK                             | TAK                        | TAK                         |
| Jakość przeglądu systematycznego                                                |                                                                                                  | Przegląd o umiarkowanej jakości | Przegląd o niskiej jakości | Przegląd o wysokiej jakości |

\*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

## 18.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 18.6.1. Badanie RAINBOWFISH

| Badanie RAINBOWFISH <sup>49</sup><br>[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2021_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2022_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2024_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334 <sup>50</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>51</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 delecji 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> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

<sup>49</sup> Celem badania RAINBOWFISH była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysdyplamu u niemowląt z genetycznie rozpoznany SMA w stadium przedobjawowym

<sup>50</sup> Jeśli wymagane informacje nie zostały odnalezione w publikacjach pełnotekstowych wykorzystywano dane pochodzące z posterów lub prezentacji, a w przypadku braku danych opisujących metodologię badania czy charakterystykę chorych, informacji poszukiwano w bazie clinicaltrials.gov

<sup>51</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>49</sup>**

[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021\_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2021\_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021\_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2022\_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2024\_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334<sup>50</sup>],

- odpowiedni stan odżywienia i nawodnienia w czasie badania przesiewowego (w opinii badacza);
- odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej i w stanie uznanym przez badacza za wystarczająco dobry do wzięcia udziału w badaniu;
- możliwość przemieszczania się do wyznaczonych ośrodków badawczych przez cały czas trwania badania oraz zgodnie z częstością wymaganych wizyt (w ocenie badacza);
- 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 włóścikowej 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 RYS;
- przyjmowanie (przez niemowlę i matkę, jeśli karmi piersią) jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 w czasie 2 tygodni, jakiegokolwiek induktora CYP3A4 w czasie 4 tygodni, wszelkich substratów OCT 2 i MATE w czasie 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 rozpoznania choroby, n (%)                                      | Wywiad rodzinny | 4 (33,3)                                                                |

| Badanie RAINBOWFISH <sup>49</sup><br>[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2021_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2022_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2024_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334 <sup>50</sup> ], |                                |                                |                                 |                                 |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Badanie przesiewowe noworodków | 8 (66,7)                       |                                 |                                 |                  |
| Czas trwania leczenia RYS u włączonych chorych, mediana (zakres) [mies.]                                                                                                                                                                                                                |                                | 7,4 (1,1-18,1)                 |                                 |                                 |                  |
| Czas trwania leczenia RYS u włączonych chorych, n (%)                                                                                                                                                                                                                                   | ≥12 mies.                      | 5 (41,7)                       |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ≥6 i <12 mies.                 | 3 (25,0)                       |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <6 mies.                       | 4 (33,3)                       |                                 |                                 |                  |
| Dane demograficzne pochodzące z publikacji Finkel 2022_poster                                                                                                                                                                                                                           |                                |                                |                                 |                                 |                  |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                | Rysdyplam                      |                                 |                                 |                  |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                | 18                             |                                 |                                 |                  |
| Wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku, mediana (zakres) [dni]                                                                                                                                                                                                                  |                                | 26,5 (16; 40)                  |                                 |                                 |                  |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                | 8 (44,4)                       |                                 |                                 |                  |
| Liczba kopii genu SMN2, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                           | 2                              | 7 (38,9)                       |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ≥3                             | 11** (61,1)                    |                                 |                                 |                  |
| Metoda rozpoznania choroby, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                       | Wywiad rodzinny                | 5 (27,8)                       |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Badanie przesiewowe noworodków | 13 (72,2)                      |                                 |                                 |                  |
| Czas trwania leczenia RYS u włączonych chorych, mediana (zakres) [mies.]                                                                                                                                                                                                                |                                | 8,7 (0,5; 22,8)                |                                 |                                 |                  |
| Czas trwania leczenia RYS u włączonych chorych, n (%)                                                                                                                                                                                                                                   | ≥12 mies.                      | 7 (38,9)                       |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ≥6 i <12 mies.                 | 4 (22,2)                       |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <6 mies.                       | 7 (38,9)                       |                                 |                                 |                  |
| Wyjściowa amplituda CMAP,                                                                                                                                                                                                                                                               | mediana (zakres) [mV]          | 3,6 (0,5; 6,7)                 |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <1,5 mV, n (%)                 | 3*** (16,7)                    |                                 |                                 |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ≥1,5 mV, n (%)                 | 15 (83,3)                      |                                 |                                 |                  |
| Dane demograficzne pochodzące z publikacji Finkel 2024_poster                                                                                                                                                                                                                           |                                |                                |                                 |                                 |                  |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                | Rysdyplam                      |                                 |                                 |                  |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                | Chorzy z 2 kopiami SMN2<br>N=8 | Chorzy z 3 kopiami SMN2<br>N=13 | Chorzy z ≥4 kopiami SMN2<br>N=5 | Ogółem<br>N=26   |
| Wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku, mediana (zakres) [dni]                                                                                                                                                                                                                  |                                | 23,5<br>(16; 35)               | 28,0<br>(20; 41)                | 32,0<br>(24; 40)                | 25,0<br>(16; 41) |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                | 4 (50,0)                       | 4 (30,8)                        | 2 (40,0)                        | 10 (38,5)        |

| Badanie RAINBOWFISH <sup>49</sup><br>[publikacja RAINBOWFISH (Finkel 2021_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2021_prez), RAINBOWFISH (Servais 2021_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2022_poster), RAINBOWFISH (Finkel 2024_poster) oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334 <sup>50</sup> ],                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |                   |                   |                   |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Metoda rozpoznania choroby, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wywiad rodzinny                | 4 (50,0)          | 2 (15,4)          | 0 (0,0)           | 6 (23,1)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Badanie przesiewowe noworodków | 4 (50,0)          | 11 (84,6)         | 5 (100,0)         | 20 (76,9)         |
| Wynik w skali CHOP-INTED, mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                | 46,5 (35,0; 52,0) | 55,0 (44,0; 62,0) | 50,0 (44,0; 52,0) | 51,5 (35,0; 62,0) |
| Wynik w skali HINE-2, mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                | 2,0 (0,0; 4,0)    | 3,0 (1,0; 6,0)    | 1,0 (1,0; 4,0)    | 2,5 (0,0; 6,0)    |
| Wyjściowa amplituda CMAP,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Mediana (zakres) [mV]          | 2,0 (0,5; 3,8)    | 4,6 (2,1; 6,7)    | 3,7 (3,4; 6,6)    | 3,6 (0,5; 6,7)    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <1,5 mV, n (%)                 | 3 (37,5)          | 0 (0,0)           | 0 (0,0)           | 3 (11,5)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ≥1,5 mV, n (%)                 | 5 (62,5)          | 13 (100,0)        | 5 (100,0)         | 23 (88,5)         |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                   |                   |                   |                   |
| <p><b>Interwencja badana: RYS</b></p> <p>Rysdyplam podawano doustnie raz dziennie. Chorzy niezdolni do połknięcia badanego leku i posiadający zgłąbniak 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:                             <ul style="list-style-type: none"> <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> </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)

\*\* obejmuje siedem niemowląt z trzema kopiami SMN2 i cztery niemowlęta z ≥4 kopiami SMN2

\*\*\*mediana wyjściowej amplitudy CMAP wynosiła wśród tych 3 niemowląt 1,3, 0,6 oraz 0,46 mV

## 18.6.2. Badanie NURTURE

| Badanie <i>NURTURE</i> [Crawford 2023, de Vivo 2019]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |                              |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                               |                              |               |
| <p><b>Badanie jednoramienne, trwające, międzynarodowe, otwarte, fazy II, obejmujące wyniki dla 2 analiz śródkresowych;</b></p> <p><b>Identyfikator badania:</b> NCT02386553</p> <p>Badanie miało na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności nusinersenu podawanego dooponowo u niemowląt, przed wystąpieniem klinicznych objawów SMA. Pierwsza analiza obejmowała około 3 lata obserwacji, a kolejna wyniki po dodatkowych 2 latach obserwacji.</p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono 25 niemowląt;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Łącznie przebadano 30 niemowląt, z czego 25 niemowląt (15 z dwiema kopiami SMN2 i 10 z trzema kopiami SMN2) spełniło kryteria kwalifikacyjne i zostało włączonych do badania; Od momentu odcięcia danych żaden z uczestników nie wycofał się z badania ani nie przerwał leczenia.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> Biogen;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 15 ośrodków w siedmiu krajach;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Badanie <i>NURTURE</i> obejmuje 5-letni okres leczenia i ocenę po leczeniu.</p> <p><u>Pierwsza analiza śródkresowa:</u> data odcięcia: 29 marca 2019 roku<br/>Mediana okresu obserwacji (zakres): 33,9 (25,3; 45,1) miesięcy;</p> <p><u>Druga analiza śródkresowa:</u> data odcięcia: 15 lutego 2021 r. tj. odzwierciedlając ostatnią wizytę najbardziej zbliżoną do tej daty<br/>Mediana okresu obserwacji (zakres): 4,9 (3,9; 5,7) roku;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na populacji ITT (wszyscy uczestnicy, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę NUS). Analizy pozostałych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności przeprowadzono na populacji wszystkich chorych, którym podano dawkę, którzy uczestniczyli lub mieli możliwość uczestniczenia w docelowej wizycie analizy.</p> <p>Publikacja de Vivo 2019 r.: odsetek uczestników żyjących i odsetek osób, które osiągnęły kamienie milowe dla rozwoju motorycznego, określone przez WHO w 13. i 24. miesiącu życia, oszacowano metodą Kaplana-Meiera;</p> <p>Publikacja Crawford 2023 r.: odsetek uczestników żyjących i odsetek osiągających maksymalny wynik w teście CHOP INTEND (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>) oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Do podsumowania drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych wykorzystano statystyki opisowe;</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 <math>\leq 6</math> tygodni przy podaniu pierwszej dawki;</li> <li>• potwierdzony genetycznie 5q SMA (delecja bialleliczna lub mutacja białka w genie SMN1);</li> <li>• dwie lub trzy kopie genu SMN2;</li> <li>• wyjściowa amplituda złożonego potencjału czynnościowego mięśni (CMAP) <math>\geq 1</math> mV (protokół zmieniony 30 września 2015 r. do wyjściowej amplitudy CMAP łokciowej <math>\geq 1</math> mV);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoksemia;</li> <li>• wszelkie oznaki kliniczne SMA;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |                              |               |
| Dane demograficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                              |               |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Chorzy z 2 kopiami genu SMN2* | Chorzy z 3 kopiami genu SMN2 | Chorzy ogółem |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 15                            | 10                           | 25            |



| Badanie <i>NURTURE</i> [Crawford 2023, de Vivo 2019]                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                                   |                               |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Chłopcy, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              | 8 (53,3)                          | 4 (40,0)                      | 12 (48,0)                       |
| Wiek w momencie podania pierwszej dawki, n (%) [dni]                                                                                                                                                                                                                                          | ≤14                          | 6 (40,0)                          | 3 (30,0)                      | 9 (36,0)                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >14 oraz ≤28                 | 7 (46,7)                          | 5 (50,0)                      | 12 (48,0)                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >28                          | 2 (13,3)                          | 2 (20,0)                      | 4 (16,0)                        |
| Wiek w momencie podania pierwszej dawki, mediana (zakres) [dni]                                                                                                                                                                                                                               |                              | 19,0 (8; 41)                      | 23,0 (3; 42)                  | 22,0 (3; 42)                    |
| Wiek w momencie podania pierwszej dawki, średnia (SD) [dni]                                                                                                                                                                                                                                   |                              | 19,5 (9,29)                       | 22,3 (12,45)                  | 20,6 (10,51)                    |
| Wiek w momencie analizy śródkresowej (data odcięcia: 29.03.2019 r.), mediana (zakres) [mies.]                                                                                                                                                                                                 |                              | b/d                               | b/d                           | 34,8 (25,7; 45,4)               |
| Wiek w momencie analizy śródkresowej (data odcięcia: 15.02.2021 r.), mediana (zakres) [lata]                                                                                                                                                                                                  |                              | b/d                               | b/d                           | 4,9 (3,8; 5,5)                  |
| Wynik w skali CHOP INTEND                                                                                                                                                                                                                                                                     | mediana (zakres)             | 45,0 (25,0; 60,0)                 | 53,5 (40,0; 60,0)             | 50,0 (25,0; 60,0)               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | średnia (SD)                 | 47,0 (10,04)                      | 51,9 (6,10)                   | 49,0 (8,87)                     |
| Wynik w skali HINE dla osiągniętych kamieni milowych w zakresie motoryki                                                                                                                                                                                                                      | mediana (zakres)             | 3,0 (0; 5)                        | 3,0 (0;7)                     | 3,0 (0; 7)                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | średnia (SD)                 | 2,7 (1,59)                        | 3,2 (1,87)                    | 2,9 (1,69)                      |
| Amplituda CMAP – nerw łokciowy [mV]                                                                                                                                                                                                                                                           | mediana (zakres)             | 2,30 (1,0; 6,7) (n=14)            | 2,90 (1,8; 4,9)               | 2,65 (1,0; 6,7) (n=24)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | średnia (SD)                 | 2,69 (1,516) (n=14)               | 3,11 (1,119)                  | 2,87 (1,354) (n=24)             |
| Amplituda CMAP – nerw strzałkowy [mV]                                                                                                                                                                                                                                                         | mediana (zakres)             | 3,20 (1,1; 9,7) (n=12)            | 4,00 (0,2; 7,0)               | 3,30 (0,2; 9,7) (n=22)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | średnia (SD)                 | 3,52 (2,159) (n=12)               | 3,75 (2,188)                  | 3,62 (2,123) (n=22)             |
| pNF-H w osoczu, [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                       | średnia geometryczna (95%CI) | 20880,9 (9639,4; 45231,9) (n=13)  | 1870,7 (1152,9; 3035,5) (n=9) | 7782,7 (3828,6; 15820,3) (n=22) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | zakres                       | 845–52 900 (n=13)                 | 959–7 950 (n=9)               | 845–52 900 (n=22)               |
| CSF pNF-H, [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                            | średnia geometryczna (95%CI) | 20139,2 (10075,0; 40256,7) (n=14) | 951,5 (366,5; 2470,2) (n=9)   | 6099,8 (2646,0–14062,0) (n=23)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | zakres                       | 342–37 200 (n=14)                 | 261–9 140 (n=9)               | 261–37 200 (n=23)               |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |                                   |                               |                                 |
| <b>Interwencja badana:</b> nusinersen w dawce 12 mg podawany w postaci zastrzyków dooponowych poprzez nakłucie lędźwiowe. Schemat leczenia NUS składa się z czterech dawek nasycających (podawanych w dniach 1., 15., 29. i 64.), a następnie dawki podtrzymującej co 119 dni przez pięć lat. |                              |                                   |                               |                                 |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                              |                                   |                               |                                 |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez trwałej wentylacji;</li> </ul>                                                                                                                                                          |                              |                                   |                               |                                 |



**Badanie *NURTURE* [Crawford 2023, de Vivo 2019]**

- osiągnięcie kamieni milowych rozwoju;
- ocena w skali CHOP-INTEND;
- zachowanie zdolności przełykania;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- nie uwzględniono punktów końcowych innych niż przeżycie bez wentylacji, osiągnięcie kamieni milowych rozwoju, ocena w skali CHOP-INTEND, zachowanie zdolności przełykania i profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać zestawione.

### 18.6.3. Badanie SPR1NT

| Badanie SPR1NT [Strauss 2022, Strauss 2022_b]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III;</b><br/> <b>Kohorta A (publikacja Strauss 2022); Kohorta B (publikacja Strauss 2022_a);</b><br/> <b>Identyfikator badania:</b> NCT03505099;<br/> <b>Przydział chorych do grup:</b> do kohorty A włączano chorych z SMA z dwoma kopiami genu SMN2, a do kohorty B chorych z SMA z trzema kopiami genu SMN2;<br/> <b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak,<br/> <u>Kohorta A:</u> spośród 14 chorych włączonych do kohorty nie utracono żadnego chorego;<br/> <u>Kohorta B:</u> spośród 15 chorych włączonych do kohorty nie utracono żadnego chorego;<br/> <b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy byli kolejno włączani);<br/> <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wszyscy chorzy włączeni do badania stanowili populację ITT;<br/> <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;<br/> <b>Sponsor:</b> Novartis Gene Therapies, Inc.;<br/> <b>Liczba ośrodków:</b> 16 w 6 krajach (Australia, Belgia, Japonia, Kanada, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania);<br/> <b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji: 60 dni (zakres: 49; 100), pierwszego chorego włączono 2 kwietnia 2018 r., ostatni chory ukończył badanie 4 grudnia 2020 r.;<br/> <b>Analiza statystyczna:</b> kohorta A: wielkość próby wynosząca co najmniej 14 chorych zapewnia &gt;90% moc statystyczną dla testowania hipotezy <math>\alpha = 0,025</math>. W przypadku odnotowania istotności statystycznego pierwszorzędowego punktu końcowego (<math>p &lt; 0,025</math>), oceniano pierwszy drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku odnotowania istotności statystycznej (<math>p &lt; 0,05</math>), oceniano pozostałe drugorzędowe punkty końcowe;<br/> kohorta B: wielkość próby wynosząca co najmniej 12 chorych zapewnia &gt;90% moc statystyczną dla testowania hipotezy <math>\alpha = 0,05</math>. W przypadku odnotowania istotności statystycznego pierwszorzędowego punktu końcowego (<math>p &lt; 0,05</math>), oceniano drugorzędowe punkty końcowe;<br/> <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\leq 6</math> tyg. (<math>\leq 42</math> dni) w momencie rozpoczęcia leczenia;</li> <li>• genetycznie rozpoznane przedobjawowe SMA<sup>52</sup>;</li> <li>• dwie kopie genu SMN2 (kohorta A) lub trzy kopie genu SMN2 (kohorta B);</li> <li>• tolerancja płynów o rzadkiej konsystencji (stwierdzona za pomocą formalnego testu połykania);</li> <li>• złożony potencjał czynnościowy mięśni (CMAP) <math>\geq 2</math> mV;</li> <li>• wiek ciążowy od 35 do 42 tyg.;</li> <li>• bieżące przestrzeganie schematu szczepień, w tym szczepienia profilaktycznego paliwizumabem, w celu prewencyjnym wirusowego zakażenia dróg oddechowych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• masa ciała <math>&lt; 2</math> kg podczas badania przesiewowego;</li> <li>• hipoksemia (nasycenie tlenem <math>&lt; 96\%</math>, w przypadku przebywania na wysokości <math>&gt; 1000</math> m.n.p.m. saturacja <math>&lt; 92\%</math>, podczas czuwania lub snu bez dodatkowego podawania tlenu lub wspomaganie oddychania) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• jakiegokolwiek objawy kliniczne podczas badania przesiewowego lub bezpośrednio przed podaniem leku, które w opinii badacza silnie sugerują SMA (np. fascykulacja języka, hipotonia, arefleksja);</li> <li>• tracheostomia lub stosowanie nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji w dowolnym czasie i przez dowolny okres przed badaniem przesiewowym lub podczas okresu przesiewowego;</li> <li>• oznaki aspiracji lub niezdolności do tolerowania niezagęszczonych płynów na podstawie testu połykania przeprowadzonego w ramach badań przesiewowych lub metoda karmienia inna niż doustna;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>52</sup> Rozpoznanie genetyczne na podstawie dopuszczanej metody badania przesiewowego noworodków lub badania prenatalnego

**Badanie SPR1NT [Strauss 2022, Strauss 2022\_b]**

- klinicznie istotne nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (gammaglutamylotransferaza, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa lub bilirubina całkowita  $>2 \times \text{GGN}$ , kreatynina  $\geq 1,0$  mg/dl, hemoglobina  $<8$  lub  $>18$  g/dl; leukocyty  $>20\ 000/\text{cmm}$ ) przed terapią zastępczą genem;
- podwyższone stężenie bilirubiny, które nie było jednoznacznie wynikiem żółtaczkowej noworodkowej;
- jakiegokolwiek inne klinicznie istotne nieprawidłowości w zakresie hematologii lub innych parametrów, określone przez badacza lub monitora medycznego;
- stosowanie innych leków w trakcie badań lub dostępnych komercyjnie, w tym nusinersenu, podawanym w leczeniu SMA; w tym jakiegokolwiek historia terapii genowej, leczenie oligonukleotydami antysensownymi w wywiadzie lub przeszczepienie komórek;
- masa ciała poniżej 3. percentyla w oparciu o standardy wzrostu dzieci według WHO;
- alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy, lub ich substancje pomocnicze;
- poważny zabieg chirurgiczny w wywiadzie, planowany lub spodziewany, w tym operacja/procedura korekty skoliozy w okresie oceny badania;
- jednoczesne stosowanie któregośkolwiek z poniższych: leki stosowane w leczeniu miopatii lub neuropatii, leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub trwająca terapia immunosupresyjna, plazmafereza, stosowanie immunomodulatorów, takich jak adalimumab, terapia immunosupresyjna w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (np. kortykosteroidami, cyklosporyną, takrolimusem, metotreksatem, cyklofosfamidem, dożylną immunoglobuliną, rytuksymabem)<sup>53</sup>.

**Dane demograficzne**

| Parametr                                               |                                                      | Kohorta A      | Kohorta B       |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| Liczba chorych                                         |                                                      | <b>14</b>      | <b>15</b>       |
| Mężczyźni, n (%)                                       |                                                      | 4 (28,6)       | 6 (40,0)        |
| Wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku [lata]* | Średnia (SD)                                         | 20,6 (7,9)     | 28,7 (11,68)    |
|                                                        | Mediana (zakres)                                     | 21,0 (8; 34)   | 32,0 (9; 43)    |
| Wiek ciążowy w momencie urodzenia [tygodnie]           | Średnia (SD)                                         | 38,2 (1,4)     | 38,8 (1,47)     |
|                                                        | Mediana (zakres)                                     | 38,0 (36; 41)  | 39,0 (35; 41)   |
| Masa ciała [kg]                                        | Średnia (SD)                                         | 3,6 (0,39)     | 41 (0,53)       |
|                                                        | Mediana (zakres)                                     | 3,7 (3,0; 4,3) | 41,1 (3,1; 5,2) |
| Rasa, n (%)                                            | Biała                                                | 7 (50,0)       | 10 (66,7)       |
|                                                        | Inna                                                 | 4 (28,6)       | 2 (13,3)        |
|                                                        | Azjatycka                                            | 2 (14,3)       | 2 (13,3)        |
|                                                        | Czarna lub Afroamerykanie                            | 1 (7,1)        | 0 (0,0)         |
|                                                        | Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski  | 0 (0,0)        | 1 (6,7)         |
|                                                        | Rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku | 0 (0,0)        | 0 (0,0)         |
| Pochodzenie etniczne, n (%)                            | Inne niż hiszpańskie i latynoskie                    | 10 (71,4)      | 13 (86,7)       |
|                                                        | Hiszpańskie lub latynoskie                           | 4 (28,6)       | 2 (13,3)        |
| Badanie prenatalne                                     |                                                      | 5 (35,7)       | 1 (6,7)         |

<sup>53</sup> Pełna lista kryteriów wykluczenia dostępna jest w publikacjach Strauss 2022 i Strauss 2022\_a

| <b>Badanie SPR1NT [Strauss 2022, Strauss 2022_b]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                       |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Metoda rozpoznania SMA, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Badanie przesiewowe noworodków</b>                 | 9 (64,3)    | 13 (86,7)   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>c.859G&gt;C SMN2 wariant modyfikatora genu</b>     | 0 (0,0)     | 0 (0,0)     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Inna</b>                                           | n/d         | 1 (6,7)     |
| <b>Wiek w momencie rozpoznania SMA [dni]**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Liczba chorych zdiagnozowanych po urodzeniu, n</b> | 9 (64,3)    | 14 (93,3)   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Średnia (SD)</b>                                   | 7,2 (4,8)   | 9,9 (7,69)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Mediana (zakres)</b>                               | 8,0 (1; 14) | 8,0 (2; 26) |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                       |             |             |
| <p><b>Interwencja badana:</b><br/>Onasemnogen abeparwówek w dawce <math>1,1 \times 10^{14}</math> vg/kg w jednorazowym wlewie dożylnym</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b><br/>Wszyscy chorzy otrzymywali prednizolon (początkowo 1 mg/kg/dzień, zwiększony do 2 mg/kg/dzień zgodnie z protokołem zmienionym w maju 2019 r.) 24 godziny przed infuzją i 48 godzin po infuzji, następnie w dawce 1 mg/kg/dobę przez co najmniej 30 dni. Następnie dawka prednizolonu była zmniejszana w oparciu o standardowy algorytm, aby wartości transferazy gamma-glutamylowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej były <math>&lt;2 \times \text{GGN}</math>.</p>                                                                                                                             |                                                       |             |             |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                       |             |             |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez trwałej wentylacji;</li> <li>• osiągnięcie kamieni milowych rozwoju, w tym siedzenie bez podparcia ocenione w skali BSID-III;</li> <li>• zachowanie zdolności przełykania / ssania i przełykania oraz zdolności do karmienia doustnego;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie uwzględniono punktów końcowych innych niż przeżycie bez wentylacji, osiągnięcie kamieni milowych rozwoju, ocena w skali CHOP-INTEND, zachowanie zdolności przełykania i profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać zestawione.</li> </ul> |                                                       |             |             |

## 18.6.4. Badanie FIREFISH

| Badanie FIREFISH <sup>54</sup><br>[FIREFISH Part 1 (Baranello 2021) <sup>55</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, o FIREFISH Part 2 (Servais 2020), FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster, FIREFISH Part 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster oraz uzupełniającą dane zawarte w NCT02913482 <sup>56</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Badanie jednoramienne, 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 rysdyplamu (chorzy przydzieleni do kohorty B otrzymywali rysdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®). Do części 2 badania włączono niemowlęta, które brały udział w części 1 badania i otrzymywały rysdyplam 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 3 chorych (17,6%), w tym: 2 chorych (11,8%) zmarło, a u 1 (5,9%) odnotowano progresję choroby;</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% prawdopodobieństwem wynosi 8, natomiast w części 2 wielkość próby wynosząca 40 chorych zapewnia 90% moc statystyczną dla testowania hipotezy zerowej <math>H_0</math>: <math>p \leq 5\%</math> przeciwko hipotezie alternatywnej <math>H_a</math>: <math>p &gt; 5\%</math>;</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 28 dni (1 miesiąc) życia do 210 dni (7 miesięcy włącznie) w momencie rejestracji do badania (pierwsze trzy niemowlęta włączone do badania były w wieku od 150 dni (5 miesięcy) do 210 dni (7 miesięcy), a pierwsze niemowlę włączone do badania musiało także spełniać kryterium masy ciała, które wynosiło 7 kg);</li> <li>• wiek ciążowy (ang. <i>gestational age</i>) wynoszący od 37 do 42 tygodni;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>54</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 rysdyplamu

<sup>55</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 rysdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®

<sup>56</sup> Jeżeli wymagane informacje nie zostały odnalezione w publikacjach pełnotekstowych wykorzystywano dane pochodzące z posterów lub prezentacji, a w przypadku braku danych opisujących metodologię badania czy charakterystykę chorych, informacji poszukiwano w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

#### Badanie FIREFISH<sup>54</sup>

[FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)<sup>55</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, o FIREFISH Part 2 (Servais 2020), FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster, FIREFISH Part 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482<sup>56</sup>

- potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (obecność delekcji homozygotycznej stwierdzonej za pomocą badania genetycznego lub stwierdzenie heterozygotyczności albo obecność objawów lub oznak SMA typu 1, które wystąpiły po 28 dniach, ale przed ukończeniem 3 m-ca życia);
- obecność 2 kopii genu SMN2 (potwierdzone centralnie);
- masa ciała  $\geq$  3 percentyla właściwego dla wieku i zgodnie z wytycznymi właściwymi dla poszczególnych krajów;
- odpowiedni stan odżywienia i nawodnienia (z lub bez gastrostomii) w czasie wizyty kwalifikacyjnej (w opinii badacza);
- odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej i w stanie uznanym przez badacza za wystarczająco dobry do wzięcia udziału w badaniu;
- stosowanie leczenia uznanego za standardowe dla danego kraju / lokalizacji chorego;
- możliwość przemieszczania się do wyznaczonych ośrodków badawczych przez cały czas trwania badania oraz zgodnie z częstością wymaganych wizyt (w ocenie badacza);
- ustabilizowana sytuacja domowa chorego i obecność stałego opiekuna;
- zdolność do ukończenia procedur badawczych, pomiarów i wizyt, a także uzyskiwanie odpowiedniego wsparcia psychospołecznego od rodziny lub opiekuna (w ocenie badacza).

#### Kryteria wykluczenia:

- uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania;
- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej;
- hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 m-cy lub planowana w czasie skryningu;
- obecność klinicznie istotnych zaburzeń w EKG;
- wymagający inwazyjnej wentylacji lub tracheostomii;
- choroba oftalmologiczna w wywiadzie;
- wymagający wentylacji nieinwazyjnej lub hipoksemii (wysycenie tętnicze tlenem poniżej [ $<$ ] 95 procent [%]) z lub bez respiratora;
- brak możliwości spełnienia wymogów badania;
- terapia komórkowa w wywiadzie;
- niestabilna choroba układu pokarmowego, nerek, wątroby, układu hormonalnego lub sercowo-naczyniowego;
- trudność w pobieraniu krwi włósniczkowej i żyłnej na potrzeby badania (w opinii badacza);
- niewydolność oddechowa lub ciężkie zapalenie płuc w wywiadzie i niecałkowite odzyskanie sprawności wentylacyjnej płuc;
- ocena skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi powyżej 95 percentyla dla wieku (mierzona dwoma kolejnymi pomiarami), tętno spoczynkowe  $<$ 70 uderzeń na minutę lub  $>$  170 uderzeń na minutę;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie (jeśli został uznany za niewyleczony);
- 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;
- przyjmowanie jakichkolwiek składników odżywczych, o znanym działaniu modulującym aktywność cytochromu 3A (CYP3A) (np. sok grejpfrutowy, pomarańcza sewilska) w czasie 2 tygodni przed podaniem rysdyplamu;
- przyjmowanie następujących leków (przez matkę karmiącą piersią lub niemowlę): jakkolwiek inhibitor CYP3A4 przyjęty w czasie 2 tygodni (lub w czasie 5-krotności okresu półtrwania w fazie eliminacji, w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed przyjęciem pierwszej dawki leku; jakkolwiek induktor CYP3A4 przyjęty w czasie 4 tygodni (lub w czasie 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;



**Badanie FIREFISH<sup>54</sup>**

[FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)<sup>55</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, o FIREFISH Part 2 (Servais 2020), FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster, FIREFISH Part 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482<sup>56</sup>

- 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 czasie 90 dni przez 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, syldenafil 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 czasie <6 tygodni przed włączeniem do badania;
- uprzednie stosowanie (w dowolnym momencie) i / lub przewidywana konieczność stosowania chinoliny (chlorochina i hydroksychlorochina), tioridazy, 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 (%)*                                                  | 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 (%)*                                  | 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) |
|                                                               | 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)   |

| <b>Badanie FIREFISH<sup>54</sup></b><br><b>[FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)<sup>55</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, o FIREFISH Part 2 (Servais 2020), FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster, FIREFISH Part 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482<sup>56</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |           |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ≤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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |           |           |           |
| <p><b>Interwencja badana: RYS</b></p> <p>Rysdyplam podawano doustnie raz dziennie w przypadku niemowląt posiadających zdolność do połykania, w przypadku niemowląt nieposiadających zdolności do połykania RYS podawano za pomocą strzykawki lub przez sondę do karmienia.</p> <p><b>Część 1 badania FIREFISH</b> składała się z okresu ustalania dawki, po którym następowała otwarta faza rozszerzona badania.</p> <p>W ramach części pierwszej badania chorych przydzielono do dwóch kohort:</p> <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> <p>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.</p> <p><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.</p> <p>Badanie skryningowe oraz oceny dokonywane przez rozpoczęciem badania zostały przeprowadzone w czasie 30 dni przed dniem 1 badania.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>W części drugiej ocenę skuteczności rysdyplamu przeprowadzono przy użyciu następujących skal w odpowiednich zakresach czasowych:</p> <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 miłowy 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> <p>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. Wszystkie zdarzenia niepożądane występujące po rozpoczęciu leczenia rysdyplamem będą zgłaszane do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>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. <i>follow-up visits</i>) odbyły się w 8, 26 i 52 tygodniu. Możliwe było również przeprowadzanie wizyt dodatkowych.</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</p> |                    |           |           |           |



#### Badanie FIREFISH<sup>54</sup>

[*FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)*<sup>55</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*, o *FIREFISH Part 2 (Servais 2020)*, *FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster*, *FIREFISH Part 2 (Masson 2022)*, *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_poster*, *FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster* oraz uzupełniająco dane zawarte w *NCT02913482*<sup>56</sup>

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.

#### 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;

**Badanie FIREFISH<sup>54</sup>**

[*FIREFISH Part 1 (Baranello 2021)<sup>55</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, o FIREFISH Part 2 (Servais 2020), FIREFISH Part 2 (Servais 2020)\_poster, FIREFISH Part 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)\_poster, FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)\_poster* oraz uzupełniająco dane zawarte w *NCT02913482<sup>56</sup>*

- zachowanie zdolności przelknięcia i karmienia doustnego;
- częstość hospitalizacji;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wszystkie punkty końcowe niespełniające kryteriów przedstawionych w ekstrakcji;
- wyniki dla naturalnego przebiegu choroby;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w pacjentolatach i podziale na okresy od 0-6 miesięcy i 6-12 m-cy – wyniki w pacjentolatach zaprezentowano za pomocą analizy zbiorczej;
- 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

## 18.6.5. Badanie ENDEAR / SHINE- ENDEAR

**ENDEAR / SHINE- ENDEAR (publikacja Finkel 2017, Hawkins 2023\_poster)**

### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorych przydzielono w stosunku 2:1 do grupy badanej i grupy kontrolnej ze stratyfikacją względem czasu trwania choroby, określonej jako różnica wieku na wizycie skryningowej i wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych / internetowych (IXRS);

**Zaślepienie:** badanie podwójnie zaślepienie;

**Opis metody zaślepienia:** tak, w celu zachowania zaślepienia interwencja badana lub zabieg pozorowany były podawane chorym przez specjalnie wyznaczoną osobę, która знаła przydział do grup. Natomiast rodzice dziecka oraz badacze odpowiedzialni za ocenę punktów końcowych nie znali przydziału do grup i nie byli obecni przy zabiegu. Zabieg pozorowany obejmował delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, które zabezpieczono opatrunkiem w celu pozorowania wykonania punkcji lędźwiowej. Sponsor badania, rodzice i kluczowy personel ośrodka badawczego byli zaślepieni przez cały czas trwania badania do momentu, w którym wszyscy uczestnicy badania zakończyli okres leczenia, przeprowadzenia ocen skuteczności na końcu badania oraz zablokowania bazy danych;

**Opis utraty chorych z badania:** tak, łącznie z badania utracono 33 (27,0%) z 122 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie NUS 16 (19,8%) z 81 chorych, w tym: 13 (16,0%) chorych z powodu zgonu i 3 (3,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie BSC 17 (41,5%) z 41 chorych, w tym: 16 (39,0%) chorych z powodu zgonu oraz 1 (2,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak,

- analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku lub interwencji kontrolnej w odniesieniu do następujących punktów końcowych: OS, VFS;
- analizę skuteczności przeprowadzono także dla populacji EE (ang. *efficacy evaluable* – skuteczność możliwa do oceny), obejmującej niemowlęta, które zostały zbadane na wizycie w 183, 302 lub 394 dniu badania, w przypadku których odstęp między pierwszą dawką a datą odcięcia wyników badania wynosił co najmniej 190 dni w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie wg skali HINE-2 oraz CHOP-INTEND;
- analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Biogen i Ionis Pharmaceuticals;

**Liczba ośrodków:** 31 ośrodków;

**Okres obserwacji:**

- etap skryningowy: 21 dni;
- mediana (zakres) okresu obserwacji w grupie NUS: 280 (6; 442) dni;
- mediana (zakres) okresu obserwacji w grupie kontrolnej: 187 (20; 423) dni;

Niemowlęta, które ukończyły badanie ENDEAR mogły wziąć udział w otwartej, rozszerzonej fazie badania – w badaniu SHINE<sup>57</sup>. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił ok. 3,5 lat;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ .

W analizie odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie zastosowano dokładny test Fisher'a. W analizie OS i VFS zastosowano test logarytmiczny rang ze stratyfikacją względem czasu trwania choroby. Medianę okresu do zgonu lub trwałej wentylacji oszacowano metoda Kaplana-Meiera;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

<sup>57</sup> celem badania badanie SHINE była ocena długookresowej skuteczności leczenia NUS w zakresie funkcji motorycznych i jakości życia

**ENDEAR / SHINE- ENDEAR (publikacja Finkel 2017, Hawkins 2023\_poster)**
**POPULACJA**
**Kryteria włączenia:**

- chorzy z SMA, u których objawy pojawiły się w wieku niemowlęcym ( $\leq 6$  miesiąca życia);
- dzieci w wieku  $\leq 7$  miesięcy;
- potwierdzenie choroby badaniem genetycznym, wymaganie obecności 2 kopii genu SMN2;
- potwierdzenie badaniem genetycznym SMA 5q spowodowanej homozygotyczną delecją lub heterozygotyczną delecją/mutacją kopii genu SMN1;
- wiek płodowy w momencie narodzin: 37-42 tydzień;
- zgoda na udział w badaniu podpisana przez rodzica lub opiekuna;

**Kryteria wykluczenia:**

- niska saturacja krwi obwodowej ( $< 96$  bez wentylacji);
- masa ciała poniżej 3. centyla zgodnie z lokalnymi wytycznymi;
- objawy SMA w czasie pierwszego tygodnia po narodzinach;
- aktywne zakażenie wymagające podania ogólnoustrojowych leków przeciwwirusowych lub przeciwbakteryjnych;
- choroba mózgu lub rdzenia kręgowego w wywiadzie, która utrudnia przeprowadzenie punkcji lędźwiowej, krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego lub ocenę bezpieczeństwa;
- obecność cewnika do ośrodkowego układu nerwowego;
- nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych, które w ocenie badacza wykluczają chorego z udziału w badaniu;
- stosowanie przez chorego leku na SMA w ramach badań klinicznych, leków biologicznych lub urządzeń 30 dni przed włączeniem do badania;
- terapia genowa, przeszczep komórek lub zastosowanie antysensownych oligonukleotydów w wywiadzie.

**Dane demograficzne**

| Parametr                                                           | Grupa badana (NUS)                                     | Grupa kontrolna (BSC) |            |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
| Liczba chorych                                                     | 80                                                     | 41                    |            |
| Mężczyźni, n (%)                                                   | 37 (46,3)                                              | 17 (41,5)             |            |
| Wiek przyjęcia pierwszej dawki leku, średnia (zakres) [dni]        | 163 (52; 242)                                          | 181 (30; 262)         |            |
| Wiek wystąpienia pierwszych objawów, średnia (zakres) [tyg.]       | 7,9 (2; 18)                                            | 9,6 (1; 20)           |            |
| Wiek, w którym nastąpiła diagnoza, średnia (zakres) [tyg.]         | 12,6 (0; 29)                                           | 17,5 (2; 30)          |            |
| Czas trwania choroby (wizyta skryningowa), średnia (zakres) [tyg.] | 13,2 (0; 25,9)                                         | 13,9 (0; 23,1)        |            |
| Objawy SMA, n (%)                                                  | Hipotonia                                              | 80 (100,0)            | 41 (100,0) |
|                                                                    | Opóźnienie w rozwoju funkcji motorycznych              | 71 (88,8)             | 39 (95,1)  |
|                                                                    | Oddech paradoksalny                                    | 71 (88,8)             | 27 (65,9)  |
|                                                                    | Zapalenie płuc lub objawy ze strony układu oddechowego | 28 (35,0)             | 9 (22,0)   |
|                                                                    | Niedowład kończyn                                      | 79 (98,8)             | 41 (100,0) |

| <b>ENDEAR / SHINE- ENDEAR (publikacja Finkel 2017, Hawkins 2023_poster)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                         |              |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trudności z przełykaniem lub karmieniem | 41 (51,3)    | 12 (29,3)    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Inne                                    | 20 (25,0)    | 14 (34,1)    |
| Chorzy wymagających wentylacji, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                         | 21 (26,3)    | 6 (14,6)     |
| Chorzy wymagających wsparcia w odżywianiu: niezdolni do przełykania / odżywianie przez zgłębnik, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                         | 7 (8,8)      | 5 (12,2)     |
| Wynik w skali HINE-2, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                         | 1,29 (1,07)  | 1,54 (1,29)  |
| Wynik w skali CHOP-INTEND, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                         | 26,63 (8,13) | 28,43 (7,56) |
| Złożony potencjał czynnościowy mięśni (CMAP, ang. <i>compound muscle action potential</i> ), średnia (SD) [mV]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nerw strzałkowy                         | 0,371 (0,31) | 0,317 (0,29) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nerw łokciowy                           | 0,226 (0,19) | 0,225 (0,12) |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                         |              |              |
| <p><b>Interwencja badana:</b> nusinersen podawany dooponowo. Dawkowanie zostało dostosowane do szacowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego niemowlęcia w określonym wieku, w taki sposób, aby był to ekwiwalent dawki 12 mg dla dziecka w wieku co najmniej 2 lat. Lek podawano w 1., 15., 29., 64. dniu badania oraz dawkę podtrzymującą w 183. i 302. dniu badania.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> zabieg pozorowany, który obejmował delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, które zabezpieczono opatrunkiem w celu pozorowania wykonania punkcji lędźwiowej. Zabieg pozorowany przeprowadzano w tych samych dniach badania, w których podawano lek;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego (w tym leków dostępnych bez recepty, leków ziołowych i suplementów w postaci witamin).</p> |                                         |              |              |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                         |              |              |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez trwałej wentylacji;</li> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• HINE-2;</li> <li>• CHOP-INTEND</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                         |              |              |

## 18.6.6. Badanie *SUNFISH*

| Badanie <i>SUNFISH</i><br>[ <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster, SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022), SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023), SUNFISH Part 1 (Day 2022)_poster, SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023), SUNFISH Part 2 (Servais 2023)_poster, SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster</i> ] <sup>58</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, faza 2/3 (w raporcie uwzględniono z badania <i>SUNFISH</i> jedynie dane dla drugiej części badania<sup>59</sup>)</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, podano informację, że zarówno w części 1, jak i części 2 badania chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do trzech grup (stosujących odpowiednio ryśdyplam lub placebo). Chorych stratyfikowano względem wieku chorych (od 2 do 5, 6 do 11, 12 do 17, 18 do 25 lat w momencie randomizacji). Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych / internetowych (IXRS). Wygenerowano osobne listy randomizacyjne dla 1 i 2 części badania;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> podano informację, że placebo podawano w postaci odpowiadającej kolorowi substancji czynnej i substancjom pomocniczym (z wyjątkiem kwasu askorbinowego i wersenianu disodowego) ryśdyplamu. Chorzy w grupie stosującej placebo otrzymywali jednocześnie leki, takie jak: budezonid, tropicamid, cyklopentolan, salbutamol, amoksylinyę, paracetamol, ibuprofen i chlorek sodu. Wszystkie osoby mające bezpośredni kontakt z chorym w ośrodku pozostawali zaślepieni (z wyjątkiem farmaceuty, który nie był zaślepiony). Personelowi sponsora odpowiedzialnego za przeprowadzenie oceny farmakokinetyki RYS zostanie ujawniony kod randomizacji, aby umożliwić odpowiednią identyfikację próbek do analizy. Przed ujawnieniem kodu dane dotyczące farmakokinetyki RYS nie zostały udostępnione zespołowi badawczemu, a ocena mRNA SMN2 i stężenia białka SMN pozostały zaślepienie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, w części 2 podwójnie zaślepionego badania, spośród 180 zrandomizowanych chorych łącznie w badaniu utracono 9 (5,0%) chorych, w tym w grupie 120 chorych, stosującej RYS utracono ich łącznie 8 (6,7%), a w grupie 60 chorych, stosującej PLC był to 1 (1,7%) chory. W poszczególnych okresach obserwacji utrata chorych przedstawiała się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do 12 miesiąca obserwacji łącznie, spośród 180 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 4 chorych (2,2%), w tym:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>w grupie stosującej ryśdyplam</u> utracono łącznie 3 (2,5%) z 120 chorych z powodu rozpoczęcia innego leczenia*;</li> <li>• <u>w grupie stosującej placebo</u> utracono łącznie 1 (1,7%) z 60 chorych z powodu rozpoczęcia innego leczenia*;</li> </ul> </li> <li>• między &gt;12 a 24 miesiącem obserwacji łącznie, utracono kolejnego chorego (0,8%) w grupie RYS, która nadal otrzymywała RYS, z powodu Covid-19;;</li> <li>• po 24. miesiącu obserwacji utracono kolejnych 4 chorych (2,2%) w grupie RYS, która nadal otrzymywała RYS, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego/opiekuna.</li> </ul> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, przedstawiono wyniki pierwotnej analizy skuteczności dla populacji ITT, czyli wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani, niezależnie od tego, czy otrzymywali leczenie, czy nie;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann–La Roche;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (podano tylko informację, że <i>SUNFISH</i> jest badaniem wieloośrodkowym);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 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;</p> |

<sup>58</sup> Jeśli wymagane informacje nie zostały odnalezione w publikacjach pełnotekstowych wykorzystywano dane pochodzące z posterów lub prezentacji

<sup>59</sup> Badanie *SUNFISH* jest badaniem składającym się z dwóch części, z której część pierwsza stanowi etap badania dawki, oceny bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki ryśdyplamu, natomiast część druga ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RYS

**Badanie SUNFISH**

[SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)\_poster, SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022), SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023), SUNFISH Part 1 (Day 2022)\_poster, SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023), SUNFISH Part 2 (Servais 2023)\_poster, SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster]<sup>58</sup>

12 miesięcy: porównanie RYS vs PLC (RCT);

48 miesięcy: wyniki dla RYS->RYS (chorzy zrandomizowani do grupy RYS, następnie dalej otrzymujący RYS);

24 miesiące: wyniki dla PLC->RYS (chorzy zrandomizowani do grupy PLC, następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 12 miesięcy)

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**
**Kryteria włączenia\*\*:**

- potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q;
- kobiety i mężczyźni w wieku od 2 do 25 lat włącznie (w momencie włączenia do badania);
- do części I:
  - chorzy ze SMA typ 2 lub 3 (chodzący lub niechodzący<sup>60</sup>);
  - chorzy ze SMA typ 2 lub 3 (niechodzący);
  - wynik w skali RULM (część A)  $\geq 2$ ;
  - umiejętność samodzielnego siedzenia oceniana w punkcie 9 MFM;
- negatywny wynik testu ciążyowego, zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych oraz ograniczenia w dawstwie nasienia.

**Kryteria wykluczenia:**

- uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania;
- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej;
- hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 m-cy lub planowana w czasie skryningu;
- terapia komórkowa w wywiadzie;
- operacja skoliozy lub stabilizacji stawu biodrowego w roku poprzedzającym badanie przesiewowe lub planowana w czasie następnych 18 m-cy;
- obecność chorób systemowych uznanych za klinicznie istotne przez badacza;
- obecność istotnych klinicznie zaburzeń w EKG;
- chorzy wymagający inwazyjnej wentylacji lub tracheostomii;
- choroba oftalmologiczna w wywiadzie w czasie ostatnich 12 m-cy;
- 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;
- rozpoczęcie leczenia (6 m-cy przed randomizacją) salbutamolem (p.o.) lub innym lekiem z grupy beta-2 adrenergików p.o.;
- wcześniejsze leczenie chlorochiną, hydroksychlorochiną, wigabatryną, retygabiną lub thiorydazydem;
- stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na rysdyplam lub na którykolwiek z jego składników.

**Dane demograficzne dla części 1 badania (Servais 2023\_poster, Mercuri 2023)**

| Parametr         | Chorzy leczeni w ramach części 1 badania |                          |           |
|------------------|------------------------------------------|--------------------------|-----------|
|                  | Chorzy w wieku 2-11 lat                  | Chorzy w wieku 12-25 lat | Ogółem    |
| Liczba chorych   | 31                                       | 20                       | 51        |
| Mężczyźni, n (%) | 17 (54,8)                                | 7 (35,0)                 | 24 (47,1) |

<sup>60</sup> Chorych niechodzących zdefiniowano jako osoby niezdolne do samodzielnego chodzenia na dystansie  $\geq 10$  metrów



| Badanie <i>SUNFISH</i><br>[ <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster, SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022), SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023), SUNFISH Part 1 (Day 2022)_poster, SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023), SUNFISH Part 2 (Servais 2023)_poster, SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster</i> ] <sup>58</sup> |                                                 |                                    |                                    |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Wiek w momencie skryningu, mediana (zakres) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 | 5,0 (2; 11)                        | 14,5 (12; 24)                      | 7,0 (2-24)                        |
| Wiek w momencie pojawienia się objawów, mediana (zakres) [miesiące]                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                 | 13 (4; 70)                         | 16 (2; 34)                         | 14 (2; 70)                        |
| Czas trwania choroby, mediana (zakres) [miesiące] <sup>***</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 | 49,9 (21; 127)                     | 167,4 (133; 275)                   | 78,1 (21; 275)                    |
| Typ SMA, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SMA typu 2                                      | 23 (74,2)                          | 14 (70,0)                          | 37 (72,5)                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SMA typu 3                                      | 8 (25,8)                           | 6 (30,0)                           | 14 (27,5)                         |
| Liczba kopii genu SMN2, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                                               | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2                                               | 0 (0,0)                            | 1 (5,0)                            | 1 (2,0)                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3                                               | 28 (90,3)                          | 18 (90,0)                          | 46 (90,2)                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4                                               | 3 (9,7)                            | 1 (5,0)                            | 4 (7,8)                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | nieznana                                        | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                           |
| Funkcje motoryczne osiągnięte w momencie rozpoczęcia badania <sup>#</sup> , n (%)                                                                                                                                                                                                                                                       | Zdolność chodu                                  | 6 (19,4)                           | 3 (15,0)                           | 9 (17,6)                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zdolność siedzenia                              | 31 (100,0)                         | 8 (40,0)                           | 39 (76,5)                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zdolność stania                                 | 6 (19,4)                           | 3 (15,0)                           | 9 (17,6)                          |
| Wsparcie terapią BiPAP < 16 godzin dziennie                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 | 8 (25,8)                           | 4 (20,0)                           | 12 (23,5)                         |
| Skolioza, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | krzywizna od 0 do $\geq 40^\circ$               | 13 (41,9)                          | 16 (80,0)                          | 29 (56,9)                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ciężka postać (>40° skrzywienia)                | 1 (3,2)                            | 5 (25,0)                           | 6 (11,8)                          |
| Wcześniejsze operacje w zakresie SMA <sup>##</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ogółem                                          | 2 (6,5)                            | 7 (35,0)                           | 9 (17,6)                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | fuzja kręgosłupa z oprzyrządowaniem segmentowym | 0 (0,0)                            | 3 (15,0)                           | 3 (5,9)                           |
| Wynik w skali MFM32, średnia (SD) [punkty]                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 | 44,4 (11,9)/<br>N=24 <sup>^^</sup> | 40,9 (18,2)/<br>N=20 <sup>^^</sup> | 42,9<br>(15,0)/N=44 <sup>^^</sup> |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD) [punkty]                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 | b/d                                | b/d                                | 18,47 (8,24)                      |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD) [punkty]                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 | b/d                                | b/d                                | 17,45 (16,92)                     |
| Dane demograficzne dla części 2 badania ( <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i> )                                                                                                                                                                                                                  |                                                 |                                    |                                    |                                   |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 | RYS                                | Placebo                            | Ogółem                            |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                 | 120                                | 60                                 | 180                               |
| Wiek w momencie skryningu, mediana (zakres) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 | 9 (2-25)                           | 9 (2-24)                           | 9 (2-25)                          |
| Wiek w momencie pojawienia się objawów, średnia (SD) [miesiące]                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                 | 14,1 (8,4)                         | 18,5 (21,1)                        | 15,5 (14,1)                       |
| Wiek, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2-5                                             | 37 (30,8)                          | 18 (30,0)                          | 55 (30,6)                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6-11                                            | 39 (32,5)                          | 18 (30,0)                          | 57 (31,7)                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 12-17                                           | 30 (25,0)                          | 16 (26,7)                          | 46 (25,6)                         |



| Badanie <i>SUNFISH</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                        |                       |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| [ <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster, SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022), SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023), SUNFISH Part 1 (Day 2022)_poster, SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023), SUNFISH Part 2 (Servais 2023)_poster, SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster</i> ] <sup>58</sup>                                                                                                                                 |                 |                        |                       |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 18-25           | 14 (11,7)              | 8 (13,3)              | 22 (12,2)              |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 | 59 (49,2)              | 30 (50,0)             | 89 (49,4)              |
| Typ SMA, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SMA typu 2      | 84 (70,0)              | 44 (73,3)             | 128 (71,1)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SMA typu 3      | 36 (30,0)              | 16 (26,7)             | 52 (28,9)              |
| Liczba kopii genu SMN2, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2               | 3 (2,5)                | 1 (1,7)               | 4 (2,2)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3               | 107 (89,2)             | 50 (83,3)             | 157 (87,2)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4               | 10 (8,3)               | 8 (13,3)              | 18 (10,0)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | nieznana        | 0 (0,0)                | 1 (1,7)               | 1 (0,6)                |
| Skolioza, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak             | 76 (63,3)              | 44 (73,3)             | 120 (66,7)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kąt > 40 stopni | 34 (28,3)              | 23 (38,3)             | 57 (31,7)              |
| Operacja skoliozy przed włączeniem do badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak             | 29 (24,2)              | 17 (28,3)             | 46 (25,6)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nie             | 63 (52,5)              | 33 (55,0)             | 96 (53,3)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brak danych     | 28 (23,3)              | 10 (16,7)             | 38 (21,1)              |
| Wynik w skali MFM32, średnia (SD) [punkty]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 | 45,48<br>(12,09)/N=115 | 47,35<br>(10,12)/N=59 | 46,11<br>(11,46)/N=174 |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD) [punkty]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 | 19,65<br>(7,22)/N=119  | 20,91<br>(6,41)/N=58  | 20,06<br>(6,97)/N=177  |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD) [punkty]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 | 16,10 (12,46)          | 16,62 (12,09)         | 16,27 (12,30)          |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                        |                       |                        |
| <b>Interwencja badana: rysdyplam</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                        |                       |                        |
| RYS podawany doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |                        |                       |                        |
| <b>Interwencja kontrolna: placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                        |                       |                        |
| PLC podawane doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny). Placebo nie zawierało żadnej substancji aktywnej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                        |                       |                        |
| <b>Część 1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                        |                       |                        |
| Część 1 badania <i>SUNFISH</i> stanowiła 12-tygodniowy okres badania dawki RYS. Po ukończeniu 12-tygodniowego okresu przyjmowania rysdyplamu, chorzy kontynuowali leczenie zgodnie z przydziałem do grup w ramach otwartej fazy rozszerzonej badania.                                                                                                                                                                                         |                 |                        |                       |                        |
| W ramach części pierwszej badania chorych przydzielono do 5 kohort:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                        |                       |                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy otrzymujący RYS w dawce 3 mg (RYS N=7, PLC N=3);</li> <li>• chorzy otrzymujący RYS w dawce 5 mg (RYS N=7, PLC N=3);</li> <li>• chorzy otrzymujący RYS w dawce 0,02 mg/kg; 0,05 mg/kg; 0,15 mg/kg (RYS N=7, PLC N=3);</li> <li>• chorzy otrzymujący RYS w dawce 0,05 mg/kg; 0,15 mg/kg (RYS N=7, PLC N=4);</li> <li>• chorzy otrzymujący RYS w dawce 0,25 mg/kg (RYS N=7; PLC N=3).</li> </ul> |                 |                        |                       |                        |
| Chorzy przydzieleni do wyżej wymienionych kohort oraz do kohorty B3, w której chorzy stosowali RYS w dawce 0,25 mg/kg, otrzymywali RYS w fazie rozszerzonej badania: kontynuowali leczenie w przypadku jeśli zostali stratyfikowani do grupy stosującej RYS lub w przypadku chorych przydzielonych do grupy PLC, rozpoczęli leczenie RYS w dawce wybranej do drugiej części badania (N=51).                                                   |                 |                        |                       |                        |
| <b>Część 2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                        |                       |                        |
| W ramach części 2 badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rysdyplamu; RYS podawano w dawce ustalonej w części 1 badania:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                        |                       |                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg w przypadku chorych o masie ciała <math>\geq</math> 20 kg;</li> <li>• 0,25 mg w przypadku chorych o masie ciała &lt; 20 kg.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                        |                       |                        |

#### Badanie SUNFISH

[SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)\_poster, SUNFISH Part 2 (Day 2021)\_poster, SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022), SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023), SUNFISH Part 1 (Day 2022)\_poster, SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023), SUNFISH Part 2 (Servais 2023)\_poster, SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)\_poster]<sup>58</sup>

**Leczenie wspomagające:** Chorzy przydzieleni do grupy stosującej placebo otrzymywali leki takie jak: budezonid, tropicamid, cyklopentolan, salbutamol, amoksycylinę, paracetamol, ibuprofen i chlorek sodu. Chorzy stosowali podobne leczenie wspomagające zarówno w grupie RYS jak i PLC.

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena w skali MFM32;
- ocena w skali RULM;
- ocena w skali HFMSE;
- ocena w skali SMAIS;
- ocena w skali CGI-C.
- profil bezpieczeństwa.

##### Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS;
- punkty końcowe oceniające parametry wydolnościowe.

\* na leczenie NUS przeszło odpowiednio dwóch chorych z ramienia RYS oraz jeden chory z ramienia PLC

\*\*w posterze do części 1 badania podano informacje, że kryteria włączenia do badania różniły się między częścią 1 a częścią 2

\*\*\*czas między wystąpieniem objawów a rozpoczęciem leczenia

^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

# zdolność siedzenia definiuje się jako wynik  $\geq 1$  w pytaniu 9. w ocenie MFM, a brak zdolności siedzenia jako wynik  $< 1$  w pytaniu 9. w ocenie MFM; zdolność stania definiuje się jako wynik  $\geq 1$  w pytaniu 25. w ocenie MFM, a brak zdolności stania jako wynik  $< 1$  w pytaniu 25. w ocenie MFM; zdolność chodzenia definiuje się jako wynik  $\geq 2$  w pytaniu 20. W ocenie HFMSE (zdolność do wykonania  $> 4$  kroków bez pomocy), a brak zdolności chodzenia jako wynik  $< 2$  w pytaniu 20. w ocenie HFMSE (zdolność do wykonania  $\leq 4$  kroków bez pomocy)

## poprzednie operacje chorych z SMA obejmowały wprowadzenie magnetycznie sterowanych prętów rosnących, wprowadzenie tradycyjnych prętów rosnących, fuzję kręgosłupa z segmentowym oprzyrządowaniem, rozluźnienie ścięgna kolana i operację dopasowania prętów

## 18.6.7. Badanie *CHERISH*

### *CHERISH (publikacja Mercuri 2018)*

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorych przydzielono w stosunku 2:1 do grupy badanej i grupy kontrolnej ze stratyfikacją względem wieku (<6 lat vs. ≥6 lat). Randomizację przeprowadzono przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych / internetowych (IXRS);

**Zaślepienie:** badanie podwójnie zaślepienie;

**Opis metody zaślepienia:** tak, w celu zachowania zaślepienia interwencja badana lub zabieg pozorowany były podawane chorym przez specjalnie wyznaczoną osobę, która знаła przydział do grup. Natomiast rodzice dziecka oraz badacze odpowiedzialni za ocenę punktów końcowych nie znali przydziału do grup i nie byli obecni przy zabiegu. W celu zachowania zaślepienia chorzy zostali poddani sedacji na czas trwania zabiegu. Zabieg pozorowany obejmował delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, które zabezpieczono opatrunkiem w celu pozorowania wykonania punkcji lędźwiowej;

**Opis utraty chorych z badania:** tak, łącznie z badania utracono 1 (0,8%) z 126 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie NUS 1 (1,2%) z 84 chorych z powodu nieotrzymania 4. dawki leku;
- w grupie BSC nie utracono żadnego z 42 chorych;

W grupie NUS 66 (78,6%) z 84 chorych, a w grupie BSC 34 (81,0%) z 42 chorych ukończyło 15-miesięczny okres obserwacji. W badaniu 26 (20,6%) z 126 dzieci zostało wcześniej włączonych do otwartego etapu przedłużonego;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak,

- analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku lub interwencji kontrolnej w odniesieniu do zmiany wyniku w skali HFMSE i RULM względem wartości początkowych oraz odsetka chorych z odpowiedzią wg HFMSE;
- analizę skuteczności przeprowadzono także dla populacji EE (ang. *efficacy evaluable* – skuteczność możliwa do oceny), obejmującej niemowlęta, w przypadku których odstęp między pierwszą dawką a datą odcięcia wyników badania wynosił 15 mies. w odniesieniu do osiągnięcia kamieni milowych wg WHO;
- dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy przyjęli co najmniej 3 dawki badanego leku/interwencji kontrolnej oraz nie naruszyli protokołu badania;
- analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Biogen i Ionis Pharmaceuticals;

**Liczba ośrodków:** 24 ośrodki (10 państw);

**Okres obserwacji:**

- etap skyningowy: 4 tyg.;
- etap podwójnie zaślepiony badania: 15 mies. (w tym 9 mies. leczenia i 6 mies. obserwacji);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ .

W końcowej analizie zmiany LSM w wyniku HFMSE, liczba osiągniętych kamieni milowy wg WHO na dziecko, różnice LSM w zmianach wyniku w skalach względem wartości początkowych zostały oparte na analizie kowariancji z dopasowaniem do wieku dziecka;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**CHERISH (publikacja Mercuri 2018)**
**POPULACJA**
**Kryteria włączenia:**

- chorzy z SMA, u których objawy pojawiły się >6 miesiąca życia;
- wiek 2-12 lat;
- potwierdzenie badaniem genetycznym SMA 5q spowodowanej homozygotyczną delecją lub heterozygotyczną delecją lub mutacją kopii genu SMN1;
- umiejętność samodzielnego siedzenia;
- brak umiejętności samodzielnego chodzenia w wywiadzie;
- wynik w skali HFMSE w zakresie 10-54;
- zgoda na udział w badaniu podpisana przez rodzica lub opiekuna;

**Kryteria wykluczenia:**

- niewydolność oddechowa, definiowana jako konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez >6h/dobę;
- ciężkie przykurcze, które zdaniem badaczy uniemożliwiłyby ocenę wyniku w skali HFMSE;
- ciężka skolioza widoczna w badaniu radiograficznym (skolioza >40 stopni wg Cobba);
- chorzy wymagający wsparcia w odżywianiu (większość pokarmów przyjmowanych przez zgłębnik);
- aktywne zakażenie wymagające podania ogólnoustrojowych leków przeciwwirusowych lub przeciwbakteryjnych;
- hospitalizacja, wsparcie w odżywianiu lub zdarzenie ze strony układu oddechowego 2 miesiące przed rozpoczęciem badania;
- choroba mózgu lub rdzenia kręgowego w wywiadzie, która utrudnia przeprowadzenie punkcji lędźwiowej lub krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego;
- obecność cewnika do ośrodkowego układu nerwowego;
- znaczne nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych lub EKG;
- stosowanie przez chorego leku na SMA w ramach badań klinicznych, leków biologicznych lub urządzeń 30 dni przed włączeniem do badania;
- leczenie kwasem walproinowym lub hydroksykarbamidem 3 miesiące przed rozpoczęciem badania;
- terapia genowa, przeszczep komórek lub zastosowanie antysensownych oligonukleotydów w wywiadzie.

**Dane demograficzne**

| Parametr                                                            | Grupa badana (NUS) | Grupa kontrolna (BSC) |           |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------|
| Liczba chorych                                                      | 84                 | 42                    |           |
| Mężczyźni, n (%)                                                    | 38 (45,2)          | 21 (50,0)             |           |
| Wiek (wizyta skryningowa), mediana (zakres) [lata]                  | 4,0 (2; 9)         | 3 (2; 7)              |           |
| Wiek wystąpienia pierwszych objawów, mediana (zakres) [mies.]       | 10,0 (6; 20)       | 11,0 (6; 20)          |           |
| Wiek, w którym nastąpiło rozpoznanie, mediana (zakres) [mies.]      | 18,0 (0; 48)       | 18,0 (0; 46)          |           |
| Czas trwania choroby (wizyta skryningowa), mediana (zakres) [mies.] | 39,3 (8; 94)       | 30,2 (10; 80)         |           |
| Rasa, n (%)                                                         | Biała              | 64 (76,2)             | 30 (71,4) |
|                                                                     | Żółta              | 16 (19,0)             | 7 (16,7)  |
|                                                                     | Czarna             | 1 (1,2)               | 1 (2,4)   |
|                                                                     | Inna               | 3 (3,6)               | 4 (9,5)   |
| <6 r.ż.                                                             | 70 (83,3)          | 36 (85,7)             |           |

| <b>CHERISH (publikacja Mercuri 2018)</b>                   |                                             |            |            |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|------------|
| Wiek (wizyta skryningowa), n (%)                           | ≥6 r.ż.                                     | 14 (16,7)  | 6 (14,3)   |
| Region geograficzny, n (%)                                 | Ameryka Północna                            | 47 (56,0)  | 23 (54,8)  |
|                                                            | Europa                                      | 28 (33,3)  | 14 (33,3)  |
|                                                            | Azja                                        | 9 (10,7)   | 5 (11,9)   |
| Uczestnictwo w fizjoterapii, n (%)                         |                                             | 78 (92,9)  | 38 (90,5)  |
| Liczba kopii genu SMN2, n (%)                              | 2                                           | 6 (7,1)    | 4 (9,5)    |
|                                                            | 3                                           | 74 (88,1)  | 37 (88,1)  |
|                                                            | 4                                           | 2 (2,4)    | 1 (2,4)    |
|                                                            | Nieznana                                    | 2 (2,4)    | 0 (0,0)    |
| Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju (kiedykolwiek), n (%) | Umiejętność samodzielnego siedzenia         | 84 (100,0) | 42 (100,0) |
|                                                            | Umiejętność samodzielnego stania            | 11 (13,1)  | 12 (28,6)  |
|                                                            | Umiejętność chodzenia z pomocą              | 20 (23,8)  | 14 (33,3)  |
|                                                            | Umiejętność samodzielnego chodzenia ≥4,57 m | 0 (0,0)    | 0 (0,0)    |
| Wynik w skali HFMSE, średnia (SD)                          |                                             | 22,4 (8,3) | 19,9 (7,2) |
| Wynik w skali RULM, średnia (SD)                           |                                             | 19,4 (6,2) | 18,4 (5,7) |
| Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju wg WHO, średnia (SD)  |                                             | 1,4 (1,0)  | 1,5 (1,0)  |
| Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju wg WHO, mediana (IQR) |                                             | 1 (1; 1)   | 1 (1; 2)   |
| Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju wg WHO, n (%)         | Samodzielne siedzenie                       | 84 (100,0) | 42 (100,0) |
|                                                            | Czworakowanie                               | 16 (19,0)  | 8 (19,0)   |
|                                                            | Stanie z pomocą                             | 9 (10,7)   | 8 (19,0)   |
|                                                            | Chodzenie z pomocą                          | 7 (8,3)    | 3 (7,1)    |
|                                                            | Stanie samodzielne                          | 3 (3,6)    | 3 (7,1)    |
|                                                            | Chodzenie samodzielnie                      | 0 (0,0)    | 0 (0,0)    |
| Łączny 1wynik w odniesieniu do kamieni milowych            | 1                                           | 66 (78,6)  | 29 (69,0)  |
|                                                            | 2                                           | 10 (11,9)  | 9 (21,4)   |
|                                                            | 3                                           | 1 (1,2)    | 1 (2,4)    |

| <b>CHERISH (publikacja Mercuri 2018)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |         |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|---------|
| rozwoju wg WHO, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4 | 5 (6,0) | 1 (2,4) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5 | 2 (2,4) | 2 (4,8) |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |         |         |
| <p><b>Interwencja badana:</b> nusinersen podawany dooponowo w dawce 12 mg. Lek podawano w 1., 29., 85. dniu badania oraz dawkę podtrzymującą w 274. dniu badania. Dzieci pozostawały pod obserwacją w ośrodku przez co najmniej 24 godziny po wykonaniu pierwszego zabiegu oraz co najmniej 6 godzin po każdym kolejnym zabiegu;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> zabieg pozorowany, który obejmował delikatne nakłucie igłą miejsca nad odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa, które zabezpieczono opatrunkiem w celu pozorowania wykonania punkcji lędźwiowej. Zabieg pozorowany przeprowadzano w tych samych dniach badania, w których podawano lek;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone było stosowanie leczenia mającego na celu łagodzenie zdarzeń niepożądanych lub terapii wspomagających zgodnie z wytycznymi.</p> |   |         |         |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |         |         |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RULM;</li> <li>• HFMSE;</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe inne niż wskazane w PICOS.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |         |

## 18.6.8. Badanie *JEWELFISH*

| Badanie <i>JEWELFISH</i> <sup>61</sup><br>[ <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> , <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez</i> , <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster</i> oraz uzupełniająco dane zawarte w <i>NCT03032172</i> oraz w dokumencie od Wnioskodawcy ( <i>Roche 2020_b</i> ) <sup>62</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 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></p> <p>w 12-miesięcznym okresie obserwacji 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>w 24-miesięcznym okresie obserwacji z badania utracono łącznie 17 (9,8%) 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, w tym 1 (0,6%) z powodu wycofania się z udziału w badaniu oraz 1 (0,6%) w związku z otrzymaniem innego leczenia;</li> <li>• spośród 76 chorych leczonych uprzednio nusinersenem łącznie utracono 9 (11,8%) chorych, w tym po 1 (1,3%) chorym 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, z powodu niekontynuowania terapii w związku z pandemią COVID-19 oraz z powodu niestosowania badanego leku oraz po 2 (2,6%) chorych z powodu braku chęci przemieszczania się, w celu przyjęcia leku oraz ze względu na fakt, że RYS został udostępniony komercyjnie;</li> <li>• spośród 71 chorych leczonych uprzednio olesoksymem utracono łącznie 6 (8,5%) chorych, w tym 2 (2,8%) z powodu wycofania się z udziału w badaniu oraz po 1 (1,4%) z powodu decyzji badacza przed podaniem pierwszej dawki (ze względu na ograniczony dostęp do żył chorego), w związku z otrzymaniem innego leczenia, ze względu na wczesny dostęp RYS w programie oraz bez podanej przyczyny;</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 wieloośrodkowym);</p> |

<sup>61</sup> Celem badania *JEWELFISH* była ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysydylamu

<sup>62</sup> Jeśli wymagane informacje nie zostały odnalezione w publikacjach pełnotekstowych wykorzystywano dane pochodzące z posterów, prezentacji lub bazy clinicaltrials.gov w trzeciej kolejności, w przypadku braku danych opisujących metodykę badania czy charakterystykę chorych, informacji poszukiwano w dokumencie od Wnioskodawcy (*Roche 2020\_b*). 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>61</sup>

[JEWELFISH (Chiriboga 2020)\_poster, JEWELFISH (Chiriboga 2021)\_prez, JEWELFISH (Chiriboga 2023), JEWELFISH (Chiriboga 2023)\_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od Wnioskodawcy (Roche 2020\_b)<sup>62]</sup>

#### Okres obserwacji

Analiza statystyczna: b/d;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- wiek od 6 mies. do 60 lat;
- potwierdzone rozpoznanie autosomalnego recesywnego SMA 5q;
- wcześniejsze uczestnictwo w badaniu MOONFISH (RO6885247) lub badaniach, w których uczestnicy przyjmowali:
  - nusinersen (przyjęcie  $\geq 4$  dawek leku i ostatnia dawka przyjęta  $\geq 90$  dni przed kwalifikacją do badania);
  - olesoksym (ostatnia dawka leku przyjęta  $\leq 12$  m-cy i  $\geq 90$  dni przed kwalifikacją do badania);
  - AVXS-101 (czas leczenia  $\geq 12$  m-cy przed kwalifikacją do badania);
- 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;
- 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 zglębniaka 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 włośniczkowej 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 thioridazydem;
- 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;



| Badanie JEWELFISH <sup>61</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                           |                 |                                  |           |                                 |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------|---------------------------------|------------------------------------|
| [JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster, JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez, JEWELFISH (Chiriboga 2023), JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od Wnioskodawcy (Roche 2020_b) <sup>62</sup> ]                                                                                |                           |                 |                                  |           |                                 |                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie inhibitora lub induktora FMO1 lub FMO3 w okresie 2 tygodni (lub w czasie 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed rozpoczęciem stosowania RYS;</li> <li>• stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość na RYS.</li> </ul> |                           |                 |                                  |           |                                 |                                    |
| 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)                       |                                    |
| 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>  |

| Badanie JEWELFISH <sup>61</sup><br>[JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster, JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez, JEWELFISH (Chiriboga 2023), JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od Wnioskodawcy (Roche 2020_b) <sup>62</sup> ] |                                          |                                  |                      |                                 |                                       |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Podwichnięcie lub zwicnięcie 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>     |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |                                  |                      |                                 |                                       |                   |
| Czas trwania leczenia RYS, mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                          | 23,69 (1,0–30,4)                         | 3,04 (0,0–32,8)                  | 3,12 (0,1–8,8) /N=70 | 2,14 (0,1–3,0)                  | 3,02 (0,0–32,8) /N=173 <sup>###</sup> |                   |
| Czas trwania leczenia, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 - ≤6 mies.                             | 4 (30,8)                         | 55 (72,4)            | 57 (81,4) /N=70                 | 14 (100,0)                            | 130 (75,1) /N=173 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                      | >6 - ≤12 mies.                           | 0 (0,0)                          | 16 (21,1)            | 13 (18,6) /N=70                 | 0 (0,0)                               | 29 (16,8) /N=173  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                      | >12 - ≤18 mies.                          | 1 (7,7)                          | 2 (2,6)              | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)                               | 3 (1,7) /N=173    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                      | >18 - ≤24 mies.                          | 2 (15,4)                         | 2 (2,6)              | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)                               | 4 (2,3) /N=173    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                      | >24 mies.                                | 6 (46,2)                         | 1 (1,3)              | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)                               | 7 (4,0) /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                                                                                                                                                                                                                                                       | Oczekiwanie uzyskania dodatkowego efektu | 8 (57,1)/N=14                    |                      |                                 |                                       |                   |

| Badanie <i>JEWELFISH</i> <sup>61</sup><br>[ <i>JEWELFISH (Chiriboga 2020)_poster</i> , <i>JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez</i> , <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster</i> oraz uzupełniająco dane zawarte w <i>NCT03032172</i> oraz w dokumencie od Wnioskodawcy ( <i>Roche 2020_b</i> ) <sup>62]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|
| <i>JEWELFISH</i> wśród chorych leczonych uprzednio AVXS-101 <sup>^^</sup> , n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Preferencja opiekuna       | 4 (28,6)/N=14 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Brak skuteczności leczenia | 2 (14,3)/N=14 |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |               |
| <p><b>Interwencja badana: RYS</b></p> <p>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 <i>JEWELFISH</i>.</p> <p>Czas trwania leczenia RYS (mediana (zakres)) wyniósł odpowiednio:</p> <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> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>                                                       |                            |               |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |               |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <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> </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.tj. punkty związane z pomiarami farmakokinetyki oraz farmakodynamiki;</li> <li>• eksploracyjne punkty końcowe tj. wynik w skali RULM, HFMSE, MFM32 .</li> </ul> |                            |               |

\*dane pochodzące z *clinicaltrials.gov* i *JEWELFISH (Chiriboga 2021)\_prez*

\*\*dane pochodzące z dokumentu od Wnioskodawcy (*Roche 2020\_b*)

^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 chorych do STR1VE i 1 chory 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  $\geq 1$  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*)

## 18.7. Charakterystyka badań RWE włączonych do analizy

### 18.7.1. Badania RWE dla rysdyplamu

Tabela 151.  
Charakterystyka badań RWE dla rysdyplamu włączonych do analizy

|                               | Hahn 2022                                                                                                                                                                                   | Kwon 2022                                                                                                                                                                    | Sitas 2024                                                                                                                                                                                                | Cornell 2024                                                                                                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodyka</b>               |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
| Rodzaj badania                | Badanie wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)                                                                                                                              | Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)                                                                                                | Badanie jednoramienne, jednoośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)                                                                                                                             | Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)                                                            |
| Ocena jakości badania         | <b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)                                                                                                                | <b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)                                                                                                 | <b>Skala NICE:</b> 5/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno, badanie prowadzone w 1 ośrodku)                                                                                              | <b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)                                                             |
| Klasyfikacja AOTMiT           | IVC                                                                                                                                                                                         | IVC                                                                                                                                                                          | IVC                                                                                                                                                                                                       | IVC                                                                                                                                      |
| Przydział chorych do grup     | W okresie od 12 marca 2020 r. do 30 marca 2021 r. do badania włączono 36 chorych z SMA typu 1 i 98 chorych z SMA typu 2 przebywających m.in na oddziałach pediatrycznych i neurologicznych. | Do programu rozszerzonego dostępu do RYS włączano chorych z SMA typu 1 lub SMA typu 2, którzy nie mieli dostępu do leczenia RYS przed jego komercyjną dostępnością.          | Do programu kwalifikowali się dorośli chorzy z SMA typu 1, 2 lub 3 i jedną do czterech kopii genu SMN2 leczeni RYS w Chorwacji. Do badania włączono 31 chorych wcześniej nieleczonych z SMA typu 2 lub 3. | Do programu kwalifikowali się chorzy z Wielkiej Brytanii z SMA typu 1 lub 2 leczeni RYS w okresie od września 2020 r. do grudnia 2021 r. |
| Opis utraty chorych z badania | Spośród wyjściowej liczby 134 chorych 1 (0,7%) chory z grupy SMA typu 1 nie spełnił kryteriów włączenia.<br>Spośród 133 chorych włączonych do programu pilnej pomocy                        | Spośród 155 chorych utracono łącznie 6 (3,9%), w tym 3 (1,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,3%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 1 (0,6%) | b/d                                                                                                                                                                                                       | b/d                                                                                                                                      |

|                           | <i>Hahn 2022</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Kwon 2022</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>Sitas 2024</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>Cornell 2024</i>                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <p>(ang. <i>compassionate use program</i>) 22 (16,5%) chorych nie ukończyło 120-dniowego okresu wypłukiwania po wcześniejszym leczeniu nusinersenem przed zakończeniem programu.</p> <p>Ostatecznie do analizy bezpieczeństwa włączono 111 chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę RYS (SMA typu 1: N=31, SMA typu 2: N=80).</p>                                                                                                                     | <p>chorego z powodu chęci zastosowania innego leczenia (onasemnogen abeparvovec).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Sponsor</b>            | Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Genentech, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Autorzy nie otrzymali żadnego finansowania w związku z tym badaniem.</p> <p>Gromadzenie danych zostało częściowo sfinansowane przez firmę Roche</p>                                                 |
| <b>Liczba ośrodków</b>    | 23 (Niemcy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 23 (USA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (Chorwacja)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 17 (Wielka Brytania)                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kryteria włączenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 2</math> miesięcy;</li> <li>potwierdzone rozpoznanie SMA typu 1 lub SMA typu 2 związanego z 5q (w tym genetyczne potwierdzenie homozygotycznej delekcji lub złożonej heterozygotyczności przewidującej utratę funkcji genu SMN1);</li> <li>brak odpowiedzi/tolerancji na żadne zatwierdzone opcje terapeutyczne ze względu na stan medyczny np. złożone nieprawidłowości kręgosłupa, takie jak</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 2</math> miesięcy;</li> <li>potwierdzone rozpoznanie SMA typu 1 lub SMA typu 2 związanego z 5q (w tym genetyczne potwierdzenie homozygotycznej delekcji lub złożonej heterozygotyczności przewidującej utratę funkcji genu SMN1);</li> <li>oznaki, objawy lub historia kliniczna SMA typu 1 lub SMA typu 2;</li> <li>nie kwalifikowanie się do dostępnych i</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>potwierdzone rozpoznanie SMA typu 1,2 lub 3 związanego z 5q i 1 do 4 kopii genu SMN2;</li> <li>objawy kliniczne przypisywane SMA typu 2 lub SMA typu 3;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia (ang. <i>treatment-naive</i>).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>&gt;2</math> miesięcy i <math>&lt;18</math> lat;</li> <li>rozpoznanie SMA typu 1 lub 2;</li> <li>brak kwalifikacji do dostępnego leczenia</li> </ul> |

|                             | <i>Hahn 2022</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>Kwon 2022</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Sitas 2024</i>                                       | <i>Cornell 2024</i>                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                             | <p>ciężka skolioza lub zespolenie kręgow, wysokie ryzyko związane z sedacją wykluczające dokanałowe podanie nusinersenu przy akceptowalnym ryzyku bezpieczeństwa;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi: sprawności oceniona przez lekarza prowadzącego leczenie, udokumentowana klinicznie istotnym spadkiem na skali motorycznej powszechnie stosowanej do monitorowania SMA;</li> <li>• nadwrażliwość na nusinersen /onasemnogen abeparvovec lub ich substancje pomocnicze.</li> </ul> | <p>zatwierdzonych metod leczenia SMA lub brak możliwości kontynuacji leczenia ze względu na stan zdrowia (np. skolioza o ciężkim nasileniu), ryzyko braku/utruty skuteczności obecnej terapii określone przez lekarza prowadzącego lub pandemię COVID-19</p>                                                                      |                                                         |                                                         |
| <b>Kryteria wykluczenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek ciężki stan chorobowy lub leczenie, które w ocenie lekarza prowadzącego wykluczało bezpieczny udział w badaniu;</li> <li>• przyjęcie dawki podtrzymującej nusinersenu w czasie 120 dni lub onasemnogen abeparvovec w czasie 12 tygodni przed rozpoczęciem stosowania RYS</li> </ul>                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjęcie dawki podtrzymującej nusinersenu lub innej terapii ukierunkowanej na SMN2 w czasie 120 dni lub onasemnogen abeparvovec w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania RYS;</li> <li>• nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby po 3 miesiącach od otrzymania</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d</li> </ul> |

|                                                |                         | <i>Hahn 2022</i>                                                                                                                                                                            |  | <i>Kwon 2022</i>                                                                                                                                                                                                   |  | <i>Sitas 2024</i>                                           |  | <i>Cornell 2024</i>                                                                                               |  |
|------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                |                         |                                                                                                                                                                                             |  | onasemnogenu abeparvovec.                                                                                                                                                                                          |  |                                                             |  |                                                                                                                   |  |
| <b>Dane demograficzne</b>                      |                         |                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                             |  |                                                                                                                   |  |
| Parametr                                       |                         | SMA typu 1                                                                                                                                                                                  |  | SMA typu 2                                                                                                                                                                                                         |  | Ogółem                                                      |  | Ogółem                                                                                                            |  |
| Liczba chorych, N                              |                         | 111                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                    |  | 155                                                         |  | 31                                                                                                                |  |
|                                                |                         | 31                                                                                                                                                                                          |  | 80                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                             |  | 92                                                                                                                |  |
| Wiek w momencie włączenia, średnia (SD) [lata] |                         | 13,5 (11,1)                                                                                                                                                                                 |  | 29,0 (14,0)                                                                                                                                                                                                        |  | 13,0 (10,0)                                                 |  | 30 (18; 65)***                                                                                                    |  |
| Mężczyźni, n (%)                               |                         | 17 (54,8)                                                                                                                                                                                   |  | 31 (38,8)                                                                                                                                                                                                          |  | 73 (47,1)                                                   |  | 15 (48,4)                                                                                                         |  |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg]                  |                         | 25,8 (9,84)/ N=29                                                                                                                                                                           |  | 46,3 (19,4)                                                                                                                                                                                                        |  | 30,8 (18,6)                                                 |  | ^                                                                                                                 |  |
| Typ SMA, n (%)                                 | SMA typu 1              | 31 (27,9)*                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                    |  | 73 (47,1)                                                   |  | -                                                                                                                 |  |
|                                                | SMA typu 2              | 80 (72,1)*                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                    |  | 82 (52,9)                                                   |  | 15 (48,4)                                                                                                         |  |
|                                                | SMA typu 3              | -                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                    |  | -                                                           |  | 16 (51,6)                                                                                                         |  |
| Wcześniejsze leczenie, n (%)                   | Nusinersen              | 23 (74,2)                                                                                                                                                                                   |  | 37 (46,3)                                                                                                                                                                                                          |  | 101 (65,2)                                                  |  | brak                                                                                                              |  |
|                                                | Onasemnogen abeparvovec | 0 (0,0)                                                                                                                                                                                     |  | 0 (0,0)                                                                                                                                                                                                            |  | 9 (5,8)                                                     |  | brak                                                                                                              |  |
|                                                | NUS i OA                | b/d                                                                                                                                                                                         |  | b/d                                                                                                                                                                                                                |  | 11 (7,1)                                                    |  | brak                                                                                                              |  |
| Czas trwania leczenia, średnia (SD) [miesiące] |                         | 5,0 (2,7)                                                                                                                                                                                   |  | 3,4 (1,9)                                                                                                                                                                                                          |  | 4,8 (0,3; 9,2)**                                            |  | ^^                                                                                                                |  |
| <b>Interwencja</b>                             |                         |                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                             |  |                                                                                                                   |  |
| Interwencja badana                             |                         | RYS doustnie 0,75 mg/ml roztworu wodnego raz dziennie o mniej więcej tej samej porze każdego dnia.<br>W celu ponownego obliczenia dawki na podstawie masy ciała i uzupełnienia leków chorym |  | RYS doustnie raz dziennie. Chorzy w wieku od 2 miesięcy do <2 lat otrzymywali 0,20 mg/kg/dobę, chorzy w wieku ≥2 lat (<20 kg) otrzymywali 0,25 mg/kg/dobę, a chorzy w wieku ≥2 lat (≥20 kg) otrzymywali 5 mg/dobę. |  | RYS w dawce 5 mg doustnie raz dziennie przez minimum 1 rok. |  | Dawkowanie zgodne z ChPL Evrysdi®, podanie doustne.<br>• chorzy w wieku od 2 mies. do <2 lat: RYS 0,20 mg/kg/dobę |  |

|                                                  | <i>Hahn 2022</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Kwon 2022</i>                                                        | <i>Sitas 2024</i>                                                                                                      | <i>Cornell 2024</i>                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | zalecano wizyty dwa razy w miesiącu. Schemat dawkowania był identyczny z zaleceniami dotyczącymi dawkowania zawartymi w ChPL Evrydsi® tj. chorzy w wieku od 2 miesięcy do <2 lat otrzymywali 0,20 mg/kg/dobę, chorzy w wieku ≥2 lat (<20 kg) otrzymywali 0,25 mg/kg/dobę, a chorzy w wieku ≥2 lat (≥20 kg) otrzymywali 5 mg/dobę. |                                                                         |                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku ≥2 lat i o masie ciała &lt;20 kg: RYS 0,25 mg/kg/dobę;</li> <li>chorzy w wieku ≥2 lat i o masie ciała ≥20 kg: RYS 5 mg/dobę.</li> </ul> |
| <b>Punkty końcowe</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM, 6MWT, RHS JFLS i jakość życia;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>                                                                                                                       |
| <b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>brak.</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>brak.</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>brak.</li> </ul>                                                                                                                                       |

\*w stosunku do populacji ogółem N=111

\*\*mediana (zakres)

\*\*\*wiek, mediana (zakres) [lata]

^SMA typu 2: 20–30 kg 6 chorych, 30–40 kg 5 chorych, 40–60 kg 1 chorey, >60 kg 3 chorych; SMA typu 3: <65 kg 10 chorych, >65 kg 6 chorych.

^^podano informację, że chorzy włączeni do badania, byli leczeni RYS przez co najmniej 1 rok. Dodatkowo, ponad 1/3 chorych (38,7%) była leczona przez 2,5 roku, mediana (SD): 30 mies. (0,5774) w ramach programu (od grudnia 2020 r.). Pozostali chorzy przystąpili do leczenia w styczniu 2022 roku, mediana (SD): 16 mies. (1,5121)

#płeć 2 chorych nie została wyszczególniona

##wynik przedstawiony jako n/N (%). Status związany z wcześniejszym leczeniem był znany dla 89 (96,7%) z 92 chorych. Leczenie nie było stosowane u 56 (60,9%) chorych. Wśród 33 (35,9%) z 92 chorych stosujących wcześniej terapię, poza NUS, 3 otrzymywało wcześniej RYS i 2 otrzymywało wcześniej oleksim w badaniach klinicznych. Dla pozostałych 3 chorych wcześniejsze leczenie nie zostało zdefiniowane



## 18.7.2. Badania RWE dla nusinersenu

**Tabela 152.**  
**Charakterystyka badań dla NUS włączonych do analizy – metodyka cz.1**

| Badanie (publikacja) | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                                  | Ocena jakości badania                                                 | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                                             | Przydział chorych do grup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pechmann 2023</i> | Obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, wieloośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o* | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno) | Interwencja badana: NUS (chorzy z rejestru SMARtCARE przyjmowali NUS w dawce 12 mg (dawka nasycająca w dniach 0., 14., 28. i 63.), a następnie co 4 miesiące [NICE 2019]);<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d                | Do badania włączono 143 chorych leczonych NUS zarejestrowanych w bazie danych do 15 lutego 2021 r.<br>Chorych podzielono na 2 kohorty w zależności od wieku w momencie rozpoczęcia leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorta 1a: chorzy ≤2 lat (N=88);</li> <li>• kohorta 1b: chorzy &gt;2 lat (N=55).</li> </ul> Definicję podgrup oparto na wcześniejszych wynikach dotyczących różnych odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do funkcji motorycznych u dzieci młodszych lub starszych niż 24 miesiące. | Spośród 143 chorych łącznie utracono 10 (7,0%) chorych, w tym: 7 (4,9%) chorych zmieniło leczenie na RYS i 3 (2,1%) chorych utracono z okresu obserwacji.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Maggi 2020</i>    | Retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o*                 | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno) | Interwencja badana: NUS w dawce 12 mg w postaci wstrzyknięcia dokanałowego (dawka nasycająca na początku badania, w 14., 28., i 63. dniu, a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące: po 6 miesiącach, po 10 miesiącach i po 14 miesiącach, zgodnie | Do badania włączono 116 chorych leczonych w ośrodkach drugo- lub trzeciorzędowej opieki nad chorymi z SMA.<br>Chorych podzielono na 2 podgrupy ze względu na typ SMA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SMA typu 2: N=13 chorych;</li> <li>• SMA typu 3: N=103 chorych.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                | Spośród 149 przebadanych chorych 5 chorych zostało wykluczonych z powodu wieku <18 lat na początku badania; 4 chorych z powodu wystąpienia choroby >18 r.ż.; 2 chorych z powodu nieukończenia fazy osiągnięcia dawki całkowitej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 chorego z powodu przejścia do farmakologicznego badania klinicznego i 21 chorych, których dane nie zostały zebrane do 6 miesięcy badania. |

| Badanie (publikacja)   | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                     | Ocena jakości badania                                                                                                     | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                              | Przydział chorych do grup                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                         |                                                                                                                           | ze standardowym protokołem)<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Pechmann 2023a</i>  | Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o*   | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)                                                     | Interwencja badana: NUS (chorzy z rejestru SMArtCARE przyjmowali NUS w dawce 12 mg (dawka nasycająca w dniach 0., 14., 28. i 63.), a następnie co 4 miesiące [NICE 2019]);<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d | Do badania włączono chorych leczonych NUS zidentyfikowanych w bazie danych rejestru SMArtCARE.<br>Chorych podzielono na 2 podgrupy ze względu na wiek w momencie rozpoczęcia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci: chorzy &lt;18 lat: N=114;</li> <li>• Dorośli: chorzy ≥18 lat: N=117.</li> </ul> | Do 38. miesiąca spośród 114 chorych <18. roku życia utracono łącznie 59 (51,8%) chorych i spośród 117 chorych ≥18. roku życia utracono łącznie 62 (53,0%) chorych**                                                                                 |
| <i>Pane 2023</i>       | Obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramiennie. Klasyfikacja AOTMiT: n/o* | Skala NICE: 6/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy) | Interwencja badana: NUS;<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                                                                                                                   | Chorzy byli rekrutowani w ramach programu wczesnego dostępu do leczenia SMA typu 1, który rozpoczął się w listopadzie 2016 r., gdy NUS stał się dostępny. Do badania włączono 48 chorych, którzy ukończyli 4 lata obserwacji.                                                                                           | Spośród 68 włączonych chorych łącznie utracono 20 (29,4%) chorych, w tym: 5 (7,4%) chorych ze względu na zmianę leczenia, po 7 (14,6%) chorych z powodu przerwania leczenia i przeniesienia do innego ośrodka oraz 1 (1,5%) chorego z powodu zgonu. |
| <i>Scheijmans 2022</i> | Obserwacyjne, kohortowe, jednoośrodkowe,                                | Skala NOS<br>Dobór próby: **<br>Porównywalność: **                                                                        | Interwencja badana: NUS podany zgodnie protokołem tj. dawka nasycająca w dniach 0., 14., 28. i 63., a                                                                                                                                   | Do badania włączono chorych z SMA leczonych w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Utrechcie w okresie od maja 2017 r. do lipca 2019 r.                                                                                                                                                                                   | Spośród 69 ostatecznie włączonych chorych łącznie utracono 6 (8,7%) chorych, w tym 5 (7,2%) chorych (1 z typem 1c, 3 z typem 2a i 1 z typem 2b) z powodu zakończenia leczenia                                                                       |

| Badanie (publikacja)      | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                    | Ocena jakości badania                                                     | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Przydział chorych do grup                                                                                                                                                                                                                                                                  | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | Klasyfikacja AOTMiT: III C                                             | Punkt końcowy: **                                                         | <p>następnie co 4 miesiące w formie iniekcji dokanałowej;</p> <p>Interwencja kontrolna (historyczna grupa kontrolna): brak,</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d (przed dokanałowym podaniem NUS zastosowano krem lidokaina/ prilokaina u chorych &lt;1 r.ż. oraz znieczulenie ogólne za pomocą anestetyków wziewnych lub propofolu podawanego i.v. na oddziale intensywnej terapii lub sali operacyjnej u dzieci w wieku ≥1 r.ż.)</p> | Do porównania wykorzystano dane historyczne nieleczonych chorych z holenderskiego rejestru SMA. <sup>^</sup>                                                                                                                                                                               | NUS podczas obserwacji i przejścia na doustny RYS w ramach badania JEWELFISH oraz 1 (1,4%) chorego z powodu zgonu niezwiązanego z leczeniem. |
| <i>Vázquez-Costa 2022</i> | Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: III B | Skala NOS<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: **<br>Punkt końcowy: *** | <p>Interwencja badana: NUS w postaci wstrzyknięcia dokanałowego w dawce 12 mg (dawka nasycająca w dniach 0., 14., 28. i 65., a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące;</p> <p>Interwencja kontrolna: brak,</p>                                                                                                                                                                                                                 | <p>Do badania włączono chorych z SMA leczonych w 5 ośrodkach w Hiszpanii.</p> <p>Chorych podzielono na 2 grupy ze względu na leczenie NUS lub brak leczenia:<sup>^</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy leczenia: N=39</li> <li>• Chorzy nieleczeni: N=40.</li> </ul> | b/d                                                                                                                                          |

| Badanie (publikacja)   | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                  | Ocena jakości badania                                                 | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                              | Przydział chorych do grup                                                                                                                         | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                      |                                                                       | Leczenie wspomagające: opieka wielodyscyplinarna wszystkich chorych                                                                                                                                     |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Szabo 2020</i>      | Obserwacyjne, retrospektywne, dwuśrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o* | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno) | Interwencja badana: NUS;<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                                                                                   | Do badania pierwotnie włączono 57 chorych z SMA, którzy otrzymali pierwszą dawkę NUS na Węgrzech w okresie od kwietnia 2018 r. do grudnia 2019 r. | Spośród 57 chorych łącznie utracono 3 (5,3%) chorych (wszyscy chorzy z SMA typu 1), w tym 2 (3,5%) chorych z powodu leczenia we włoskim programie rozszerzone dostępu i braku dostępu do danych dotyczących wyjściowych funkcji motorycznych oraz 1 (1,8%) chorego z powodu braku dostępu do danych dotyczących wyjściowego poziomu CHOP INTEND. |
| <i>Łusakowska 2023</i> | Obserwacyjne, prospektywne, dwuśrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o*   | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno) | Interwencja badana: NUS w postaci wstrzyknięcia dokanałowego w dawce 12 mg (dawka nasycająca w dniach 0., 14., 28. i 63., a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące;<br>Interwencja kontrolna: n/d, | Do badania włączono 130 chorych z SMA leczonych NUS między marcem 2019 r. a styczniem 2022 r. w ramach narodowego programu lekowego.              | Spośród 130 przebadanych chorych łącznie utracono 10 (7,7%) chorych, w tym 7 (5,4%) chorych z powodu niewystarczającego okresu obserwacji oraz 3 (2,3%) chorych z powodu przerwania leczenia <sup>63</sup> .                                                                                                                                     |

<sup>63</sup> 12 letni chłopiec z SMA typu 3, który przystąpił do badania klinicznego, 24-letnia kobieta z SMA typu 3, która nie tolerowała nakłucia lędźwiowego i 26-letni mężczyzna z SMA typu 1, który zmarł przed piątą dawką NUS z powodu krwawienia z tracheostomii niezwiązanego z leczeniem

| Badanie (publikacja)         | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                                         | Ocena jakości badania                                                                                        | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                                          | Przydział chorych do grup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                                             |                                                                                                              | <p>Leczenie wspomagające: b/d (podano informacje, że znieczulenie miejscowe (krem lidokaina/prilokaina) lub sedacja były oferowane wszystkim chorym i stosowane w razie potrzeby)</p>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><i>Ergenekon 2022</i></p> | <p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o*</p>              | <p>Skala NICE: 6/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno, badanie prowadzone w 1 ośrodku)</p> | <p>Interwencja badana: NUS w postaci wstrzyknięcia dokanałowego w czasie 1-3 minut w dawce 12 mg (dawka nasycająca w dniach 1., 29. i 60. a następnie dawka podtrzymująca po 180 dniach; Interwencja kontrolna: n/d, Leczenie wspomagające: b/d</p> | <p>Do badania włączono 52 chorych z SMA typu 1 leczonych NUS.<br/>Chorych podzielono na 2 podgrupy na podstawie wieku w momencie rozpoczęcia leczenia NUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 1 (≤6 mies.): N=19;</li> <li>• Grupa 2 (&gt;6 mies.): N=33.</li> </ul> <p>Chorzy byli leczeni w okresie od września 2017 r. do lipca 2020 r.</p> | <p>Spośród 52 chorych włączonych do badania łącznie utracono 6 (87%) chorych, w tym w grupie 1 (N=19) utracono 3 (15,8%) chorych oraz w grupie 2 (N=33) utracono 3 (9,1%) chorych. Wszystkich chorych utracono z powodu zgonu.</p> |
| <p><i>Kotulska 2022</i></p>  | <p>Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o*</p> | <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)</p>                                 | <p>Interwencja badana: NUS podawany dokanałowo w dawce nasycającej 12 mg w dniach 1., 15., 29. i 57., a następnie w dawkach podtrzymujących 12 mg co 4 miesiące;</p>                                                                                | <p>Do badania włączono 298 chorych leczonych NUS biorących udział w polskim programie lekowym dla chorych z SMA.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Spośród 298 chorych utracono 2 (0,7%) chorych z powodu zgonu, 3 (1,0%) chorych z powodu zmiany terapii na RYS i 1 (0,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji. Ostatecznie do analizy włączono 292 chorych.</p>          |

| Badanie (publikacja)     | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                                     | Ocena jakości badania                                                     | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                                                                    | Przydział chorych do grup                                                                                                                                                                                                                                        | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                                                                         |                                                                           | Interwencja kontrolna: n/d,<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Modrzejewska 2021</i> | Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe.<br>Klasyfikacja AOTMiT: n/o* | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)     | Interwencja badana: NUS podawany dokanałowo w dawce 12 mg w dniach 1., 15., 30. i 60., a następnie co 4 miesiące;<br>Interwencja kontrolna: n/d,<br>Leczenie wspomagające: b/d (podano informację, że w razie potrzeby stosowano znieczulenie miejscowe, takie jak krem EMLA) | Do badania włączono łącznie 26 chorych z SMA typu 1 biorących udział w programie rozszerzonego dostępu w Polsce.                                                                                                                                                 | b/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>De Wel 2021</i>       | Obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne, kohortowe,<br>Klasyfikacja AOTMiT: III C     | Skala NOS<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: **<br>Punkt końcowy: *** | Interwencja badana: NUS podawany dokanałowo w dawce 12 mg przez 14 miesięcy zgodnie ze standardowym schematem dawkowania;<br>Interwencja kontrolna: (historyczna grupa kontrolna): brak,<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                        | Do retrospektywnej części badania włączono 48 dorosłych chorych z rozpoznaniem SMA typu 3 lub 4. ^<br><br>16 z tych chorych wzięło udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym mającym na celu zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa dooponowego leczenia NUS. | Spośród 48 chorych wszyscy chorzy zostali włączeni do analizy w retrospektywnej części badania.<br>Po zastosowaniu kryterium wykluczenia do udziału w prospektywnej części badania utracono łącznie 20 (41,7%) chorych, w tym 4 (8,3%) chorych utracono z powodu odmowy wyrażenia zgody, a 5 (10,4%) chorych z powodu zgonu.<br>Do udziału kwalifikowało się potencjalnie 18 z 48 chorych. 1 chory został wykluczony z powodu |

| Badanie (publikacja)   | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                                  | Ocena jakości badania                                                                                 | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                 | Przydział chorych do grup                                                                                                                                                                                                                             | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                                      |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                       | aktywnego alkoholizmu, natomiast 1 chorego utracono w wyniku rozpoznania dotychczas nieznannej malformacji Chiari typu 1. Ostatecznie do prospektywnej części badania włączono 16 chorych.                                                                                                                                                                                               |
| <i>Tscherter 2022</i>  | Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, Klasyfikacja AOTMiT: n/o*                 | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)                                 | Interwencja badana: NUS (podano jedynie informację, że faza nasycająca trwała do 63. dnia leczenia);<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                          | Do badania włączono dane pochodzące od 44 chorych z SMA zebrane przez szwajcarski rejestr dla zaburzeń nerwowo-mięśniowych (Swiss-Reg-NMD), leczonych NUS przez co najmniej 6 miesięcy.<br>W badaniu wykorzystano dane zebrane do 31 sierpnia 2020 r. | Spośród 48 chorych leczonych NUS, 4 (8,3%) chorych zostało wykluczonych z analizy.<br>Spośród 44 chorych włączonych do obserwacji utracono łącznie 3 (6,8%) chorych po 1 (2,3%) chorym z powodu: włączenia do badania klinicznego z innym lekiem, narastających trudności z wykonaniem nakłucia lędźwiowego z powodu skoliozy; zwiększonego ciśnienia otwarcia przy nakłuciu lędźwiowym. |
| <i>Bjelica 2023</i>    | Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: n/o* | Skala NICE: 6/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno, badanie prowadzone w 1 ośrodku) | Interwencja badana: NUS podawany dokanałowo w dawce nasycającej 12 mg w dniach 0., 14., 28. i 63., a następnie w dawkach podtrzymujących 12 mg co 4 miesiące;<br>Interwencja kontrolna: n/d,<br>Leczenie wspomagające: b/d | Do badania włączono dane pochodzące od 38 chorych z SMA zebrane przez niemiecki Oddział Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Hanowerze (Department of Neurology of Hannover Medical School) w okresie od kwietnia 2018 r. do grudnia 2022 r.          | b/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Brakemeier 2021</i> | Obserwacyjne, prospektywne,                                                          | Skala NICE: 6/8 (brak informacji,                                                                     | Interwencja badana: NUS podawany                                                                                                                                                                                           | Do badania włączono dane pochodzące od 22 chorych z SMA zebrane przez niemiecki                                                                                                                                                                       | b/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



| Badanie (publikacja) | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT                                                      | Ocena jakości badania                                                                                 | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                                                                                             | Przydział chorych do grup                                                                                                                                               | Opis utraty chorych z badania                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | jednoramiennie, jednoośrodkowe.<br>Klasyfikacja AOTMiT: n/o*                             | że chorzy zostali włączani kolejno, badanie prowadzone w 1 ośrodku)                                   | dokanałowo w dawce nasycającej 12 mg w dniach 1., 14., 28. i 63., a następnie w dawkach podtrzymujących 12 mg co 4 miesiące zgodnie ze standardowym schematem dawkowania;<br>Interwencja kontrolna: n/d,<br>Leczenie wspomagające: b/d | Oddział Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Essen (Department of Neurology, University Medicine Essen) w okresie od lipca 2017 do grudnia 2022 r.                      |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Walter 2019</i>   | Obserwacyjne, prospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe.<br>Klasyfikacja AOTMiT: n/o* | Skala NICE: 6/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno, badanie prowadzone w 1 ośrodku) | Interwencja badana: NUS podawany dokanałowo w dawce nasycającej 12 mg w dniach 1., 14., 28. i 63., a następnie w dawkach podtrzymujących 12 mg (w dniach 180. i 300.);<br>Interwencja kontrolna: n/d,<br>Leczenie wspomagające: b/d    | Do badania włączono dane pochodzące od 19 chorych z SMA leczonych od października 2017 r. do maja 2019 r. Dane zbierano podczas rutynowych wizyt chorych.               | Spośród 19 chorych 2 (10,5%) chorych wycofało zgodę po czwartym wstrzyknięciu ze względu na subiektywne obawy dotyczące bezpieczeństwa dotyczące rozwoju wodogłowia i planowanej ciąży, w związku z czym nie było ich na wizycie kontrolnej podczas 4. wizyty. |
| <i>Gunther 2024</i>  | Obserwacyjne, prospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, międzynarodowe               | Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno)                                 | Interwencja badana: NUS w dawce 12 mg podawany dokanałowo w dawce nasycającej, a                                                                                                                                                       | Do badania włączono chorych leczonych NUS zidentyfikowanych w bazie danych rejestru SMArtCARE w okresie 07.2017-05.2022 r. na terenie Niemiec, Szwajcarii oraz Austrii. | Utracono łącznie 186 (47,8%) z 389 chorych, w tym 148 (38,0%) chorych nie osiągnęło wymaganych okresów obserwacji oraz 38 (9,8%) chorych z powodu przerwania leczenia.                                                                                         |



| Badanie (publikacja) | Rodzaj badania, klasyfikacja AOTMiT | Ocena jakości badania | Interwencja badana i leczenie wspomagające                                                                                                                   | Przydział chorych do grup | Opis utraty chorych z badania |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|                      | Klasyfikacja AOTMiT: n/o*           |                       | następnie w dawkach podtrzymujących co 4 mies., zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.<br>Interwencja kontrolna: n/d,<br>Leczenie wspomagające: b/d |                           |                               |

\*w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego

\*\* na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji co do udziału chorych w kolejnych momentach pomiaru

^w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla chorych leczonych NUS

**Tabela 153.**  
**Charakterystyka badań dla NUS włączonych do analizy – metodyka cz.2**

| Badanie (publikacja) | Sponsor          | Liczba ośrodków      | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pechmann 2023</i> | Biogen, Novartis | 28 (Niemcy, Austria) | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &lt;18 lat;</li> <li>brak zdolności samodzielnego siedzenia;</li> <li>udokumentowana charakterystyka wyjściowa choroby i funkcji motorycznych.</li> </ul> | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty</li> </ul> |

| Badanie (publikacja)  | Sponsor                         | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kryteria wykluczenia                                                                               | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                    | końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Maggi 2020</i>     | brak <sup>64</sup>              | 18 (Włochy)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniczne i molekularne rozpoznanie SMA typu 2 lub SMA typu 3;</li> <li>• rozpoczęcie leczenia NUS w wieku dorosłym (&gt;18 r.ż.);</li> <li>• dane kliniczne dostępne co najmniej na początku badania (początek leczenia) i po 6 miesiącach leczenia.</li> </ul> | b/d                                                                                                | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RULM;</li> <li>• 6MWT;</li> <li>• HFMSE;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, 6MWT, profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul> |
| <i>Pechmann 2023a</i> | Biogen, Novartis Gene Therapies | 38 (b/d)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetycznie potwierdzone rozpoznanie 5q-SMA;</li> <li>• pisemna zgoda chorych i ich opiekunów;</li> <li>• zdolność do samodzielnego chodzenia (SMA typu 3);</li> </ul>                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata zdolności samodzielnego poruszania się.</li> </ul> | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RULM;</li> <li>• 6MWT;</li> <li>• HFMSE;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

<sup>64</sup> Autorzy nie zadeklarowali konkretnego grantu na te badania od żadnej agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.

| Badanie (publikacja)    | Sponsor                                         | Liczba ośrodków     | Kryteria włączenia                                                                                                                                   | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                                 |                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>udokumentowana wyjściowa charakterystyka i funkcja motoryczna przed rozpoczęciem leczenia.</li> </ul>         |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, 6MWT, profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><i>Pane 2023</i></p> | <p>Ministerstwo Zdrowia we Włoszech, Biogen</p> | <p>b/d (Włochy)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>SMA typu 1;</li> <li>co najmniej 1 ocena po 12, 24 i 48 miesiącach od podania pierwszej dawki NUS.</li> </ul> | <p>b/d</p>           | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).</li> </ul> |

| Badanie (publikacja)      | Sponsor                                                                 | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Scheijmans 2022</i>    | Prinses Beatrix Spierfonds, Stichting Spieren voor Spieren.             | 1 (Holandia)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie holenderskich kryteriów refundacji tj.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &lt;9,5 lat w momencie rozpoczęcia leczenia;</li> <li>2 lub 3 kopie genu SMN2.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                  | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).</li> </ul> |
| <i>Vázquez-Costa 2022</i> | FundAME, CuidAME, Instituto de Salud Carlos III, Generalitat Valenciana | 5 (Hiszpania)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie potwierdzone rozpoznanie SMA (homozygotyczna delekcja lub złożona heterozygotyczna mutacja w genie SMN1)</li> <li>wiek &gt;15 r.ż. podczas wizyty początkowej;</li> <li>dane długoterminowe dotyczące co najmniej jednej skali motorycznej w momencie zamknięcia badania (sierpień 2020 r.).</li> </ul> | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |

| Badanie (publikacja)   | Sponsor                                       | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                               |                 |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Szabo 2020</i>      | Stypendium badawcze Węgierskiej Akademii Nauk | 2 (Węgry)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>SMA;</li> <li>rozpoczęcie leczenia NUS na Węgrzech w okresie od kwietnia 2018 r. do grudnia 2019 r.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;18 miesięcy w przypadku chorych z SMA typu 1;</li> <li>wiek &gt;18 lat w przypadku chorych z SMA typu 2 lub SMA typu 3;</li> <li>osiągnięcie wyniku &gt;10 pkt. w skali HFMSSE w przypadku chorych z SMA typu 2 lub SMA typu 3;</li> <li>wymagana stała wentylacja tj. ≥16 godzin dziennie.</li> </ul> | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).</li> </ul> |
| <i>Łusakowska 2023</i> | Biogen POL-SMG-17-11166                       | 2 (Polska)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>SMA typu 1c-3 (klasyfikacja oparta na podstawie osiągnięcia najwyższego kamienia milowego);</li> </ul>         | b/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM;</li> <li>6MWT;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Badanie (publikacja) | Sponsor | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                        | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|---------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |         |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie potwierdzone rozpoznanie SMA wraz z oceną liczby kopii genu SMN2;</li> <li>brak przeciwwskazań do nakłucia lędźwiowego.</li> </ul>                     |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>HFMSE;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, 6MWT, profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      |
| Ergenekon 2022       | b/d     | 1 (Turcja)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie potwierdzone rozpoznanie SMA typu 1;</li> <li>leczenie za pomocą NUS;</li> <li>obserwacja przez co najmniej 180 dni od podania 1 dawki NUS.</li> </ul> | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).</li> </ul> |

| Badanie (publikacja)     | Sponsor                                                                                                          | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                   | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                            | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kotulska 2022</i>     | b/d<br>(w publikacji znajduje się jedynie informacja, że autorzy otrzymali honoraria od Roche, Biogen, Novartis) | 16 (Polska)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\leq 18</math> r. ż.;</li> <li>spełnianie kryteriów Narodowego Programu Lekowego: rozpoznanie objawowego lub przeobjawowego SMA;</li> <li>znana liczba kopii genu SMN2.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwwskazanie do nakłucia lędźwiowego;</li> <li>wszczepione przetoki do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego.</li> </ul> | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).</li> </ul> |
| <i>Modrzejewska 2021</i> | b/d                                                                                                              | 3 (Polska)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzone badaniem genetycznym (bialleliczna delecja genu SMN) rozpoznanie SMA typu 1;</li> <li>potwierdzona liczba kopii genu SMN2.</li> </ul>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego.</li> </ul>                                                                     | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |

| Badanie (publikacja)  | Sponsor                                      | Liczba ośrodków  | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                     | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                              |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          | bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>De Wel 2021</i>    | Biogen                                       | 1 (Belgia)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie potwierdzone rozpoznanie 5q SMA;</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>SMA typu 3 lub 4;</li> <li>stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych przez kobiety przez cały czas trwania badania;</li> <li>pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wszelkie (względne) przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego, takie jak operacja skoliozy w wywiadzie.</li> </ul> | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM;</li> <li>6MWD;</li> <li>HFMSE;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, 6MWD, profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul> |
| <i>Tscherter 2022</i> | Stypendium Swiss Muscle Society to CT Rüschi | b/d (Szwajcaria) | <ul style="list-style-type: none"> <li>SMA typu 1-3;</li> <li>leczenie za pomocą NUS przez co najmniej 6 miesięcy</li> </ul>                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem NUS.</li> </ul>                                                       | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z populacją analizowaną w</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |



| Badanie (publikacja)   | Sponsor      | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia                                                                                                                                      | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|--------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |              |                 |                                                                                                                                                         |                      | ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione (w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności).                                                                 |
| <i>Bjelica 2023</i>    | Projekt DEAL | 1 (Niemcy)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie rozpoznanie 5q SMA;</li> <li>wiek ≥18 r.ż.</li> </ul> <p style="text-align: right;">potwierdzone</p> | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM;</li> <li>HFMSE.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul> |
| <i>Brakemeier 2021</i> | Biogen       | 1 (Niemcy)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie rozpoznanie 5q SMA;</li> <li>wiek ≥18 r.ż.</li> </ul> <p style="text-align: right;">potwierdzone</p> | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM;</li> <li>HFMSE.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p>                                                                                                                                                                                                 |

| Badanie (publikacja) | Sponsor                                                                                                                                 | Liczba ośrodków                   | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                                         |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                       |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Walter 2019</i>   | b/d<br>(w publikacji znajduje się jedynie informacja, że autorzy otrzymali honoraria m.in. od: Avexis, Roche, Biogen, Novartis, Pfizer) | 1 (Niemcy)                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie potwierdzone rozpoznanie 5q SMA typu 3;</li> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>                                                                    | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM;</li> <li>HFMSE;</li> <li>6MWT.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE, 6MWT, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione.</li> </ul> |
| <i>Gunther 2024</i>  | Brak sponsora komercyjnego (dane pochodzą z rejestru akademickiego) Biogen, Novartis, Roche (wsparcie finansowe rejestru)               | b/d (Niemcy, Szwajcaria, Austria) | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetycznie potwierdzone rozpoznanie 5q SMA związanego z homozygotyczną delecją eksonu 7, 8 lub obu, lub mutacja heterozygotyczna SMN1;</li> <li>stosowanie leczenia NUS przez minimum 14 miesięcy.</li> </ul> | b/d                  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RULM;</li> <li>HFMSE;</li> <li>6MWT;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <p>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż ocena w skali RULM, HFMSE,</p>                                                                                       |

| Badanie (publikacja) | Sponsor | Liczba ośrodków | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|---------|-----------------|--------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |         |                 |                    |                      | 6MWT, profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione. W przypadku braku dostępności danych dla RYS dla SMA typu 2, nie ekstrahowano danych dla skuteczności przedstawionych dla chorych na SMA typu 2. |

**Tabela 154.**  
**Charakterystyka badań dla NUS włączonych do analizy – dane demograficzne**

| Badanie (publikacja) | Liczba chorych, n (%) |             | Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [miesiące] |           | Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące] |             | Czas trwania choroby, mediana (min; max) [lata] | Typ SMA, n (%) |           | Liczba kopii SMN2 |                                                                                                           | OBS      |
|----------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|----------------|-----------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                      | Ogółem                |             | Chorzy ≤2 lat                                                |           | Chorzy ≤2 lat                                                 |             |                                                 |                |           |                   |                                                                                                           |          |
| <i>Pechmann 2023</i> | Ogółem                | 143 (100,0) | Chorzy ≤2 lat                                                | 2,8 (2,5) | Chorzy ≤2 lat                                                 | 8,4 (6,0)   | b/d                                             | b/d            | 1         | 2 (1,4)           | 38 mies.<br>Średnia (SD) [mies.]:<br>Chorzy ≤2lat: 23,3 (12,9)<br>Chorzy >2lat: 27,6 (11,0) <sup>^^</sup> |          |
|                      | Chorzy ≤2 lat         | 88 (61,5)   | Chorzy >2 lat                                                | 6,2 (7,8) | Chorzy >2 lat                                                 | 89,8 (58,4) |                                                 |                | 2         | 82 (57,3)         |                                                                                                           |          |
|                      | Chorzy >2 lat         | 55 (38,5)   |                                                              |           |                                                               |             |                                                 |                | 3         | 37 (25,9)         |                                                                                                           |          |
|                      |                       |             |                                                              |           |                                                               | ≥4          | 4 (2,8)                                         |                |           |                   |                                                                                                           |          |
| <i>Maggi 2020</i>    | 116 (100,0)           |             | 3 (0; 17)* [lata]                                            |           | 34 (18; 72)* [lata]                                           |             | 29 (3; 63)                                      | SMA typu 2     | 13 (11,2) | 2                 | 5 (4,3)                                                                                                   | 14 mies. |
|                      |                       |             |                                                              |           |                                                               |             |                                                 |                |           | 3                 | 36 (31,0)                                                                                                 |          |
|                      |                       |             |                                                              |           |                                                               |             |                                                 |                |           | 103 (88,8)        | 4                                                                                                         |          |

| Badanie (publikacja) | Liczba chorych, n (%) |             | Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [miesiące] |                     | Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące] |                     | Czas trwania choroby, mediana (min; max) [lata] | Typ SMA, n (%) |             | Liczba kopii SMN2 |           |                 |                                    | OBS      |
|----------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------------|-----------|-----------------|------------------------------------|----------|
|                      |                       |             |                                                              |                     |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   |           |                 |                                    |          |
|                      |                       |             |                                                              |                     |                                                               |                     |                                                 | SMA typu 3     |             | nieznana          | 21 (18,1) |                 |                                    |          |
| Pechmann 2023a       | Ogółem                | 231 (100,0) | Dzieci                                                       | 40,8 (30,4; 51,5)** | Dzieci                                                        | 103,3 (89; 117,6)** | b/d                                             | SMA typu 3     | 231 (100,0) | Dzieci (N=114)    |           | Dorośli (N=117) |                                    | 38 mies. |
|                      |                       |             |                                                              |                     |                                                               |                     |                                                 |                |             | 1                 | 0 (0,0)   | 1               | 2 (1,7)                            |          |
|                      | 2                     | 10 (8,8)    | 2                                                            | 4 (3,4)             |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   |           |                 |                                    |          |
|                      | 3                     | 35 (30,7)   | 3                                                            | 24 (20,5)           |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   |           |                 |                                    |          |
|                      | ≥4                    | 57 (50,0)   | ≥4                                                           | 67 (57,3)           |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   |           |                 |                                    |          |
|                      | niana                 | 12 (10,5)   | niana                                                        | 20 (17,1)           |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   |           |                 |                                    |          |
| Pane 2023            | 48 (100,0)            |             | b/d                                                          |                     | 3,3 (3,6) [lata] #                                            |                     | b/d                                             | SMA typu 1     | 48 (100,0)  |                   | 1         | 1 (2,1)         |                                    | 4 lata   |
|                      |                       |             |                                                              |                     |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   | 2         | 33 (68,8)       |                                    |          |
|                      |                       |             |                                                              |                     |                                                               |                     |                                                 |                |             |                   | 3         | 14 (29,2)       |                                    |          |
| Scheijmans 2022      | 69 (100,0)            |             | 9 (0; 36)^                                                   |                     | 54 (2; 117)^                                                  |                     | 43 (0; 114)^ [miesiące]                         | SMA typu 1     | 23 (33,3)   | 2                 | 7 (10,1)  |                 | Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies. |          |
|                      |                       |             |                                                              |                     |                                                               |                     |                                                 | SMA typu 2     | 30 (43,5)   | 3                 | 52 (75,4) |                 |                                    |          |

| Badanie (publikacja) | Liczba chorych, n (%) |            | Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [miesiące] | Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące] |                        | Czas trwania choroby, mediana (min; max) [lata]                | Typ SMA, n (%) |           | Liczba kopii SMN2 |           | OBS                                                    |
|----------------------|-----------------------|------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------|-----------|-------------------|-----------|--------------------------------------------------------|
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                        |                                                                |                |           |                   |           |                                                        |
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                        |                                                                | SMA typu 3     | 16 (23,2) | 4                 | 10 (14,5) |                                                        |
| Vázquez-Costa 2022   | Ogółem                | 79 (100,0) | b/d                                                          | Chorzy leczeni                                                | 33,35 (13,35) [lata] # | 22,82 (16,85; 34,3) <sup>***</sup> (dla chorych leczonych NUS) | SMA typu 2     | 10 (25,6) | 1                 | 0 (0,0)   | Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.                       |
|                      | Chorzy leczeni        | 39 (49,4)  |                                                              | Chorzy nieleczeni                                             | 30,34 (14,05) [lata] # |                                                                | SMA typu 3     | 29 (74,4) | 3                 | 23 (59,0) |                                                        |
|                      | Chorzy nieleczeni     | 40 (50,6)  |                                                              |                                                               |                        |                                                                | SMA typu 4     | 0 (0,0)   | 4                 | 11 (28,2) |                                                        |
| Szabo 2020           | 54 (100,0)            |            | b/d                                                          | 6,3 (5,4) [lata] #                                            |                        | b/d                                                            | SMA typu 1     | 10 (18,5) | 2                 | 11 (20,4) | Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)                    |
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                        |                                                                | SMA typu 2     | 21 (38,9) | 3                 | 33 (61,1) |                                                        |
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                        |                                                                | SMA typu 3     | 23 (42,6) | 4                 | 10 (18,5) |                                                        |
| Łusakowska 2023      | 120 (100,0)           |            | 75 (1; 324)*                                                 | 14 (5; 66) [lata]**                                           |                        | 13 (3; 61)                                                     | SMA typu 1c    | 12 (10,0) | 2                 | 4 (3,3)   | 30 mies.<br>Czas leczenia, średnia (SD): 23 (14) mies. |
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                        |                                                                | SMA typu 2     | 19 (15,8) | 4                 | 71 (59,2) |                                                        |
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                        |                                                                | SMA typu 3     | 89 (74,2) | >4                | 2 (1,7)   |                                                        |

| Badanie (publikacja)     | Liczba chorych, n (%) |            | Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [miesiące] |            | Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące] | Czas trwania choroby, mediana (min; max) [lata] | Typ SMA, n (%) |            | Liczba kopii SMN2 |                 | OBS               |   |          |
|--------------------------|-----------------------|------------|--------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|------------|-------------------|-----------------|-------------------|---|----------|
|                          | Ogółem                |            | Ogółem                                                       |            |                                                               |                                                 |                |            |                   |                 |                   |   |          |
| <i>Ergenekon 2022</i>    | Ogółem                | 52 (100,0) | Ogółem                                                       | 2,2 (1,8)  | 11,3 (4,0; 34,8) mies.^                                       | b/d                                             | SMA typu 1     | 52 (100,0) | 2                 | 36 (90,0)/ N=40 | 180 dni (6 mies.) |   |          |
|                          | Chorzy ≤6 mies.:      | 19 (25,0)  | Chorzy ≤6 mies.:                                             | 1,1 (0,7)  |                                                               |                                                 |                |            | 3                 | 4 (10,0)/ N=40  |                   |   |          |
|                          | Chorzy >6 mies.:      | 39 (75,0)  | Chorzy >6 mies.:                                             | 2,9 (1,9)  |                                                               |                                                 |                |            |                   |                 |                   |   |          |
| <i>Kotulska 2022</i>     | 292 (100,0)           |            | b/d                                                          |            | 6,9 (5,0) [lata]                                              | b/d                                             | Przed objawowi | 4 (1,4)    | 1                 | 1 (0,3)         | 1 rok             |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 | 2              | 88 (30,1)  |                   |                 |                   |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 | SMA typu 1     | 127 (43,5) | 3                 | 158 (54,1)      |                   |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 | SMA typu 2     | 68 (23,3)  | 4                 | 40 (13,7)       |                   |   |          |
|                          |                       |            |                                                              | SMA typu 3 | 93 (31,8)                                                     | 5                                               | 3 (1,0)        | 6          | 2 (0,7)           |                 |                   |   |          |
| <i>Modrzejewska 2021</i> | 26 (100,0)            |            | 2,00 (1,72) [lata]                                           |            | 36,57 (39,25) mies.                                           | Średnia: 21 (b/d) [miesiące]                    | SMA typu 1     | 26 (100,0) | 2                 | 16 (61,5)       | >18 mies.         |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 |                |            | 3                 | 9 (34,6)        |                   |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 |                |            | 4                 | 1 (3,8)         |                   |   |          |
| <i>De Wel 2021</i>       | 16 (100,0)            |            | 6,5 (1; 30)^^^ [lata]                                        |            | 37,5 (22, 66) #^^ [lata]                                      | b/d                                             | SMA typu 2     | 0 (0,0)    | 2                 | 0 (0,0)         | 14 mies.          |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 |                |            | 3                 | 13 (81,3)       |                   |   |          |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 |                |            | SMA typu 3        | 14 (87,5)       |                   | 4 | 2 (12,5) |
|                          |                       |            |                                                              |            |                                                               |                                                 |                |            | 5                 | 1 (6,3)         |                   |   |          |

| Badanie (publikacja)   | Liczba chorych, n (%) |                     | Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [miesiące] | Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące] | Czas trwania choroby, mediana (min; max) [lata] | Typ SMA, n (%) |          | Liczba kopii SMN2 |                                                   | OBS            |
|------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|----------|-------------------|---------------------------------------------------|----------------|
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               |                                                 |                |          |                   |                                                   |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               |                                                 | SMA typu 4     | 2 (12,5) | nieznana          | 0 (0,0)                                           |                |
| <i>Tscherter 2022</i>  | 44 (100,0)            | b/d                 | 9,4 (0,1; 44,6)* [lata]                                      | b/d                                                           | SMA typu 1                                      | 11 (25,0)      | 2        | 7 (15,9)          | 42 mies.<br>Czas leczenia: 1,9 (0,5; 3,4)* [lata] |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               | SMA typu 2                                      | 21 (47,7)      | 3        | 23 (52,3)         |                                                   |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               | SMA typu 3                                      | 12 (27,3)      | ≥4       | 9 (20,5)          |                                                   |                |
| <i>Bjelica 2023</i>    | 38 (100,0)            | b/d                 | 38,4 (14,1) [lata]                                           | Średnia (SD): 32,5 (13,5)                                     | SMA typu 1                                      | 1 (2,6)        | <4       | 18 (47,4)         | 30 mies.                                          |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               | SMA typu 2                                      | 14 (36,8)      |          |                   |                                                   |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               | SMA typu 3                                      | 21 (55,3)      | ≥4       | 20 (52,6)         |                                                   |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               | SMA typu 4                                      | 2 (5,3)        |          |                   |                                                   |                |
| <i>Brakemeier 2021</i> | 22 (100,0)            | b/d                 | 38,5 (14,2)                                                  | Średnia (SD): 34,3 (11,9)                                     | SMA typu 2                                      | 12 (54,5)      | 3        | 14 (63,6)         | 14 mies.                                          |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               |                                                 |                | 4        | 6 (27,3)          |                                                   |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               | SMA typu 3                                      | 10 (45,5)      | 5        | 1 (4,5)           |                                                   |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               |                                                 |                | ≥6       | 1 (4,5)           |                                                   |                |
| <i>Walter 2019</i>     | 19 (100,0)            | 10,79 (9,15) [lata] | 35,11 (11,72) [lata]                                         | 24,32 (12,10)                                                 | SMA typu 2                                      | 19 (100,0)     | 3        | 4 (21,1)          | 300 dni                                           |                |
|                        |                       |                     |                                                              |                                                               |                                                 |                | 4        | 15 (78,9)         |                                                   |                |
| <i>Gunther 2024</i>    | Ogółem                | 389 (100,0)&        | b/d                                                          | b/d                                                           | b/d                                             | SMA typu 1     | 5 (2,1)& | 2                 | 12 (5,1)&                                         | Maks. 38 mies. |

| Badanie (publikacja) | Liczba chorych, n (%) |            | Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [miesiące] | Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące] | Czas trwania choroby, mediana (min; max) [lata] | Typ SMA, n (%) |                             | Liczba kopii SMN2 |                            | OBS                                                |
|----------------------|-----------------------|------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                                                 |                |                             |                   |                            |                                                    |
|                      | Analiza 14 mies.      | 237 (60,9) |                                                              | 36 (13) [lata]                                                |                                                 | SMA typu 2     | 67 (28,3) <sup>&amp;</sup>  | 3                 | 82 (34,6) <sup>&amp;</sup> | Skuteczność oceniano: 14 mies., 26 mies., 38 mies. |
|                      | Analiza 26 mies.      | 171 (44,0) |                                                              | 35 (13) [lata]                                                |                                                 | SMA typu 3     | 156 (65,8) <sup>&amp;</sup> | 4                 | 90 (38,0) <sup>&amp;</sup> |                                                    |
|                      | Analiza 38 mies.      | 120 (30,8) |                                                              | 36 (13) [lata]                                                |                                                 | SMA typu 4     | 9 (3,8) <sup>&amp;</sup>    | ≥5                | 9 (3,8) <sup>&amp;</sup>   |                                                    |
|                      |                       |            |                                                              |                                                               |                                                 |                | nieznana                    |                   | 44 (18,6) <sup>&amp;</sup> |                                                    |

\*mediana (min; max)

\*\*średnia (99% CI)

#wiek w momencie włączenia do badania

^mediana (zakres)

^^średnia (zakres)^^^mediana (Q1; Q3)

& dane demograficzne przedstawiono w publikacji wyłącznie w podziale na chorych włączonych do analizy skuteczności (w zależności od okresu obserwacji – postanowiono przedstawić dane demograficzne dla najbardziej licznej grupy chorych ocenianej w 14 mies., N=237), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (389 chorych)



### 18.7.3. Badanie RWE dla onasemnogenu abeparwówek

**Tabela 155.**
**Charakterystyka badania RWE dla onasemnogenu abeparwówek włączonego do analizy**

| Servais 2024, Finkel 2020                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Metodyka                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
| Rodzaj badania                                             | Badanie wieloośrodkowe, prospektywne, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |
| Ocena jakości badania                                      | <b>Skala NICE: 8/8</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |
| Klasyfikacja AOTMiT                                        | IVC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
| Przydział chorych do grup                                  | Do badania <i>Servais 2024</i> włączono chorych na SMA z rejestru <i>RESTORE</i> , którzy leczeni byli onasemnogenem abeparwówek w monoterapii w okresie od września 2018 r. do 23 maja 2022 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
| Opis utraty chorych z badania                              | b/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
| Sponsor                                                    | Novartis Gene Therapies, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |
| Liczba ośrodków                                            | b/d (USA, Japonia, Tajwan, Portugalia, Izrael, Grecja, Rosja)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |
| Kryteria włączenia                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z rejestru <i>RESTORE</i> (podgrupa chorych po monoterapii onasemnogenem abeparwówek)</li> </ul> Kryteria włączenia do rejestru <i>RESTORE</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &lt; 18 r.ż.;</li> <li>• potwierdzone rozpoznanie SMA związanego z 5q (bialleliczna delecja genu SMN1 lub patologiczne warianty genu SMN1);</li> <li>• chorzy leczeni wcześniej w ramach badania klinicznego lub w ramach programów rozszerzonego dostępu.</li> </ul> |           |
| Kryteria wykluczenia                                       | b/d (podano jedynie informację chorzy wymagający stałego wsparcia wentylacyjnego przed rozpoczęciem leczenia zostali wykluczeni z oceny przeżycia wolnego od zdarzeń).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |
| Dane demograficzne                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
| Parametr                                                   | Ogółem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |
| Liczba chorych, N                                          | 168                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
| Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [mies.] | 6,38 (8,29)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
| Mężczyźni, n (%)                                           | 81 (48,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg]                              | 5,92 (2,34)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
| Typ SMA, n (%)                                             | SMA typu 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 70 (41,7) |
|                                                            | SMA typu 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26 (15,5) |
|                                                            | SMA typu 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2 (1,2)   |
|                                                            | Nieznany                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 70 (41,7) |
| Wcześniejsze leczenie, n (%)                               | Nusinersen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | b/d       |
|                                                            | Onasemnogen abeparwówek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | b/d       |

| Servais 2024, Finkel 2020                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NUS i OA                                       | b/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Czas trwania leczenia, średnia (SD) [miesiące] | 13,68 (8,94)**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Interwencja                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Interwencja badana                             | Interwencja badana: OA <sup>65</sup> ;<br>Interwencja kontrolna: n/d;<br>Leczenie wspomagające: b/d                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Punkty końcowe                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie         | profil bezpieczeństwa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie      | w związku z populacją analizowaną w ramach badań RWE dla RYS i przyjętymi zgodnie z tym założeniami, nie uwzględniono punktów końcowych innych niż profil bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe, które mogły zostać zestawione. W badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni, dlatego nie ekstrahowano wyników dot. skuteczności. |

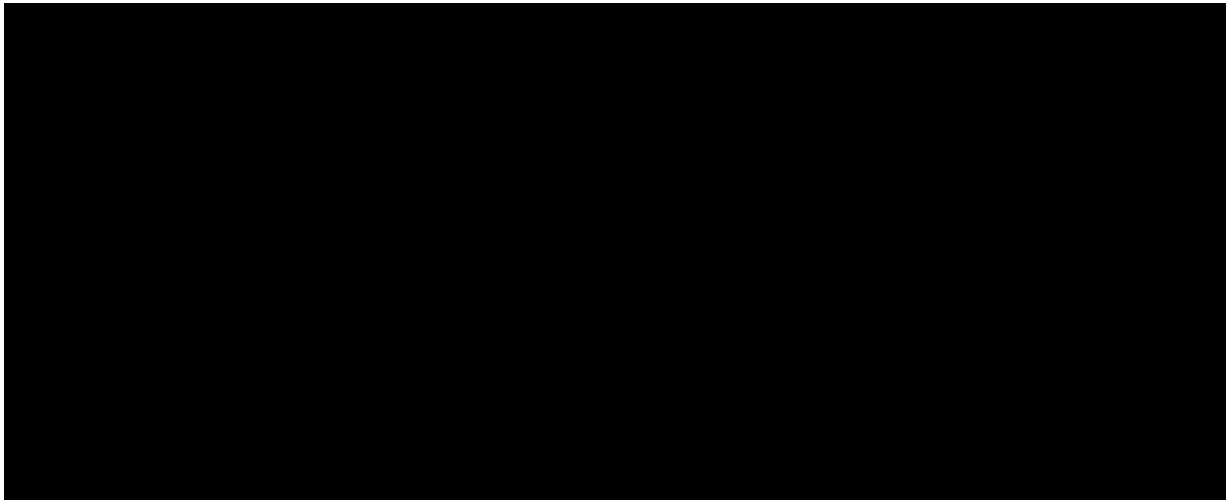
\*\*czas od pierwszego przyjęcia OA do ostatniej wizyty

<sup>65</sup> nie odnaleziono informacji o dawkowaniu OA u chorych z rejestru *RESTORE*, jednak w związku z tym, że rejestr *RESTORE* jest uwzględniony w planie zarządzania ryzykiem EMA, należy przyjąć, że dawkowanie OA jest zgodne z zarejestrowanym dla produktu leczniczego *Zolgensma*<sup>®</sup> i wynosi  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg [EMA 2020, G-BA 2022]

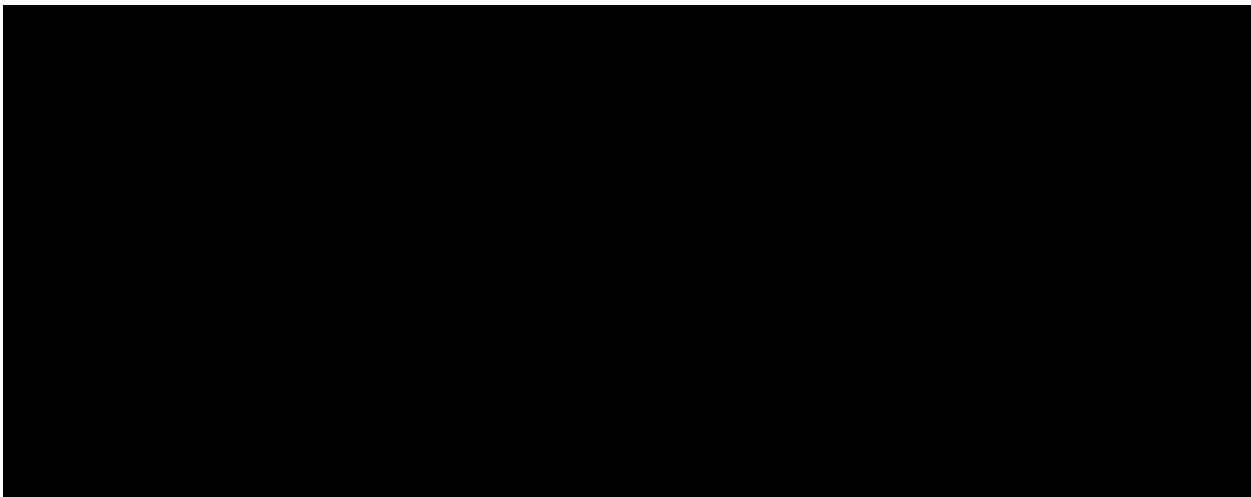
---

## **18.8. Analiza wrażliwości: wyniki zestawienia danych w populacji chorych na SMA typu 1**

### **18.8.1. Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS)**

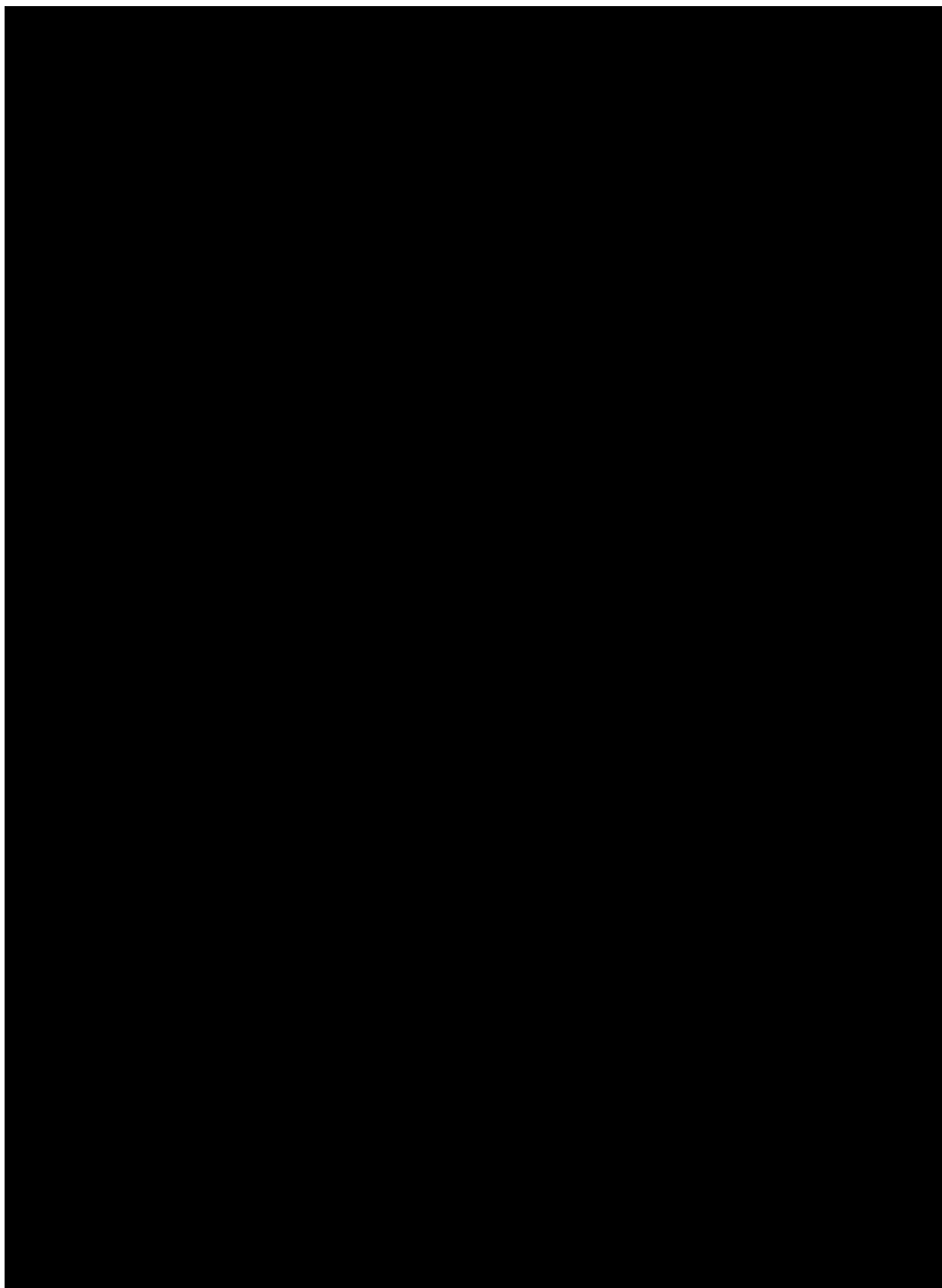


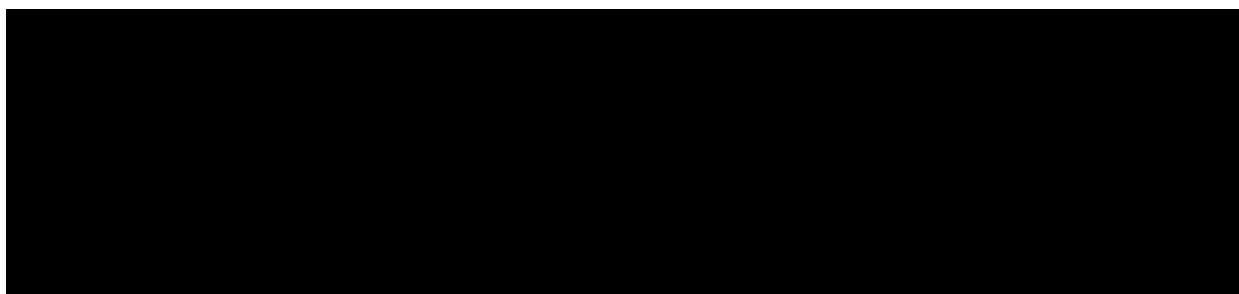
### **18.8.2. Przeżycie całkowite (OS)**



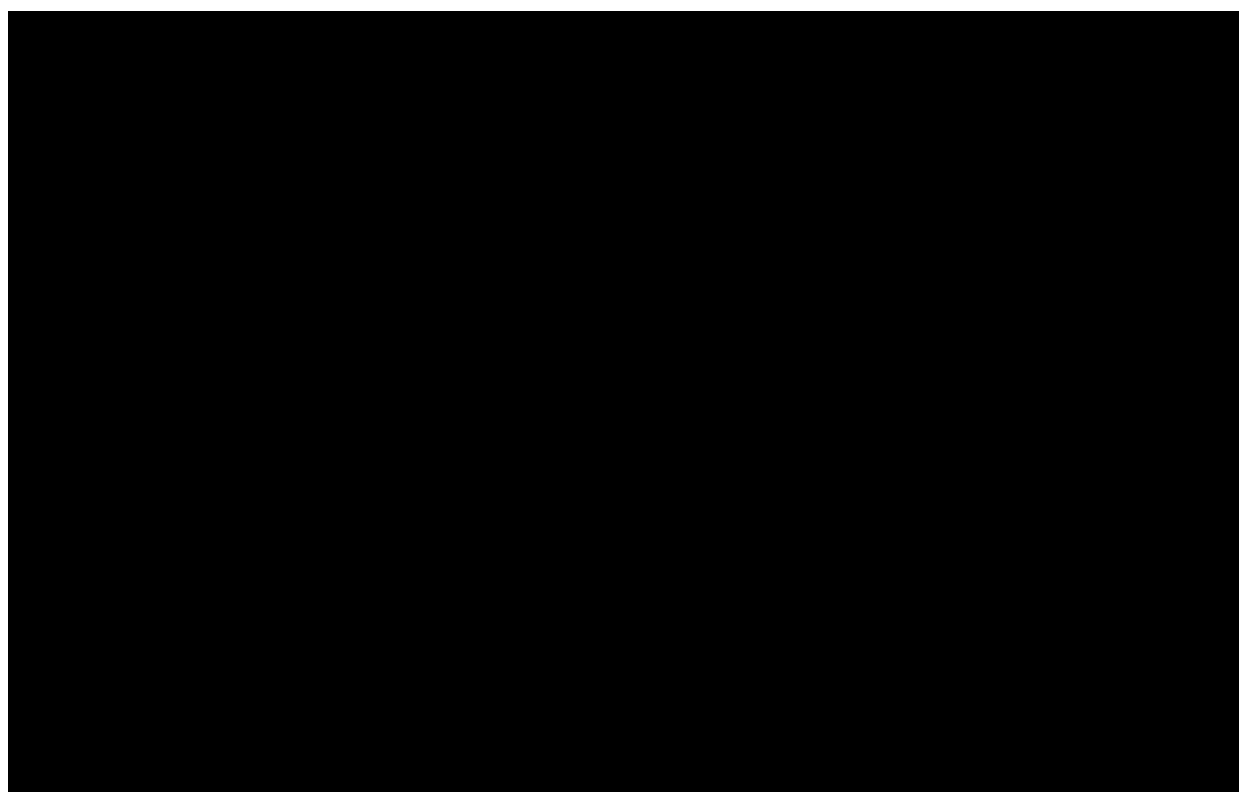
---

### 18.8.3. HINE-2

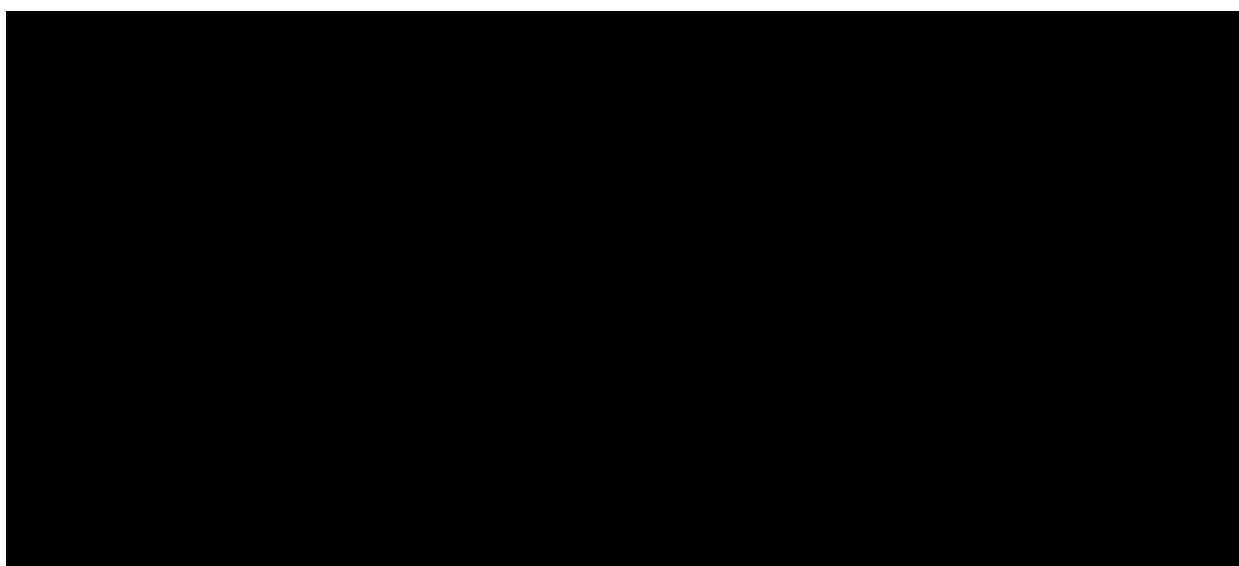


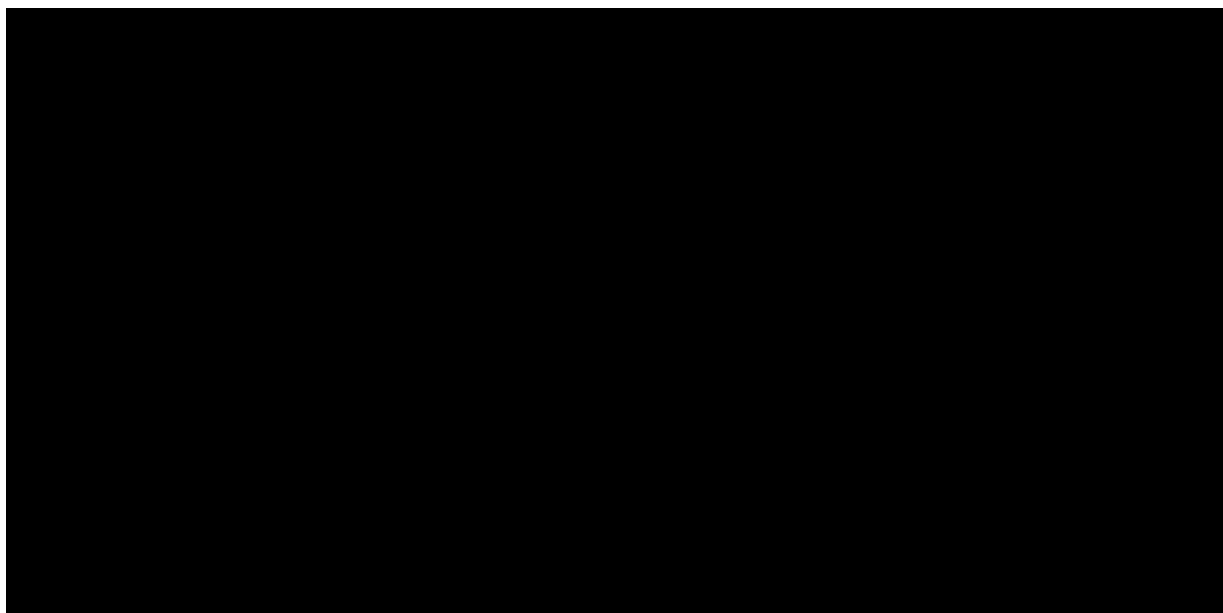


#### **18.8.4. CHOP-INTEND**



#### **18.8.5. Ocena bezpieczeństwa**





## 18.9. Analiza wrażliwości: wyniki porównania danych niedopasowanych w populacji chorych na SMA typu 1 (36 mies.)

### 18.9.1. Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS)

Tabela 161.

Przeżycie bez trwałej wentylacji u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych

| Badanie (publikacja)       | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza danych niedopasowanych |                                    | IS  |
|----------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----|
|                            |                     |          |                        | N                              | HR (95%CI)                         |     |
| <b>VFS</b>                 |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i> | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                            | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>0,24<br>(0,12; 0,49) | TAK |

## 18.9.2. Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 162.

Przeżycie całkowite u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych

| Badanie (publikacja)       | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza danych niedopasowanych |                                    | IS  |
|----------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----|
|                            |                     |          |                        | N                              | HR (95%CI)                         |     |
| OS                         |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i> | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                            | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>0,35<br>(0,13; 0,95) | TAK |

## 18.9.3. HINE-2

Tabela 163.

Ocena w skali HINE-2 u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych

| Badanie (publikacja)                   | Punkt końcowy  | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza danych niedopasowanych |                                    | IS  |
|----------------------------------------|----------------|---------------------|----------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----|
|                                        |                |                     |          |                        | N                              | HR (95%CI)                         |     |
| Analiza danych niedopasowanych bez ASM |                |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>             | HINE-2: ogółem | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                                        |                | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>1,15<br>(0,79; 1,69) | NIE |
| Analiza danych niedopasowanych z ASM   |                |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>             | HINE-2: ogółem | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                                        |                | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>1,36<br>(0,93; 1,99) | NIE |

### 18.9.4. CHOP-INTEND

Tabela 164.

Ocena w skali CHOP-INTEND u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych

| Badanie (publikacja)                   | Punkt końcowy                                | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza danych niedopasowanych |                                    | IS  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----|
|                                        |                                              |                     |          |                        | N                              | HR (95%CI)                         |     |
| Analiza danych niedopasowanych bez ASM |                                              |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>             | CHOP-INTEND – poprawa o co najmniej 4 punkty | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                                        |                                              | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>2,80<br>(1,92; 4,08) | TAK |
| Analiza danych niedopasowanych z ASM   |                                              |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>             | CHOP-INTEND – poprawa o co najmniej 4 punkty | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                                        |                                              | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>1,63<br>(1,12; 2,35) | TAK |

### 18.9.5. Ocena bezpieczeństwa

Tabela 165.

Ocena bezpieczeństwa u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych dopasowanych

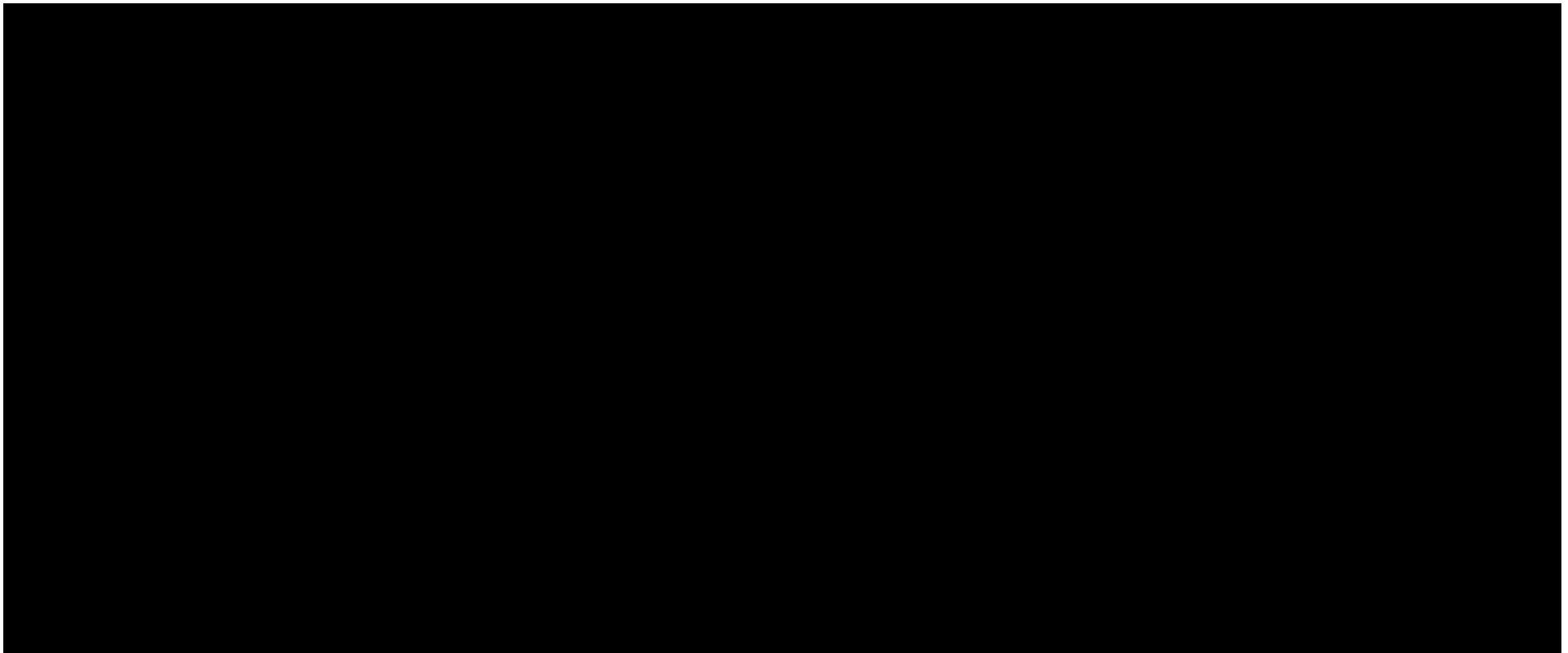
| Badanie (publikacja)          | Badanie             | OBS      | Interwencja/komparator | Analiza danych niedopasowanych |                                    | IS  |
|-------------------------------|---------------------|----------|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----|
|                               |                     |          |                        | N                              | HR (95%CI)                         |     |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane |                     |          |                        |                                |                                    |     |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>    | <i>FIREFISH</i>     | 36 mies. | RYS                    | 58                             | n/d                                | n/d |
|                               | <i>SHINE-ENDEAR</i> |          | NUS                    | 81                             | RYS vs NUS<br>0,45<br>(0,31; 0,66) | TAK |

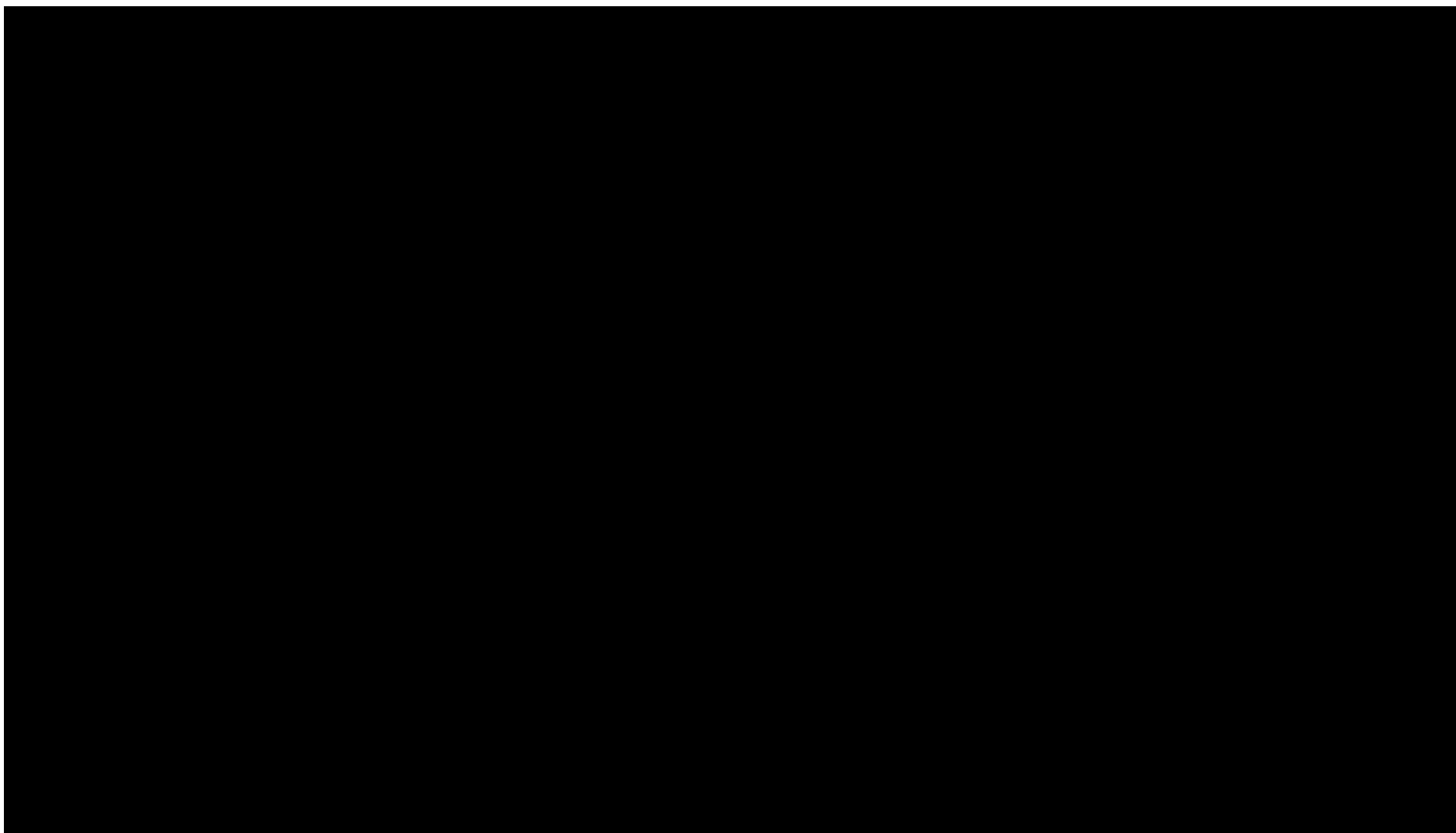


---

## **18.10. Analiza wrażliwości: wyniki porównań pośrednich w populacji chorych na SMA typu 1 w czasie 12 miesięcy**

### **18.10.1.HINE-2 w czasie 12 miesięcy**

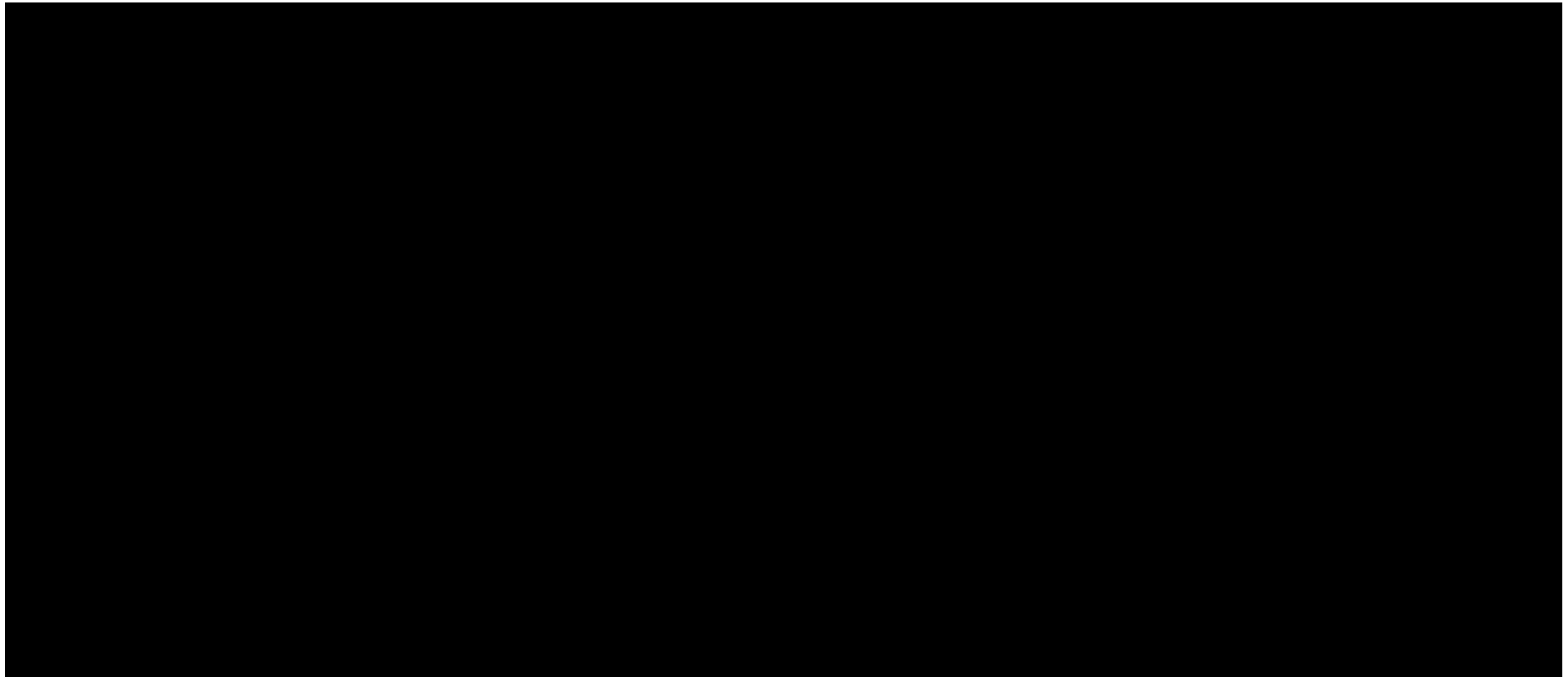






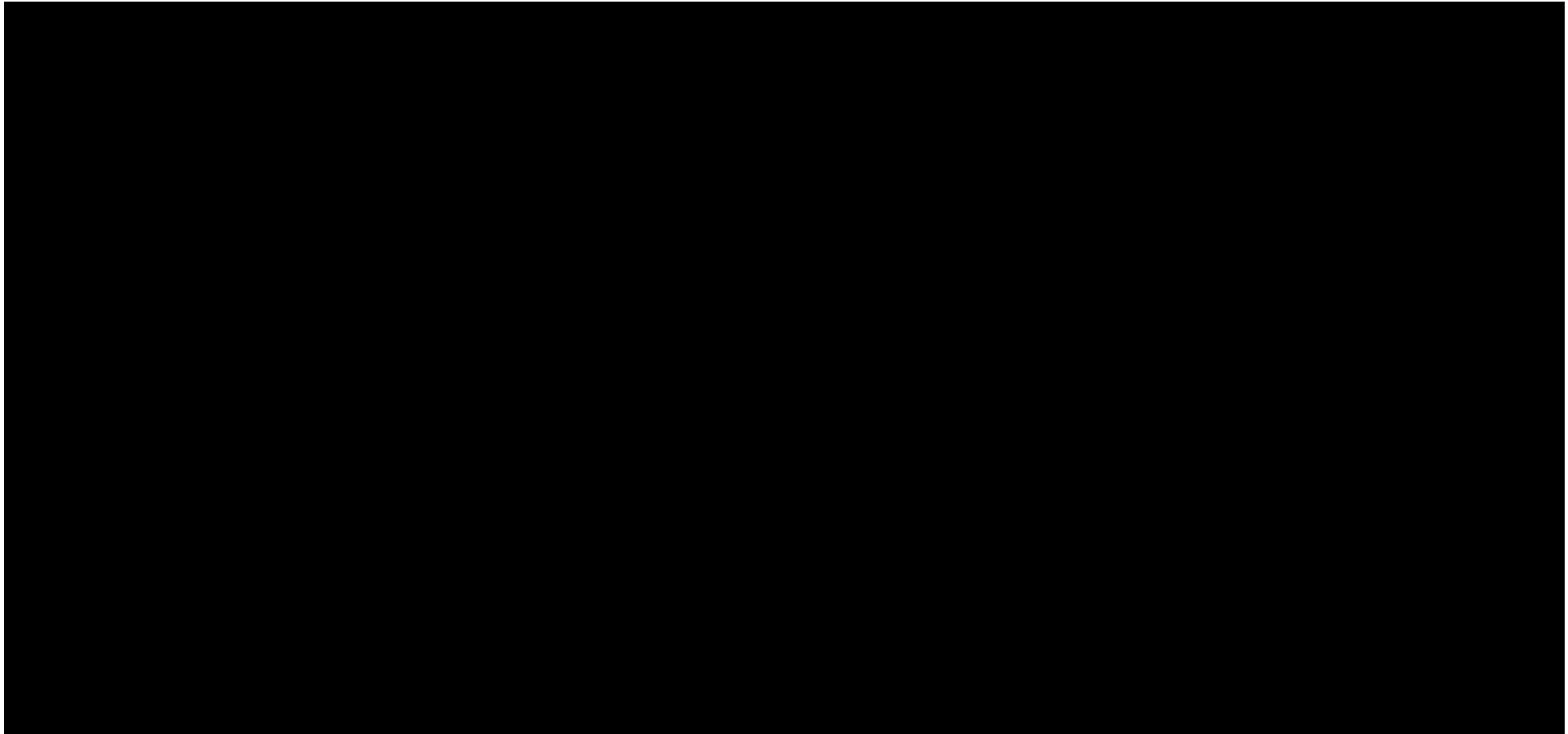
---

## 18.10.2.CHOP-INTEND w czasie 12 miesięcy



---

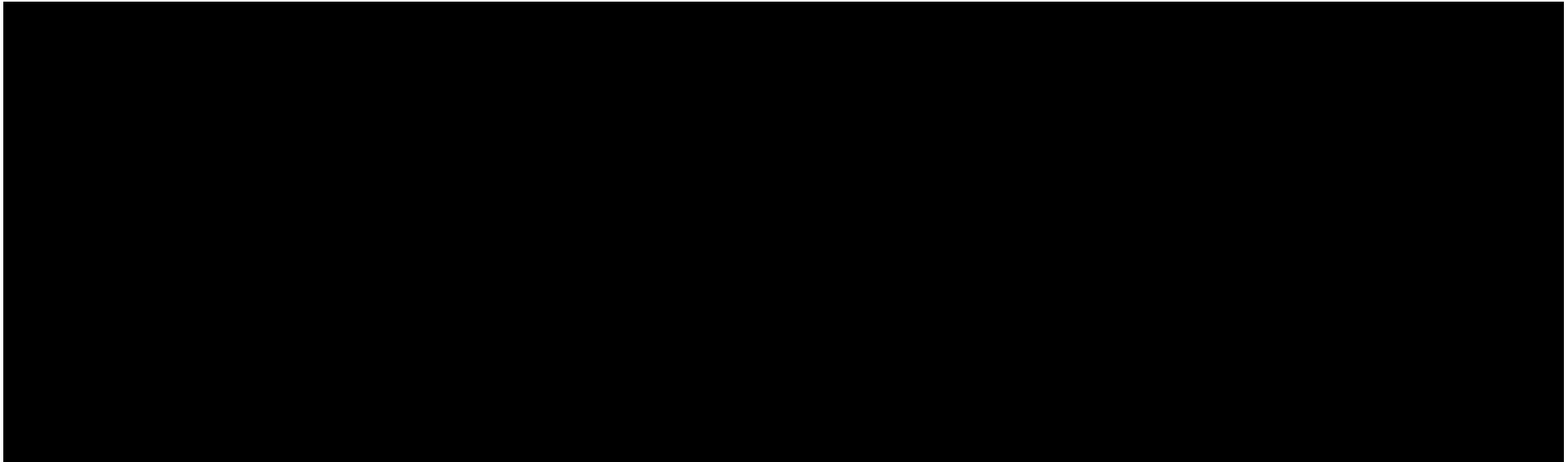
### **18.10.3. Ocena bezpieczeństwa w czasie 12 miesięcy**



---

## **18.11. Analiza wrażliwości: wyniki porównań pośrednich w populacji chorych na SMA typu 2/3**

### **18.11.1.RULM**

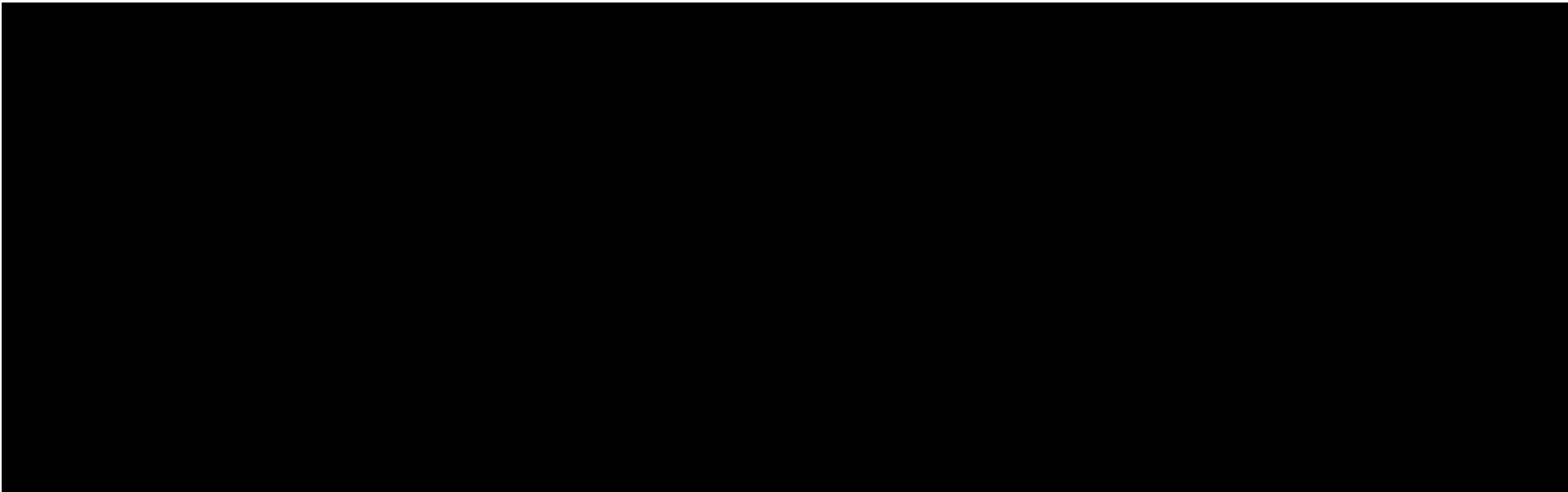


---

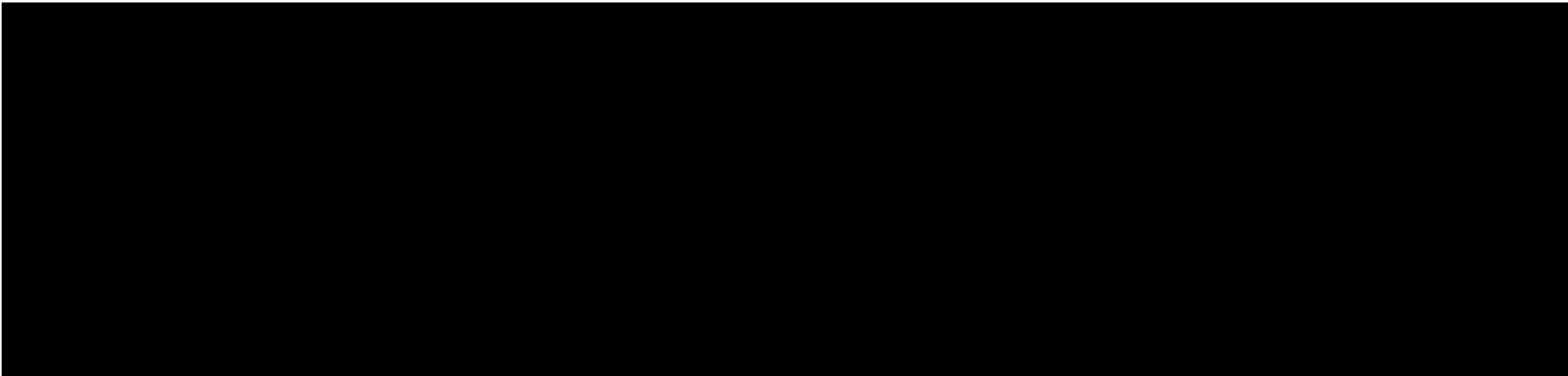
### 18.11.2.HFMSE



---



### **18.11.3. Ocena bezpieczeństwa**





## 18.12. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badań *Belancic 2024* oraz *Powell 2024*

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji, zidentyfikowano dwa badania przeprowadzone w populacji chorych po zmianie leczenia z nusinersenu na rysdyplam – *Belancic 2024* oraz *Powell 2024*. Wymienione badania nie kwalifikowały się do włączenia do niniejszej analizy, głównie ze względu na niewielką liczbę chorych oraz brak wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach PICOS. Głównym celem badania *Belancic 2024* było wykazanie hipotezy *non-inferiority* (nie gorszej skuteczności) rysdyplamu w porównaniu z nusinersenem oraz ocena profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych z SMA. W badaniu *Powell 2024* oceniono z kolei doświadczenia chorych dorosłych oraz rodziców dzieci chorych na SMA, po przejściu z leczenia nusinersenem na rysdyplam.

W badaniu *Belancic 2024*, dokonano oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS odpowiednio w populacji chorych na SMA typu 1, 3p oraz 3a. Zarówno po 6 jak i 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS, wykazano nie gorszą od NUS skuteczność RYS (ang. *non-inferiority*) dla każdej z ocenianych skal. Po roku od zmiany leczenia z NUS na RYS raportowano zmianę względem wartości początkowych o 1,0; 0,7 oraz 0,8 punktów odpowiednio w skalach CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS.

Warto również zaznaczyć, że zgodnie z wynikami z badania *Belancic 2024*, po zmianie leczenia z NUS na RYS nie raportowano pogorszenia funkcji oddechowych wśród chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 174.**

**Ocena funkcji motorycznych w skalach CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS – chorzy na SMA typu 1, 3p oraz 3a (badanie *Belancic 2024*)**

| Badanie (publikacja) | OBS                                       | Typ SMA | RYS          |                                       | N | IS* <sup>^</sup> |
|----------------------|-------------------------------------------|---------|--------------|---------------------------------------|---|------------------|
|                      |                                           |         | Średnia (SD) | Zmiana względem wartości początkowych |   |                  |
| <b>CHOP-INTEND</b>   |                                           |         |              |                                       |   |                  |
| <i>Belancic 2024</i> | 6 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS  | 1       | 34,3 (23,6)  | 0,6                                   | 6 | 0,067            |
|                      | 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS |         | 34,7 (23,3)  | 1,0                                   |   |                  |

| Badanie (publikacja) | OBS                                       | Typ SMA | RYS          |                                       | N | IS*^  |
|----------------------|-------------------------------------------|---------|--------------|---------------------------------------|---|-------|
|                      |                                           |         | Średnia (SD) | Zmiana względem wartości początkowych |   |       |
| <b>HFMSE</b>         |                                           |         |              |                                       |   |       |
| <i>Belancic 2024</i> | 6 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS  | 3p      | 55,0 (10,2)  | 0,2                                   | 4 | 0,897 |
|                      | 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS |         | 55,5 (11,3)  | 0,7                                   |   |       |
| <b>RHS</b>           |                                           |         |              |                                       |   |       |
| <i>Belancic 2024</i> | 6 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS  | 3a      | 40,5 (14,3)  | 1,0                                   | 6 | 0,463 |
|                      | 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS |         | 40,3 (15,6)  | 0,8                                   |   |       |

\*istotność podana w publikacji dotyczy ogólnej zmiany względem wartości początkowej, średnia (SD) wartość początkowa dla chorych na SMA typu 1: 33,7 (23,7); SMA typu 3p: 54,8 (10,2); SMA typu 3a: 39,5 (23,9)

^przedstawiono wyniki dla porównania za pomocą testu Friedmana

Profil bezpieczeństwa RYS w badaniu *Belancic 2024*, był zgodny ze znanymi z charakterystyki produktu leczniczego. Dodatkowo zidentyfikowano jeden nowy, potencjalny obszar ryzyka związany z przyrostem masy ciała chorych – po 1 roku terapii RYS, u jednego chorego z SMA typu 3p raportowano zwiększenie masy ciała o 5 kg, z kolei u jednego chorego z SMA typu 3a odnotowano zwiększenie masy ciała o 10 kg.

W badaniu *Powell 2024* oceniano doświadczenia chorych po zmianie leczenia z NUS na RYS. Ostatecznie ocenie poddano 14 chorych na SMA typu 1 (35,7%), 2 (28,6%) lub 3 (35,7%), których średnia wieku wyniosła w momencie wypełniania kwestionariusza 25,0 (zakres: 3,8; 57,6) lat. Kwestionariusz wypełniali dorośli chorzy lub w przypadku dzieci ich prawni opiekunowie.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że preferowaną postacią podania leku jest postać doustna RYS, w porównaniu do formy podania NUS (nakłucie lędźwiowe). Niemniej jednak, żaden z respondentów nie zgłosił niezadowolenia w stosunku do żadnego z leków, a poprawę w ocenie funkcjonowania fizycznego stwierdzono w przypadku otrzymywania obu interwencji. Większość chorych określiło zmianę leku z NUS na RYS jako właściwą decyzję.

Szczegółowe wyniki badania przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 175.**
**Ocena doświadczeń stosowania RYS lub NUS przez chorych (badanie *Powell 2024*)**

| Badanie (publikacja)                                        | Punkt końcowy                           | RYS                           |           |    | NUS                           |           |    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------|----|-------------------------------|-----------|----|
|                                                             |                                         | OBS, średnia (zakres) [mies.] | n (%)     | N  | OBS, średnia (zakres) [mies.] | n (%)     | N  |
| <b>Pominięcie jakiegokolwiek dawki</b>                      |                                         |                               |           |    |                               |           |    |
| <i>Powell 2024</i>                                          | Ogółem                                  | 12,9 (9; 17)                  | 7 (50,0)  | 14 | 28,2 (7; 35)                  | 1 (7,1)   | 14 |
| <b>Doświadczenie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego</b> |                                         |                               |           |    |                               |           |    |
| <i>Powell 2024</i>                                          | Ogółem                                  | 12,9 (9; 17)                  | 5 (35,7)  | 14 | 28,2 (7; 35)                  | 10 (71,4) | 14 |
| <b>Efekty leczenia zgłaszane przez chorych</b>              |                                         |                               |           |    |                               |           |    |
| <i>Powell 2024</i>                                          | Poprawa w odczuwaniu zmęczenia          | 12,9 (9; 17)                  | 12 (85,7) | 14 | 28,2 (7; 35)                  | 9 (64,3)  | 14 |
|                                                             | Poprawa siły mięśniowej kończyn górnych |                               | 6 (42,9)  | 14 |                               | 11 (78,6) | 14 |
|                                                             | Poprawa w oddychaniu                    |                               | 7 (50,0)  | 14 |                               | 7 (50,0)  | 14 |
|                                                             | Poprawa kontroli głowy                  |                               | 5 (35,7)  | 14 |                               | 7 (50,0)  | 14 |
|                                                             | Poprawa siły mięśniowej kończyn dolnych |                               | 4 (28,6)  | 14 |                               | 5 (35,7)  | 14 |
|                                                             | Poprawa mowy                            |                               | 5 (35,7)  | 14 |                               | 4 (28,6)  | 14 |
|                                                             | Poprawa koordynacji                     |                               | 3 (21,4)  | 14 |                               | 4 (28,6)  | 14 |
|                                                             | Poprawa połykania                       |                               | 2 (14,3)  | 14 |                               | 3 (21,4)  | 14 |
|                                                             | Poprawa żucia                           |                               | 2 (14,3)  | 14 |                               | 2 (14,3)  | 14 |

**Tabela 176.**
**Ocena powodów zmiany leczenia z NUS na RYS (badanie *Powell 2024*)**

| Badanie (publikacja)                                           | Punkt końcowy                            | RYS        |    |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------|----|
|                                                                |                                          | n (%)      | N  |
| <b>Powody podjęcia decyzji o zmianie leczenia z NUS na RYS</b> |                                          |            |    |
| <i>Powell 2024</i>                                             | Droga podania                            | 14 (100,0) | 14 |
|                                                                | Opinia rodziny                           | 7 (50,0)   | 14 |
|                                                                | Porozumienie z lekarzami                 | 7 (50,0)   | 14 |
|                                                                | Nowatorskość leku                        | 4 (28,6)   | 14 |
|                                                                | Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 4 (28,6)   | 14 |
|                                                                | Konsekwencje finansowe                   | 3 (21,4)   | 14 |
|                                                                | Przekonania religijne                    | 1 (7,1)    | 14 |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy                                      | RYS     |    |
|----------------------|----------------------------------------------------|---------|----|
|                      |                                                    | n (%)   | N  |
|                      | Obawy etyczne lub moralne                          | 1 (7,1) | 14 |
|                      | Porozumienie z innymi pracownikami ochrony zdrowia | 1 (7,1) | 14 |

Podsumowując, zgodnie z badaniem *Belancic 2024*, rysdyplam wykazał skuteczność nie gorszą od nusinersenu (ang. *non-inferiority*) oraz zgodny z ChPL i akceptowalny profil bezpieczeństwa. z kolei wyniki badania *Powell 2024* wskazują, że większość chorych, która zmieniła leczenie z nusinersenu na rysdyplam jest zadowolona ze zmiany terapii. W publikacji podkreślono, że głównym czynnikiem wpływającym na zadowolenie chorych jest zmiana na doustną formę podawania rysdyplamu.

## 18.13. Skale oceny jakości badań

**Tabela 177.**  
**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 178.**  
**Skala AMSTAR 2**

| Domena |                                                                                                                                               | Publikacja       |                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
|        |                                                                                                                                               | Domena krytyczna | Odpowiedź                   |
| 1.     | Czy pytanie badawcze i kryteria0 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                                                           | TAK              | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |

| Domena                           |                                                                                                                                                                                                           | Publikacja                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                                           | Domena krytyczna                            | Odpowiedź                   |
|                                  | pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?                                                                                                                                     |                                             |                             |
| 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 dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 179.**  
**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 180.**  
**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 181.**  
**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. Jakakolwiek 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. Jakakolwiek 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 182.**  
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;



## 18.15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 185.**

**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<br>w dokumencie, gdzie dana<br>informacja jest zamieszczona, np.<br>nazwa rozdziału (w przypadku „Nie”<br>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 5.2, 6.2 i 4.2                                                                                                                                        |
| 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 18.2                                                                                                                                                   |
| 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, 3.5.3.1 i 3.5.3.2                                                                                                                              |
| 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 18.6 i 18.7                                                                                                                                            |
| 7.2                                                                                         | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                            |
| 7.3                                                                                         | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                            |
| 7.4                                                                                         | Charakterystyki grupy osób badanych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                            |
| 7.5                                                                                         | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                            |

| <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 w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 7.6                                                                                                | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                       |
| 7.7                                                                                                | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                       |
| 7.8                                                                                                | Wskazania źródeł finansowania badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdział 18.6 i 18.7                                                                                                                                       |
| 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 12 oraz od 18.8 do 18.11                                                                                                                 |
| 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 13.                                                                                                                                               |

## 19. Spis tabel

|                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....                                                                                                                                | 40  |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla nusinersenu – etap II przeglądu ...                                                                                              | 48  |
| Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla onasemnogenu abeparwówek – etap II przeglądu .....                                                                               | 49  |
| Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....                                                                                                                                | 66  |
| Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA w postaci przedobjawowej.....                  | 72  |
| Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA typu 1 .....                                   | 77  |
| Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA typu 2 i 3 .....                               | 83  |
| Tabela 8. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA typu 1-3 wcześniej leczonych .....             | 87  |
| Tabela 9 Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w ramach porównania RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych..... | 89  |
| Tabela 10. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na SMA przedstawionych w badaniach RWE.....          | 94  |
| Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SUNFISH</i> , <i>ENDEAR</i> oraz <i>CHERISH</i> wg zaleceń Cochrane .....                                                           | 104 |
| Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....                                                                                         | 113 |

---

|                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 13. Ocena przeżycia bez trwałej wentylacji – chorzy przedobjawowi .....                                                         | 117 |
| Tabela 14. Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III – chorzy przedobjawowi.....                                                     | 118 |
| Tabela 15. Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju) – chorzy przedobjawowi .....             | 120 |
| Tabela 16. Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND – chorzy przedobjawowi .                                                     | 123 |
| Tabela 17. Ocena zdolności przełykania, przełykania pokarmów stałych i karmienia doustnego – chorzy przedobjawowi .....                | 124 |
| Tabela 18. Ocena częstości hospitalizacji – chorzy przedobjawowi.....                                                                  | 125 |
| Tabela 19. Częstość występowania zgonów – chorzy przedobjawowi.....                                                                    | 125 |
| Tabela 20. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych – chorzy przedobjawowi .....                                                          | 127 |
| Tabela 21. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – chorzy przedobjawowi.....                                    | 132 |
| Tabela 22. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych – chorzy przedobjawowi .....                                                 | 134 |
| Tabela 23. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – chorzy przedobjawowi .....                          | 134 |
| Tabela 24. Charakterystyka chorych z 2 kopiami genu <i>SMN2</i> .....                                                                  | 136 |
| Tabela 25. Charakterystyka chorych z 3 kopiami genu <i>SMN2</i> .....                                                                  | 137 |
| Tabela 26. Ocena przeżycia bez trwałej wentylacji u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników .....                                | 139 |
| Tabela 27. Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III (siedzenie bez podparcia) u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników ..... | 141 |
| Tabela 28. Ocena funkcji motorycznych u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników.....                                             | 143 |
| Tabela 29. Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników .....                        | 146 |

---

---

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 30. Ocena zdolności przełykania, przełykania pokarmów stałych i karmienia doustnego chorych przedobjawowych – zestawienie wyników..... | 146 |
| Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników .....                           | 149 |
| Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników .....           | 156 |
| Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników .....                         | 157 |
| Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników .....  | 158 |
| Tabela 35. Ocena przeżycia całkowitego i przeżycia bez trwałej wentylacji – SMA typu 1..                                                      | 163 |
| Tabela 36. Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III – SMA typu 1 .....                                                                     | 167 |
| Tabela 37. Zmiana funkcji motorycznych w skali BSID-III względem wartości początkowej – SMA typu 1 .....                                      | 169 |
| Tabela 38. Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 (osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju) – SMA typu 1.....                               | 171 |
| Tabela 39. Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND – SMA typu 1 .....                                                                  | 183 |
| Tabela 40. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej – SMA typu 1 .....                                                 | 185 |
| Tabela 41. Ocena zdolności przełykania i karmienia doustnego – SMA typu 1.....                                                                | 188 |
| Tabela 42. Ocena częstości hospitalizacji – SMA typu 1 .....                                                                                  | 190 |
| Tabela 43. Ocena wskaźnika hospitalizacji – SMA typu 1 .....                                                                                  | 192 |
| Tabela 44. Częstość występowania zgonów – SMA typu 1 .....                                                                                    | 194 |
| Tabela 45. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych – SMA typu 1 .....                                                                           | 195 |

---

---

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 46. Ocena częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 1 .....                                    | 201 |
| Tabela 47. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych – SMA typu 1 .....                                                  | 203 |
| Tabela 48. Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 1 .....                           | 213 |
| Tabela 49. Wstępne porównanie badań <i>FIREFISH</i> , <i>ENDEAR</i> i <i>SHINE-ENDEAR</i> .....                               | 214 |
| Tabela 50. Charakterystyka populacji z badania <i>FIREFISH</i> przed dostosowaniem do populacji z badania <i>ENDEAR</i> ..... | 215 |
| Tabela 51. Charakterystyka populacji z badania <i>FIREFISH</i> dostosowanej do populacji z badania <i>ENDEAR</i> .....        | 216 |
| Tabela 52. Przeżycie bez trwałej wentylacji u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC .....                                | 218 |
| Tabela 53. Przeżycie całkowite u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC .....                                             | 219 |
| Tabela 54. Ocena w skali HINE-2 u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC – okres obserwacji: ok. 9,3 m-ca .....           | 220 |
| Tabela 55. Ocena w skali CHOP-INTEND u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC – okres obserwacji: ok. 9,3 m-ca .....      | 222 |
| Tabela 56. Ocena bezpieczeństwa u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC – okres obserwacji: ok. 9,3 m-ca .....           | 224 |
| Tabela 57. Charakterystyka populacji z badania <i>FIREFISH</i> dostosowanej do populacji z badania <i>SHINE-ENDEAR</i> .....  | 225 |
| Tabela 58. Przeżycie bez trwałej wentylacji u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji .....       | 228 |
| Tabela 59. Przeżycie całkowite u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji .....                    | 229 |

---



---

|                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 60. Ocena w skali HINE-2 u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji .....      | 230 |
| Tabela 61. Ocena w skali CHOP-INTEND u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji ..... | 231 |
| Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy MAIC dla 36. mies. obserwacji .....      | 232 |
| Tabela 63. Ocena w skali MFM32 dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                  | 235 |
| Tabela 64. Ocena w skali MFM32 dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                  | 236 |
| Tabela 65. Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....    | 239 |
| Tabela 66. Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....    | 240 |
| Tabela 67. Ocena w skali RULM dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                   | 241 |
| Tabela 68. Ocena w skali RULM dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                   | 242 |
| Tabela 69. Częstość występowania zmiany wyniku w skali RULM dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....     | 244 |
| Tabela 70. Częstość występowania zmiany wyniku w skali RULM dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....     | 245 |
| Tabela 71. Ocena w skali HFMSE dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                                 | 245 |
| Tabela 72. Ocena w skali HFMSE dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                                 | 246 |
| Tabela 73. Częstość występowania zmiany wyniku w skali HFMSE dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....    | 248 |
| Tabela 74. Częstość występowania zmiany wyniku w skali HFMSE dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....    | 248 |
| Tabela 75. Ocena w skali SMAIS dla 12 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                  | 249 |

---

---

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 76. Ocena w skali SMAIS dla 24 miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                                                          | 250 |
| Tabela 77. Częstość występowania zmiany wyniku w skali CGI-C – SMA typu 2 i 3 .....                                                                      | 252 |
| Tabela 78. Częstość występowania zgonów – SMA typu 2 i 3.....                                                                                            | 253 |
| Tabela 79. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – SMA typu 2 i 3.....                                                                             | 255 |
| Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata – SMA typu 2 i 3 .....                                             | 260 |
| Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 2 i 3 .....                                                     | 262 |
| Tabela 82. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – SMA typu 2 i 3.....                                                                    | 265 |
| Tabela 83. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata – SMA typu 2 i 3 .....                                    | 271 |
| Tabela 84. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – SMA typu 2 i 3 .....                                            | 272 |
| Tabela 85. Wstępne porównanie badań <i>SUNFISH</i> i <i>CHERISH</i> .....                                                                                | 273 |
| Tabela 86. Charakterystyka populacji z badania <i>SUNFISH</i> przed dostosowaniem do populacji z badania <i>CHERISH</i> .....                            | 274 |
| Tabela 87. Charakterystyka populacji z badania <i>SUNFISH</i> zawężona do populacji z badania <i>CHERISH</i> .....                                       | 275 |
| Tabela 88. Charakterystyka populacji z badania <i>SUNFISH</i> dostosowanej do populacji z badania <i>CHERISH</i> na potrzeby analizy MAIC dla RULM.....  | 277 |
| Tabela 89. Charakterystyka populacji z badania <i>SUNFISH</i> dostosowanej do populacji z badania <i>CHERISH</i> na potrzeby analizy MAIC dla HFMSE..... | 278 |
| Tabela 90. Ocena w skali RULM chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC.....                                                                          | 282 |
| Tabela 91. Ocena w skali RULM chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC.....                                                                          | 282 |
| Tabela 92. Ocena w skali HFMSE chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC .....                                                                        | 284 |

---

---

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 93. Ocena w skali HFMSE chorych na SMA typu 2/3: wyniki analizy MAIC .....                                                                   | 284 |
| Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych na SMA typu 2/3: proste porównanie pośrednie i wynik NMA .....     | 286 |
| Tabela 95. Częstość występowania zgonów u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia .....                                                   | 289 |
| Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych <sup>#</sup> u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia.....                        | 291 |
| Tabela 97. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia.....              | 307 |
| Tabela 98. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych*** u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia .....                        | 309 |
| Tabela 99. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych leczonych rysdyplamem w II linii leczenia .....    | 314 |
| Tabela 100. Częstość występowania zgonów u chorych objawowych .....                                                                                 | 316 |
| Tabela 101. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi oraz przedobjawowi.....                 | 317 |
| Tabela 102. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi .....                                          | 318 |
| Tabela 103. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję – chorzy przedobjawowi .....                                     | 319 |
| Tabela 104. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – chorzy objawowi.....                                                                      | 320 |
| Tabela 105. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – chorzy przedobjawowi.....                                                                 | 321 |
| Tabela 106. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi oraz przedobjawowi..... | 323 |
| Tabela 107. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych objawowych.....                                            | 324 |

---

---

|                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 108. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję – chorzy objawowi oraz przedobjawowi..... | 332 |
| Tabela 109. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – chorzy objawowi                                                    | 333 |
| Tabela 110. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych objawowych.....                     | 336 |
| Tabela 111. Ocena w skali RULM – SMA typu 2 .....                                                                                     | 338 |
| Tabela 112. Ocena w skali RULM – SMA typu 3 .....                                                                                     | 338 |
| Tabela 113. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali RULM – SMA typu 3.....                                    | 339 |
| Tabela 114. Ocena w skali 6MWT – SMA typu 3.....                                                                                      | 339 |
| Tabela 115. Ocena w zmienionej skali Hammersmitha (RHS)– SMA typu 3.....                                                              | 340 |
| Tabela 116. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku w zmienionej skali Hammersmitha (RHS) – SMA typu 3 .....          | 341 |
| Tabela 117. Częstość występowania poprawy funkcji opuszkowych w skali JFLS – SMA typu 2 .....                                         | 342 |
| Tabela 118. Częstość poprawy jakości życia – SMA typu 2 i 3.....                                                                      | 343 |
| Tabela 119. Częstość uzyskiwania efektów leczenia zgłaszanych przez chorych – SMA typu 2 i 3.....                                     | 344 |
| Tabela 120. Częstość uzyskiwania efektów leczenia zgłaszanych przez chorych – SMA typu 2 .....                                        | 345 |
| Tabela 121. Ocena w skali RULM – SMA typu 2 .....                                                                                     | 349 |
| Tabela 122. Ocena w skali RULM – SMA typu 3 .....                                                                                     | 349 |
| Tabela 123. Ocena w skali RULM – SMA typu 2 i 3 łącznie .....                                                                         | 350 |
| Tabela 124. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali RULM – SMA typu 3.....                                    | 351 |

---

---

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 125. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali RULM – SMA typu 2 i 3 łącznie .....                                                      | 351 |
| Tabela 126. Ocena w skali 6MWT – SMA typu 3.....                                                                                                                     | 352 |
| Tabela 127. Ocena w skali 6MWT – SMA typu 2 i 3 łącznie .....                                                                                                        | 353 |
| Tabela 128. Ocena w skali RHS / HFMSE– SMA typu 3 .....                                                                                                              | 354 |
| Tabela 129. Ocena w skali RHS / HFMSE– SMA typu 2 i 3 łącznie.....                                                                                                   | 354 |
| Tabela 130. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany (o $\geq$ 3 pkt) wyniku w skali RHS / HFMSE – SMA typu 3 .....                                          | 355 |
| Tabela 131. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany (o $\geq$ 3 pkt) wyniku w skali RHS / HFMSE – SMA typu 2 i 3 łącznie.....                               | 356 |
| Tabela 132. Częstość występowania zgonów – badania RWE dla RYS.....                                                                                                  | 359 |
| Tabela 133. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badania RWE dla RYS....                                                                                    | 360 |
| Tabela 134. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – badania RWE dla RYS .....                                                           | 365 |
| Tabela 135. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – badania RWE dla RYS.....                                                                          | 367 |
| Tabela 136. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – badania RWE dla RYS.....                                                   | 370 |
| Tabela 137. Skrócona charakterystyka badań RWE włączonych do analizy – najważniejsze dane .....                                                                      | 372 |
| Tabela 138. Ocena bezpieczeństwa praktycznego leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników badań RWE dla RYS i NUS.....                                                  | 377 |
| Tabela 139. Ocena bezpieczeństwa praktycznego leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników badań RWE dla RYS i NUS – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ..... | 379 |

---

---

|                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 140. Zdarzenia niepożądane wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności .....                                                 | 383 |
| Tabela 141 Ocena bezpieczeństwa praktycznego leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników badań RWE dla RYS i OA.....                                      | 386 |
| Tabela 142 Zdarzenia niepożądane wskazane w ChPL jako wymagające zachowania środków ostrożności .....                                                  | 389 |
| Tabela 143. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rysdyplamem .....                                                  | 403 |
| Tabela 144 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rysdyplamu w populacji docelowej .....                           | 444 |
| Tabela 145. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – rysdyplam .....               | 449 |
| Tabela 146. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – nusinersen .....              | 449 |
| Tabela 147. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – onasemnogen abeparwówek ..... | 449 |
| Tabela 148. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....                                            | 450 |
| Tabela 149. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....                                                                     | 451 |
| Tabela 150. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....                                                                            | 455 |
| Tabela 151. Charakterystyka badań RWE dla rysdyplamu włączonych do analizy .....                                                                       | 492 |
| Tabela 152. Charakterystyka badań dla NUS włączonych do analizy – metodyka cz.1 .....                                                                  | 497 |
| Tabela 153. Charakterystyka badań dla NUS włączonych do analizy – metodyka cz.2 .....                                                                  | 505 |
| Tabela 154. Charakterystyka badań dla NUS włączonych do analizy – dane demograficzne .....                                                             | 515 |

---

Tabela 155. Charakterystyka badania RWE dla onasemnogenu abeparwonek włączonego do analizy.....521

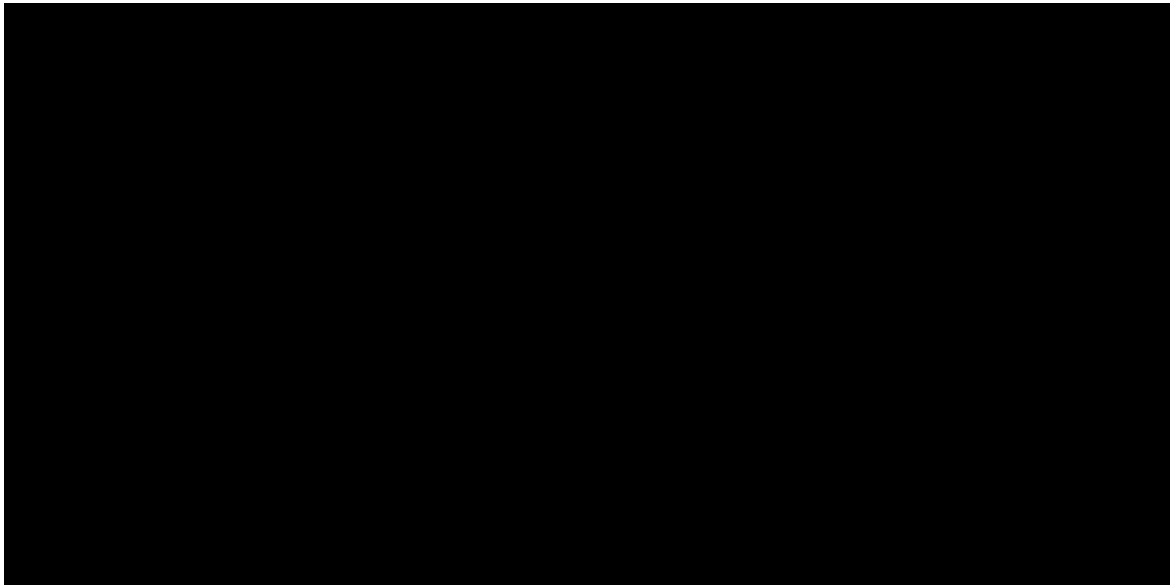
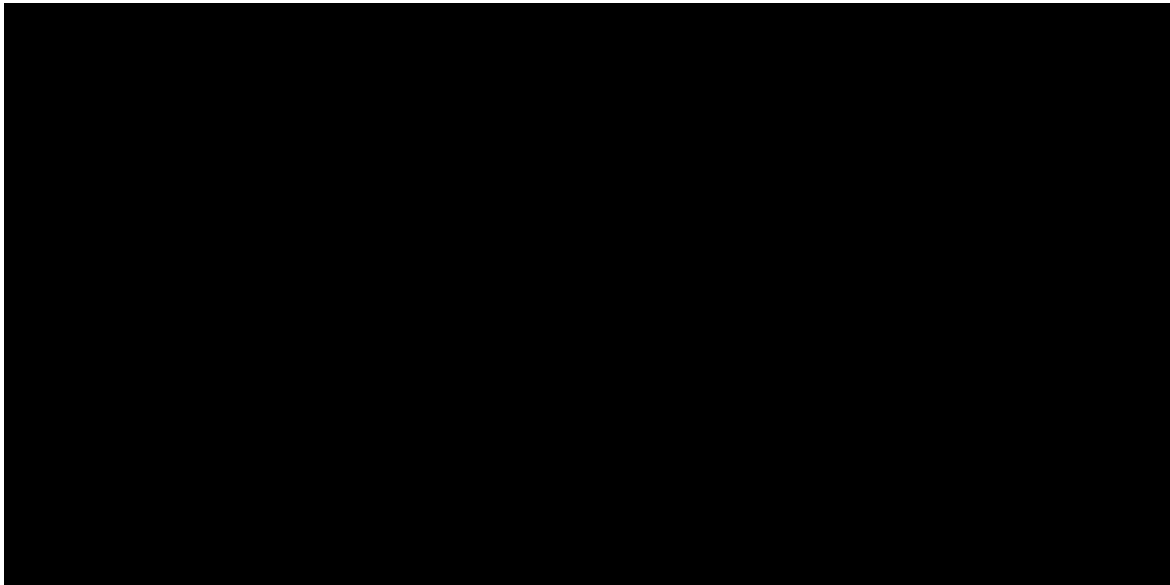
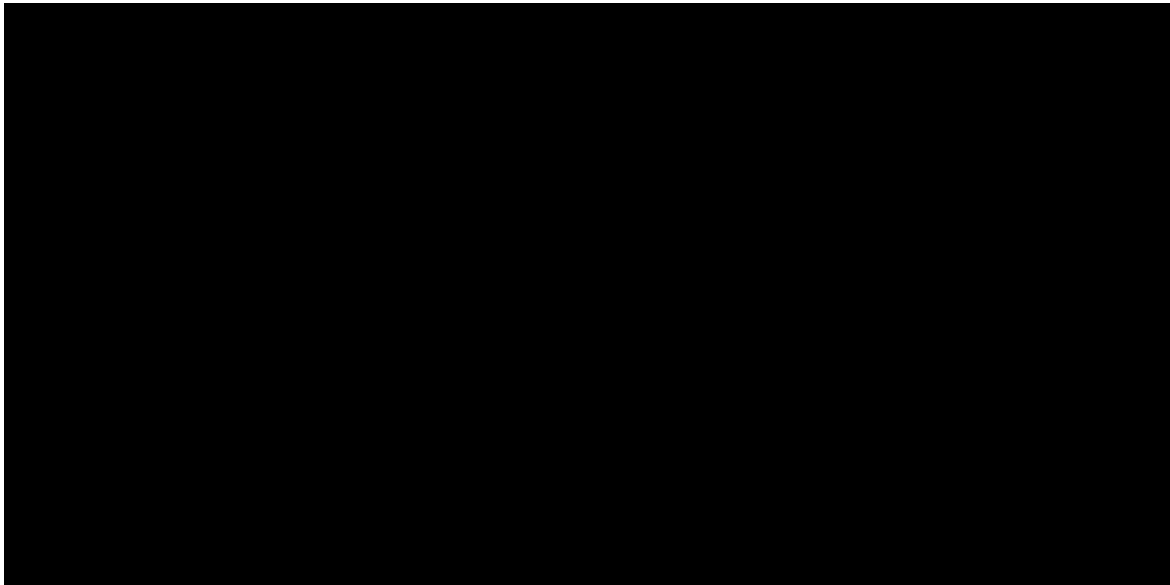
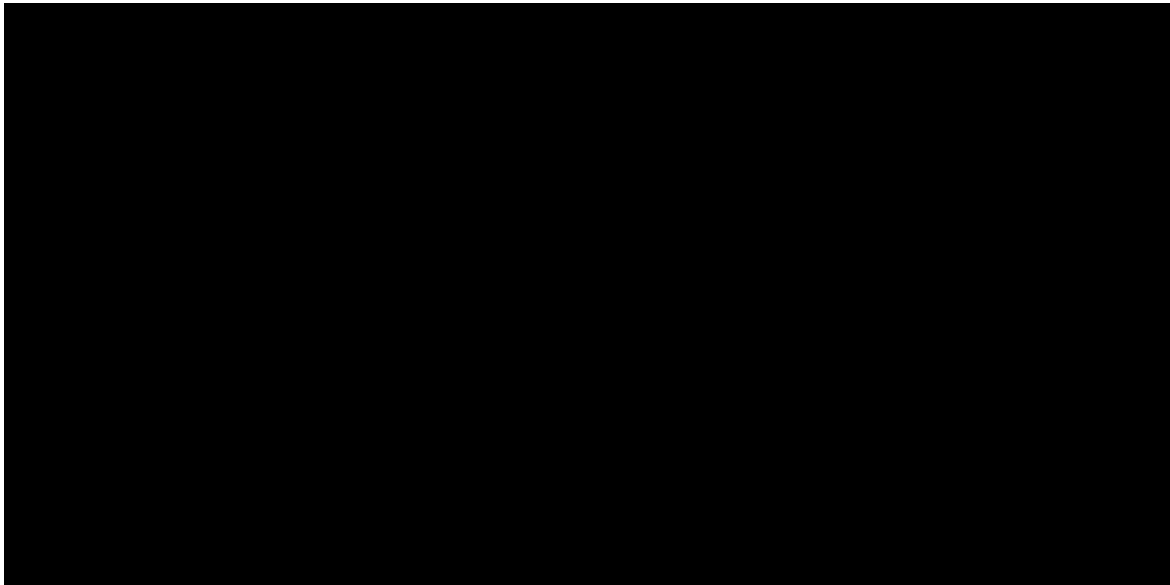
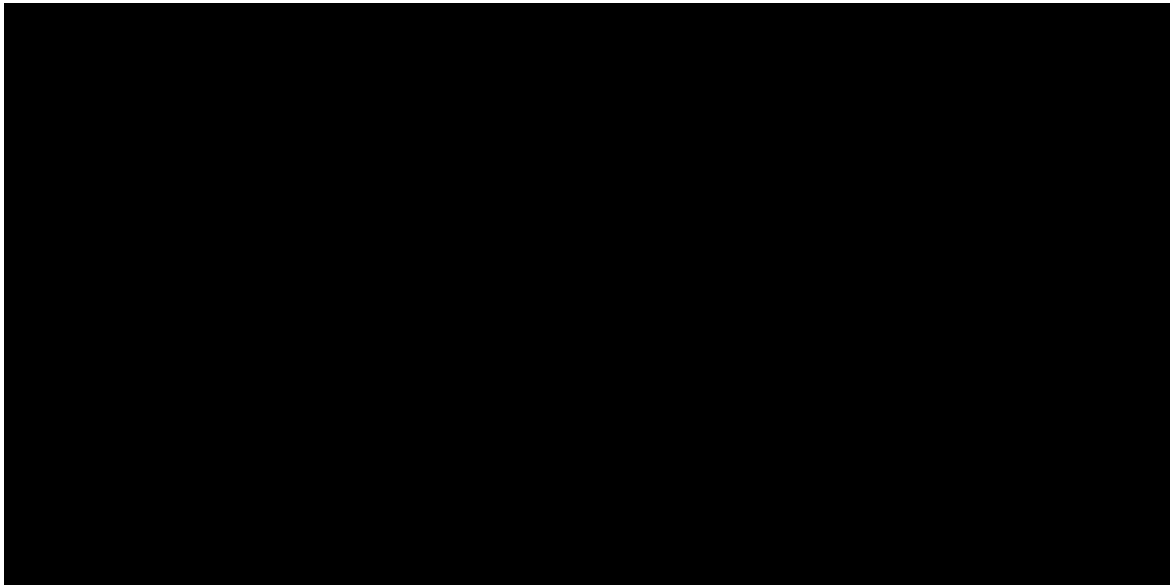
|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  | 23 |
|  | 23 |
|  | 24 |
|  | 25 |
|  | 25 |

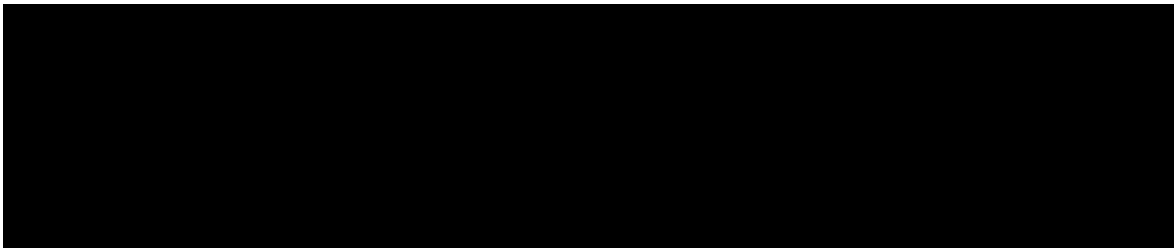
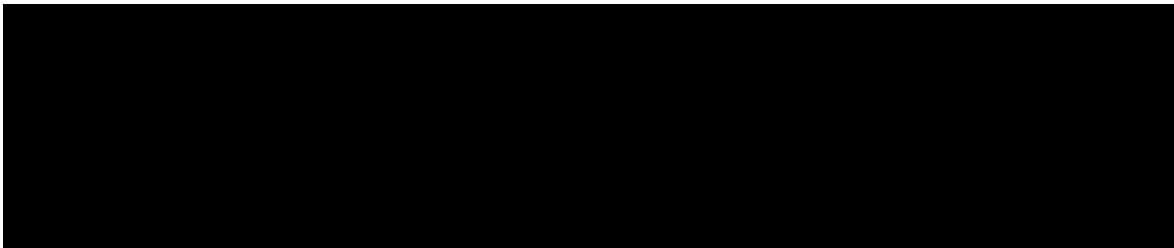
Tabela 161. Przeżycie bez trwałej wentylacji u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych.....526

Tabela 162. Przeżycie całkowite u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych.....527

Tabela 163. Ocena w skali HINE-2 u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych.....527

Tabela 164. Ocena w skali CHOP-INTEND u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych niedopasowanych.....528

Tabela 165. Ocena bezpieczeństwa u chorych na SMA typu 1: wyniki analizy danych dopasowanych.....528

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  | 29 |
|  | 32 |

|  |     |
|--|-----|
|  | 533 |
|  | 534 |
|  | 535 |
|  | 535 |
|  | 536 |
|  | 536 |

|                                                                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 174. Ocena funkcji motorycznych w skalach CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS – chorzy na SMA typu 1, 3p oraz 3a (badanie <i>Belancic 2024</i> ) ..... | 537 |
| Tabela 175. Ocena doświadczeń stosowania RYS lub NUS przez chorych (badanie <i>Powell 2024</i> ) .....                                                | 539 |
| Tabela 176. Ocena powodów zmiany leczenia z NUS na RYS (badanie <i>Powell 2024</i> ).....                                                             | 539 |
| Tabela 177. Kryteria Cook.....                                                                                                                        | 541 |
| Tabela 178. Skala AMSTAR 2.....                                                                                                                       | 541 |
| Tabela 179. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....                                                                                                  | 543 |
| Tabela 180. Ocena jakości danych wg skali NICE.....                                                                                                   | 543 |
| Tabela 181. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....                                                                          | 544 |
| Tabela 182. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....                                                            | 545 |
| Tabela 183. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....                                                                                     | 546 |
| Tabela 184. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....                                                                                            | 546 |




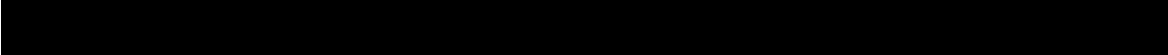

---

|                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 185. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....     | 547 |
| Tabela 186. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA.....  | 565 |
| Tabela 187. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA..... | 568 |
| Tabela 188. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego komparatorów wg PRISMA.....             | 581 |
| Tabela 189. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA.....        | 583 |
| Tabela 190. Pozostałe referencje bibliograficzne.....                                                                 | 611 |

---

## 20. Spis rysunków

|                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla rysdyplamu – etap I .....                                                                                                                               | 44  |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla nusinersenu – etap II .....                                                                                                                             | 54  |
| Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla onasemnogenu abeparwówek – etap II .....                                                                                                                | 56  |
| Rysunek 4. Schemat badania <i>RAINBOWFISH</i> .....                                                                                                                                                                              | 61  |
| Rysunek 5. Schemat badania <i>FIREFISH</i> .....                                                                                                                                                                                 | 62  |
| Rysunek 6. Schemat badania <i>SUNFISH</i> .....                                                                                                                                                                                  | 64  |
| Rysunek 7. Schemat badania <i>JEWELFISH</i> .....                                                                                                                                                                                | 65  |
| Rysunek 8. Wynik w skali BSID-III w podziale na liczbę kopii genu <i>SMN2</i> w badaniu <i>RAINBOWFISH</i> do 12. Miesiąca obserwacji – chorzy przedobjawowi .....                                                               | 119 |
| Rysunek 9. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej w badaniu <i>RAINBOWFISH</i> w podziale na chorych z 2, 3 i $\geq 4$ kopiami genu <i>SMN2</i> dla 52. tygodni obserwacji – chorzy przedobjawowi ..... | 123 |
| Rysunek 10. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej dla <i>FIREFISH Part 1 i 2</i> do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 1 .....                                                                         | 186 |
| Rysunek 11. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej dla <i>FIREFISH Part 2</i> do 24. miesiąca obserwacji – SMA typu 1 .....                                                                             | 187 |
| Rysunek 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję do 48. miesiąca obserwacji dla <i>FIREFISH Part 1 i 2</i> – SMA typu 1 .....                                                           | 200 |
| Rysunek 13. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkiego zapalenia płuc skorygowanych o ekspozycję do 48. Miesiąca obserwacji dla <i>FIREFISH Part 1 i 2</i> – SMA typu 1 .....                    | 212 |

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 14. Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                                                                | 237 |
| Rysunek 15. Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                                | 238 |
| Rysunek 16. Częstość występowania zmiany całkowitego wyniku w skali MFM32 u chorych z grupy RYS dla 12., 24., 36. oraz 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3..... | 241 |
| Rysunek 17. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                                          | 243 |
| Rysunek 18. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                         | 243 |
| Rysunek 19. Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                                                                | 247 |
| Rysunek 20. Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                                | 247 |
| Rysunek 21. Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3.....                                                      | 251 |
| Rysunek 22. Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) wśród chorych z grupy PLC->RYS dla 12. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 .....                     | 251 |
|                                                                                  | 279 |
|                                                                                  | 279 |
|                                                                                  | 280 |
| Rysunek 267. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję wśród chorych objawowych do 36. miesiąca obserwacji .....                        | 318 |

---

|                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego skorygowanych o ekspozycję u chorych objawowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji..... | 322 |
| Rysunek 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego skorygowanych o ekspozycję u chorych objawowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji..... | 322 |
| Rysunek 29. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję wśród chorych objawowych do 36. miesiąca obserwacji .....                          | 333 |
| Rysunek 30. Średnia zmiana całkowitego wyniku 6MWT na początku badania i na koniec leczenia .....                                                                              | 340 |
| Rysunek 31. Średnia zmiana całkowitego wyniku w zmienionej skali Hammersmitha (RHS) na początku badania i na koniec leczenia .....                                             | 341 |

---

## 21. Bibliografia

### 21.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla rysdyplamu wg PRISMA

Tabela 186.

Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

| Odwołanie                                                               | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badania pierwotne włączone do analizy: RYS                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Chiriboga 2023_b_poster</i>                                          | Sajeew G., Evans R., Hawkins N. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2023, 33 Supplement 1 (S161)                                                               |
| <i>Cornell 2024</i>                                                     | Cornell N., Childs A.M., Wraig E., i in., Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy: Safety Profile and Use Through The Early Access to Medicine Scheme for the Paediatric Cohort in Great Britain, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 11,2024, 361–368                                   |
| <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://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482?term=NCT02913482&amp;draw=2&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482?term=NCT02913482&amp;draw=2&amp;rank=1</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                                        |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 2 (Masson 2022)</i> | Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K. i in., <i>FIREFISH</i> Study Group. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy ( <i>FIREFISH</i> part 2): secondary analyses from an open-label trial, <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(12): 1110-1119  |
| <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster</i>        | Mazurkiewicz-Beldzińska M., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., <i>FIREFISH</i> Parts 1 and 2: 48-month Safety and Efficacy of Risdiplam in Type 1 SMA, 2022                                                                                                                          |
| <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 1 i 2 (Servais 2022)_poster</i>                        | Servais L., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., <i>FIREFISH</i> Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32 Supplement 1 (S88)                                                          |
| <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 Apr</i> 2020, 94 (15 Supplement) 1302                                                                    |

| Odwołanie                                | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hahn 2022</i>                         | Hahn A., Günther R., Ludolph A. i in., Risdiplam Compassionate Use Program Group. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany, Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1):276. Erratum in: Orphanet J Rare Dis. 2022, 17(1):387           |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>               | Hawkins N., Sajeev G., Evans R. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, 15th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS) 2023                                                                      |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 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-naïve patients with spinal muscular atrophy receiving treatment with risdiplam (RG7916), Developmental Medicine and Child Neurology 2021, 63: SUPPL 1 (30)                                        |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)</i>        | Chiriboga C., Bruno C., Duong T. i in., JEWELFISH Study Group. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study, Neurol Ther. 2023, 12(2): 543-557, Erratum in: Neurol Ther. 2023, 12(5):1799-1801             |
| <i>JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster</i> | Chiriboga C., Bruno C., Duong T. i in., JEWELFISH: 24-month Safety, Pharmacodynamic and Exploratory Efficacy Data in Non-Treatment-Naïve Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) Receiving Treatment with Risdiplam, Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference 2023 |
| <i>JEWELFISH (NCT03032172)</i>           | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172</a>                                                                                                                                                                                         |
| <i>Kessler 2024</i>                      | Kessler T., Sam G., Wick W. i in., Evaluation of risdiplam efficacy in 5q spinal muscular atrophy: a systematic comparison of electrophysiologic with clinical outcome measures, European journal of neurology 2024, 31(1), e16099                                                                    |
| <i>Kwon 2022</i>                         | Kwon J., Arya K., Kuntz N. i in., US Expanded Access Program Working Group. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy, Ann Clin Transl Neurol. 2022, 9(6):810-818                                                                                 |
| <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), Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical and Scientific Conference, 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 (Finkel 2022)_poster</i>  | Finkel R., Farrar M., Vlodayets D. i in., RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2022                                                                                                                      |
| <i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>  | Finkel R.S., Farrar M.A., Servais L. i in. RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2024, poster                                                                                                                 |
| <i>RAINBOWFISH (NCT03779334)</i>         | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334</a>                                                                                                                                                                                         |
| <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), 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 28th September–1st October 2020                                              |
| <i>Roche 2020</i>                        | Materiały od Wnioskodawcy (1)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Roche 2020b</i>                       | Materiały od Wnioskodawcy (2)                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Odwołanie                                       | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Roche 2022</i>                               | Materiały od Wnioskodawcy (3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Sitas 2024</i>                               | Sitas B., Hancevic M., Bilic K. i in., Risdiplam Real World Data–Looking Beyond Motor Neurons and Motor Function Measures, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 2024, 2024;11(1):75-84                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <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), 25th International Annual Congress of the World Muscle Society 2020                                                                                                                                                                                         |
| <i>SUNFISH Part 1 (Day 2022)_poster</i>         | Day J., Deconinck N., Mazzone E. i in., <i>SUNFISH</i> : 3-year Efficacy and Safety of Risdiplam in Types 2 and 3 SMA, 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <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 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018                                                                                                                  |
| <i>SUNFISH Part 1 (Mercuri 2023)</i>            | Mercuri E., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., <i>SUNFISH</i> Working Group. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment, <i>Eur J Neurol.</i> 2023, 30(7):1945-1956                                                                                                                                                                                           |
| <i>SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster</i> | Servais L., Oskoui M., Day J.W. i in., <i>SUNFISH</i> Parts 1 and 2: 4-year Efficacy and Safety Data of Risdiplam in Types 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA), 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <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                                                                                                                                                                                              |
| <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 Apr 2020</i> , 94 (15 Supplement) 1260                                                                                                                                                                                                               |
| <i>SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)</i>            | Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E. i in., <i>SUNFISH</i> Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy ( <i>SUNFISH</i> part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(1):42-52, Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(2):e2, Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(3):e3, Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(5):e5 |
| <i>SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)</i>             | Oskoui M., Day J.W., Deconinck N. i in., <i>SUNFISH</i> Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA), <i>J Neurol.</i> 2023, 270(5):2531-2546, Erratum in: <i>J Neurol.</i> 2023                                                                                                                                                                                            |
| <b>Opracowania wtórne włączone do analizy</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Pascual-Morena 2023</i>                      | Pascual-Morena C., Martínez-Vizcaíno V., Cavero-Redondo I. i in., Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis, <i>Pharmacotherapy</i> 2023. doi: 10.1002/phar.2866                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Qiao 2023</i>                                | Qiao Y., Chi Y., Gu J., Ma Y., Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Brain Sciences</i> 2023, 13(10):1419                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Ribero 2022</i>                              | Ribero V., Daigl M., Martí Y. i in., How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison, <i>J Comp Eff Res.</i> 2022, 11(5):347-370                                                                                                                                                                                                                            |
| <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                                                                                                                                                                                                                                                                              |



| Odwołanie                             | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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, Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1, Art. No.: CD006282                                                                                                     |
| <b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ADRReports 2024</i>                | European database of suspected adverse drug reaction reports, Evrysdi®, <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (data dostępu 04.04.2024 r.)                                                                                                                          |
| <i>ChPL Evrysdi®</i>                  | Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 04.04.2024 r.) |
| <i>EMA 2021</i>                       | European Medicines Agency, Assessment report Evrysdi, International non-proprietary name: risdiplam, Procedure No. EMEA/H/C/005145/0000, EMA/216061/2021, 2021                                                                                                                                  |
| <i>EMA 2023</i>                       | European Medicines Agency, Assessment report Evrysdi, International non-proprietary name: risdiplam, Procedure No. EMEA/H/C/005145/II/0005/G, EMA/CHMP/391797/2023, 2023                                                                                                                        |
| <i>FDA 2023</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: 30.10.2023 r.)                                                 |
| <i>WHO 2024</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: 04.04.2024 r.)                                                              |

## 21.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla rysdyplamu wg PRISMA

**Tabela 187.**

**Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA**

| Nazwa                           | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ab. konf. Ambawatte 2022</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania RWE, w ramach którego opisano doświadczenia jednego ze szpitali dotyczące leczenia RYS u 9 chorych z SMA. W abstrakcie nie podano jednak wystarczających danych demograficznych dotyczących stanu wyjściowego chorych, informacji o czasie leczenia RYS. Brak możliwości oceny skuteczności / bezpieczeństwa RYS. | Ambawatte S.B., Weidner D., Chatfield S. i in., REAL WORLD TREATMENT WITH RISDIPLAM IN ADULTS WITH TYPE-2 SPINAL MUSCULAR ATROPHY AT ST GEORGE'S HOSPITAL, LONDON, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2022, 93(9):72 |
| <i>ab. konf. Banda 2022</i>     | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania RWE, w ramach którego nie podano jednak wystarczających danych demograficznych dotyczących stanu wyjściowego chorych, informacji o czasie leczenia RYS. Brak możliwości oceny                                                                                                                                     | de la Banda M., Garcia-Uzquiano R., Benezit A. i in., Real-world experience after one year treating SMA children with risdiplam, Neuromuscular Disorders 2022, 32(Suppl 1): S62                                                     |



| Nazwa                             | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                         | skuteczności / bezpieczeństwa RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>ab. konf. Baranello 2020</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 Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA)</i> , <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2021, 63: SUPPL 1 (11) |
| <i>ab. konf. Baranello 2022</i>   | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja, w ramach której przedstawiono łączne dane dotyczące bezpieczeństwa RYS, pochodzące z badań włączonych i opisanych w niniejszej analizie. Do raportu włączono już publikację <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> , zawierającą połączone dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone dla późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym abstrakcie. | Baranello G., Servais L., Bertini E. i n., <i>Pooled safety data from the risdiplam clinical trial development program</i> , <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2022, 64(SUPPL 1):72                                                                          |
| <i>ab. konf. Baranello 2022_b</i> | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SUNFISH part 2</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., w którym nie zawarto wyników dla analizowanej interwencji. Brak możliwości wykorzystania do porównania bezpośredniego i pośredniego.                                                                                                             | Baranello G., Deconinck N., Mazzone E. i in., <i>SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in Type 2/3 SMA</i> <i>Journal of Neurology, Neurosurgery &amp; Psychiatry</i> 2022, 93:A95                                                                       |
| <i>ab. konf. Bruno 2023</i>       | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>JEWELFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., w którym nie zawarto wyników dla analizowanej interwencji. Brak możliwości wykorzystania do porównania bezpośredniego i pośredniego.                                                                                                                  | Bruno C., Chiriboga C., Duong T. i in., <i>JEWELFISH: 24-month safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam</i> , <i>Acta Myologica</i> 2023, 42(Suppl 1): 70-71                        |
| <i>ab. konf. Chacko 2023</i>      | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego dotyczącego 3 australijskich dzieci zmieniających leczenie z NUS na RYS. Przedstawiono wyniki PSG/RFT osobno dla każdego z 3 chorych, bez podania szczegółowej charakterystyki chorych.                                                                                                             | Chacko A., Sly P., Deegan S., Young E., Gauld L., <i>Children With Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen/Risdiplam</i> , <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2023, (1): 207                                                          |
| <i>ab. konf. Chiriboga 2022</i>   | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>JEWELFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., w którym nie zawarto wyników dla analizowanej interwencji. Brak możliwości wykorzystania do porównania bezpośredniego i pośredniego.                                                                                                                  | Chiriboga C., Bruno C., Duong T. i in., <i>JEWELFISH: 24-month safety and pharmacodynamic data in non-treatment-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA)</i> , <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32 Supplement 1 (S88)                                           |

| Nazwa                              | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Referencja                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ab. konf. Daigl 2019</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, Value in Health 2019, 22 Supplement 3 (S843) |
| <i>ab. konf. Deconinck 2022</i>    | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SUNFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, dla którego nie przedstawiono żadnych danych / wyników. Brak możliwości wykorzystania do porównania bezpośredniego / pośredniego.                                                                                                                                            | Deconinck N., Day J., Mazzone E. i in., <i>SUNFISH: 3-year Efficacy and Safety of Risdiplam in Types 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy</i> , Journal of Neuromuscular Diseases 2022, 9(Supplement 1):S112-S113                                           |
| <i>ab. konf. Deconinck 2022_b</i>  | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania <i>FIREFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem <i>Servais 2022_poster</i> , włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                | Deconinck N., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., <i>FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy</i> , European Journal of Neurology 2022, 29 Supplement 1 (279)                          |
| <i>ab. konf. Dobbous 2022</i>      | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny do retrospektywnej analizy danych, w ramach którego nie przedstawiono wyników dla RYS.                                                                                                                                                                                                                                                           | Dabbous O., LaMarca N., Toro W. i in., <i>Real-world outcomes of disease-modifying treatment for patients with spinal muscular atrophy: findings from a global retrospective chart review</i> , Neuromuscular Disorders 2023, 33(Suppl 1): S133        |
| <i>ab. konf. Edel 2023</i>         | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny, w ramach którego porównywano terapie wykorzystywane w leczeniu SMA (RYS, NUS, OA) za pomocą skali Great Ormond Respiratory Score (GSR). Nie przedstawiono w nim jednak wyników dla RYS, a jedynie informację o braku istotności statystycznej wyniku. Brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa i skuteczności RYS. | Edel L., Stimpson G., Patelis V. i in., <i>Evaluating longitudinal data of respiratory health in treated spinal muscular atrophy type 1 children using The Great Ormond Street</i> , Neuromuscular Disorders 2023, 33(Suppl 1): S85-S86                |
| <i>ab. konf. Finkel 2019</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., Droegge M. i in., <i>An indirect comparison of time to treatment effect in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1)</i> , European Journal of Neurology 2019, 26 Supplement 1 (223)                                              |
| <i>ab. konf. Finkel 2023</i>       | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania <i>RAINBOWFISH</i> , w którym nie zawarto żadnych dodatkowych danych względem publikacji <i>Finkel 2022_poster</i> włączonej do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                   | Finkel R., Farrar M., Servais L. i in., P212 <i>RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA)</i> , Neuromuscular Disorders 2023, 33: S66–S192                          |
| <i>ab. konf. Gomez Garcia 2022</i> | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania RWE, w ramach którego nie podano jednak                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Gomez Garcia De La Banda M., Bouadi A., Spigarelli M. i in., <i>Risdiplam in Children With Spinal Muscular Atrophy:</i>                                                                                                                                |

| Nazwa                        | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                     | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                      | wystarczających danych demograficznych dotyczących stanu wyjściowego chorych, informacji o czasie leczenia RYS. Brak możliwości oceny skuteczności / bezpieczeństwa RYS.                                                                                                      | Real-World Experience After One Year of Treatment, Journal of Neuromuscular Diseases 2022, 9 (Supplement 1):S191-S192                                                                                                                                                           |
| ab. konf. Mah 2023           | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SUNFISH part 1 i 2</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata, dla którego został włączony poster <i>Servais 2023</i> . Brak dodatkowych danych, które nie zostały uwzględnione w posterze.                                            | Mah J., Oskoui M., Day J. i in., C.2 <i>SUNFISH</i> parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety data of risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA), Canadian Journal of Neurological Sciences 2023, 50(S2): S51-S52                                                 |
| ab. konf. Mercuri 2020       | 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 Medicine and Child Neurology 2020, 62 Supplement 1 (56) |
| ab. konf. Munoz-Rosales 2021 | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania RWE, w ramach którego udział brało <10 chorych. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                  | Munoz-Rosales J., Stolte B., Thimm A. i in., Risdiplam in adult patients with SMA: First experience from the CUP program, Journal of Neuromuscular Diseases 2021, 8:SUPPL 1 (S163)                                                                                              |
| ab. konf. Nanni 2023         | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono danych umożliwiających wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie RYS.                                                                                                                                                  | Nanni A., Milella G., Piccirilli G. i in., Preliminary data on safety and efficacy of Risdiplam treatment in a small cohort of adult 5q spinal muscular atrophy, Acta Myologica 2023, 42(Suppl 1): 63                                                                           |
| ab. konf. O'Reilly 2023      | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do analizy retrospektywnej, w ramach której analizowano dane demograficzne i stan chorych po zmianie terapii z NUS na RYS lub OA. W abstrakcie nie przedstawiono jednak danych dotyczących skuteczności / bezpieczeństwa analizowanej interwencji.     | O'Reilly E., Stimpson G., Milev E. i in., Characteristics of patients with spinal muscular atrophy who have discontinued treatment with nusinersen: a multi-centre experience in the UK, Neuromuscular Disorders 2023, 33(S84):Suppl 1                                          |
| ab. konf. Palfreeman 2023    | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>RAINBOWFISH</i> , w którym nie zawarto wyników / dodatkowych danych do badania, w porównaniu do publikacji włączonych do niniejszej analizy. Brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia oceny skuteczności lub bezpieczeństwa RYS. | Palfreeman L., Servais L., Farrar M. i in., <i>RAINBOWFISH</i> : Preliminary Efficacy and Safety Data in Risdiplam- Treated Infants with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA), Developmental Medicine and Child Neurology 2023, 65 (Supplement 1):93                    |
| ab. konf. Scoto 2023         | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>JEWELFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., w którym nie zawarto wyników dla                                                                                                                                               | Scoto M., Chiriboga C.A., Bruno C. i in., <i>JEWELFISH</i> : 24-Month Safety and Pharmacodynamic Data in Non-Treatment-Naïve Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA),                                                                                                       |

| Nazwa                    | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                              | Referencja                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                         | analizowanej interwencji. Brak możliwości wykorzystania do porównania bezpośredniego i pośredniego.                                                                                                                                                    | Developmental Medicine and Child Neurology 2023, 65 (Suppl 1): 103-104                                                                                                                                                                                   |
| ab. konf. Servais 2021   | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania RAINBOWFISH niezawierający danych, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie (wykorzystano inne, pełniejsze źródła danych)                                                                             | Servais L., Bertini E., Al-Muhaizea M, RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), Neuromuscular Disorders 2020, 30, S46–S150                                                               |
| ab. konf. Servais 2022_b | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania SUNFISH part 2 dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies., dla którego został włączona publikacja pełnotekstowa (Mercuri 2022). Brak dodatkowych danych, które nie zostały uwzględnione w publikacji pełnotekstowej. | Servais L., Mercuri E., Barisic N. i in., SUNFISH PART 2: RISDIPLAM IN TYPE 2 AND TYPE 3 SMA, Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2022, 93(6), A87                                                                                         |
| ab. konf. Servais 2022_c | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do badania RAINBOWFISH, w którym nie zawarto żadnych dodatkowych danych względem publikacji Finkel 2022_poster włączonej do niniejszej analizy.                                                                                 | Servais L., Farrar M., Vlodavets D. i in., RAINBOWFISH: Preliminary Efficacy and Safety Data in Risdiplam-Treated Infants with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy, Journal of Neuromuscular Diseases, 2022, 9 Supplement 1 (S114-S115)               |
| ab. konf. Servais 2022_d | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny do badania prospektywnego, w ramach którego nie przedstawiono wyników dla RYS.                                                                                                                                                  | Servais L., Day J.W., De Vivo D.C. i in., The RESTORE Registry: Real-world assessments of interventions and long-term outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA), Developmental Medicine and Child Neurology 2022, 64:(SUPPL 1):9-10        |
| Agosto 2022              | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja, w ramach której chorzy / opiekunowie przedstawili oczekiwania wobec zmiany terapii z NUS na RYS.                                                                                                                                           | Agosto C., Benedetti F., Salamon E. i in., How children and caregivers viewed the change from nusinersen to risdiplam for treating spinal muscular atrophy, Acta Paediatr. 2023, 112(2):311-312                                                          |
| Al-Taie 2023             | Niewłaściwa metodyka    | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook.                                                                                                                                                                         | Al-Taie A., Köseoğlu A., Evaluation of the therapeutic efficacy and tolerability of current drug treatments on the clinical outcomes of paediatric spinal muscular atrophy type 1: A systematic review, Paediatr Respir Rev. 2023, S1526-0542(23)00040-4 |
| Ando 2020                | 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, Scientific Reports 2020, 10                                                              |
| Baranello 2021_poster    | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja, w ramach której przedstawiono łączne dane dotyczące bezpieczeństwa RYS, pochodzące z badań włączonych i opisanych w niniejszej analizie. Do raportu włączono już publikację                                                                | Baranello G., Servais L., Bertini E. i in., Pooled safety data from the risdiplam clinical trial development program, World Muscle Society Virtual Congress 2021                                                                                         |

| Nazwa                               | Powód wykluczenia      | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                        | <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> , zawierającą połączone dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone dla późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym posterze.                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Baranello 2023_poster</i>        | Niewłaściwa metodyka   | Poster do badania <i>SUNFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem posteru <i>Day 2022</i> , włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                        | Baranello G., Servais L., Day J.W. i in., <i>SUNFISH Parts 1 and 2: 3-Year Efficacy and Safety of Risdiplam in Types 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA)</i> , British Paediatric Neurology Association Annual Conference 2023                       |
| <i>Belancic 2024</i>                | Niewłaściwa metodyka   | Badanie obserwacyjne przeprowadzone z udziałem chorych wcześniej leczonych (SMA 1-3). Wyniki zaprezentowane dla niewielkiej liczby chorych N<10.                                                                                                                                                                                                                                                            | Belančić, A., Strbad, T., Kučan Štigljić, M., Vitezić, D. Switching from Nusinersen to Risdiplam: A Croatian Real-World Experience on Effectiveness and Safety. <i>Journal of Personalized Medicine</i> , 2024, 14 (3), 244                            |
| <i>Bieniaszewska 2023</i>           | Niewłaściwa populacja  | Publikacja, w ramach której analizowano związek między zmianami strukturalnymi a funkcjami kończyny górnej i motoryki przedstawione dla chorych leczonych RYS lub NUS. Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych łącznie bez wyodrębnienia grup chorych stosujących RYS. Włączenie tego badania byłoby więc niezasadne. Brak możliwości wykorzystania do oceny skuteczności / bezpieczeństwa RYS. | Bieniaszewska A., Sobieska M., Steinborn B., Gajewska E., Examination of Upper Limb Function and the Relationship with Gross Motor Functional and Structural Parameters in Patients with Spinal Muscular Atrophy, <i>Biomedicines</i> 2023, 11(4):1005 |
| <i>Bjelica 2024</i>                 | Niewłaściwa metodyka   | W publikacji nie przedstawiono czytelnych wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w PICOS. Wyniki przedstawiono w formie wykresów, bez wartości liczbowych.                                                                                                                                                                                                                                            | Bjelica B., Wohnrade C., Cespedes i., i in., <i>Risdiplam therapy in adults with 5q-SMA: observational study on motor function and treatment satisfaction</i> . <i>BMC neurology</i> 2024, 24 (1), 67                                                  |
| <i>Boespflug-Tanguy 2022_poster</i> | Niewłaściwa metodyka   | Poster do badania <i>FIREFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem <i>Servais 2022_poster</i> , włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                    | Boespflug-Tanguy O., Baranello G., Day J.W. i in., <i>FIREFISH Parts 1 and 2: 36-Month Safety and Efficacy of Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA)</i> , Myology Congress 2022                                                            |
| <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>Cances 2022</i>                  | Niewłaściwy komparator | Publikacja do badania ANCHOVY, w ramach którego przedstawiono porównanie RYS z BSC. Publikacja nie spełnia więc kryteriów włączenia do niniejszego                                                                                                                                                                                                                                                          | Cances C., Vlodayets D., Comi G. i in., ANCHOVY Working Group. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022, 17(1):300                                              |



| Nazwa                       | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                         | raportu, w związku z tym, że BSC nie stanowi komparatora dla RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Cattinari 2024</i>       | Niewłaściwa interwencja | Badanie, w którym wyniki przedstawiono łącznie dla RYS, NUS oraz OA.                                                                                                                                                                                                                                                                               | Cattinari, M. G., de Lemus, M., & Tizzano, E., RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2024, 19 (1), 76                                                                                        |
| <i>Cetik 2024</i>           | Niewłaściwa populacja   | Badanie retrospektywne, w którym udział brali chorzy po operacji z SMA typu 1.                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cetik R. M., Ovadia D., Mladenov K., i in., Safety and efficacy of growth-friendly instrumentation for early-onset scoliosis in patients with spinal muscular atrophy type 1 in the disease-modifying treatment era. <i>Journal of Children's Orthopaedics</i> 2024, 18 (1), 26-32 |
| <i>Crisafulli 2023</i>      | Niewłaściwa metodyka    | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook.                                                                                                                                                                                                                                                                     | Crisafulli S., Boccanegra B., Vitturi G. i in., Pharmacological Therapies of Spinal Muscular Atrophy: A Narrative Review of Preclinical, Clinical-Experimental, and Real-World Evidence, <i>Brain Sci.</i> 2023, 13(10):1446                                                       |
| <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>Darras 2022_b_poster</i> | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja, w ramach której przedstawiono łączne dane dotyczące bezpieczeństwa RYS, pochodzące z badań włączonych i opisanych w niniejszej analizie. Do raportu włączono już publikację <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> , zawierającą połączone dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone dla późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym posterze. | Darras B.T., Servais L., Baranello G. i in., Pooled Safety Data from the Risdiplam Clinical Trial Development Program, 2022                                                                                                                                                        |
| <i>Darras 2022_poster</i>   | Niewłaściwa metodyka    | Poster do badania <i>FIREFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem <i>FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster</i> , włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                      | Darras B.T., Boespflug-Tanguy O., Day J.W. i in., <i>FIREFISH Parts 1 and 2: 24-month safety and efficacy of risdiplam in infants with Type 1 SMA</i> , Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference 2022                                                     |
| <i>Day 2020_poster</i>      | Niewłaściwa metodyka    | Poster do badania <i>SUNFISH</i> niezawierający danych, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie (wykorzystano inne, pełniejsze źródła danych)                                                                                                                                                                                      | Day J.W., Annoussamy M., Baranello G. i in., <i>SUNFISH 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 2020      |
| <i>Day 2022_b_poster</i>    | Niewłaściwa metodyka    | Poster do badania <i>FIREFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, niezawierający żadnych                                                                                                                                                                                                                                                 | Day J.W., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., <i>FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular</i>                                                                                                                              |

| Nazwa                      | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                      | nowych danych względem <i>Servais 2022_poster</i> , włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                                                                                       | atrophy (SMA), Hoffmann-La Roche Ltd 2022                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Dhillon 2020</i>        | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Dhillon, S. Rysdyplam: First Approval. <i>Drugs</i> 80, 1853–1858 (2020).                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Erdos 2022</i>          | Niewłaściwa metodyka | Przegląd systematyczny, do którego nie włączono badań dla RYS - przegląd spełnia kryterium populacji, ale nie spełnia kryterium interwencji                                                                                                                                                                                                                                 | Erdos J., Wild C., Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 2022, 39: 1-10 |
| <i>Finkel 2021_poster</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>RAINBOWFISH</i> , w którym nie zawarto dodatkowych wyników do badania, w porównaniu do publikacji włączonych do niniejszej analizy. Brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia oceny skuteczności lub bezpieczeństwa RYS. Dodatkowo, w ramach AKL przedstawiono publikację z późniejszą datą odcięcia danych.                    | Servais L., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., A study of risdiplam in newborns with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA), 2022                                                                                                                                                                                 |
| <i>Garzon 2023</i>         | Niewłaściwa metodyka | Publikacja, w której przedstawiono opisy sześciu przypadków. Zgodnie z PICOS, włączenie tej publikacji byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                   | Garzón N., Castellano P., Sevilla T. i in., Risdiplam in non-sitter patients aged 16 years and older with 5q spinal muscular atrophy, <i>Muscle Nerve</i> 2023, 67(5): 407-411                                                                                                                                          |
| <i>Ghandi 2020</i>         | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Gandhi G., Abdullah S., Foead 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>Goemans 2022_poster</i> | Niewłaściwa metodyka | Poster do badania <i>SUNFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem posteru <i>Day 2022</i> , włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                        | Goemans N., Day J., Deconinck N. i in., <i>SUNFISH: 3-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 spinal muscular atrophy</i> , 2022                                                                                                                                                                         |
| <i>Hawkins 2022_poster</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do porównania MAIC RYS vs NUS. Należy jednak zauważyć, że do oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności NUS włączono badanie <i>SHINE</i> , w którym udział brali wszyscy chorzy z badania <i>ENDEAR</i> , a więc zarówno chorzy przyjmujący NUS, jak i leczenie pozorowane, bez wydzielenia grupy stosującej od początku badania interwencję aktywną. | Hawkins N., Aponte Ribero V., Gorni K. i in., Matching-adjusted Indirect Comparison of Risdiplam Versus Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: 2-year Update, Hoffmann-La Roche 2022                                                                                                                             |

| Nazwa                     | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                            | Brak możliwości wnioskowania i wykorzystania w analizie.                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Iannaccone 2022</i>    | Niewłaściwa metodyka       | Artykuł poglądowy niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook                                                                                                                                                                                                                                     | Iannaccone S.T., New results for risdiplam in spinal muscular atrophy, <i>Lancet Neurol</i> 2022, 21(12):1065-1066                                                                                                                                                                                        |
| <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                                                                                                                                  |
| <i>Jablonka 2022</i>      | Niewłaściwa metodyka       | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook.                                                                                                                                                                                                                                   | Jablonka S.; Hennlein L.; Sendtner M., Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders, <i>Neurological Research and Practice</i> (2022) 4:1 Article Number: 2.                                                                    |
| <i>Jiang 2023</i>         | Niewłaściwa metodyka       | Artykuł poglądowy niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook, w którym przedstawiono wytyczne dotyczące przeprowadzania porównania MAIC.                                                                                                                                                         | Jiang T, Youn B, Paradis AD, Beckerman R, Barnieh L, Johnson NB. A Critical Appraisal of Matching-Adjusted Indirect Comparisons in Spinal Muscular Atrophy, <i>Adv Ther.</i> 2023, 40(7): 2985-3005                                                                                                       |
| <i>Kantaria 2024</i>      | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja w której nie przedstawiono wyników skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa dla RYS.                                                                                                                                                                                                                  | Kantaria R., Baker K., Beckley-Kartey S., i in., Global Risdiplam Compassionate Use Program for Patients With Type 1 or 2 Spinal Muscular Atrophy. <i>Clinical Therapeutics</i> 2024, Mar 8:S0149-2918(24)00061-4                                                                                         |
| <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, <i>Appl Clin Genet.</i> 2021, 14: 11-25                                                                                                                                                        |
| <i>Kletzl 2019_poster</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, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 2019, 6 Supplement 1 (S56-S57) |
| <i>Landfeldt 2023</i>     | Niewłaściwa populacja      | Publikacja do prospektywnego badania kohortowego, w którym wszyscy chorzy przyjmowali leczenie modyfikujące przebieg choroby, natomiast wyniki zostały przedstawione bez wyodrębnienia grup chorych stosujących poszczególne leczenie. Brak możliwości wykorzystania do oceny skuteczności / bezpieczeństwa RYS. | Landfeldt E., Udo C., Lövgren M. i in., Health-related quality of life of children with spinal muscular atrophy in Sweden: A prospective cohort study in the era of disease-modifying therapy, <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2023, 46:67-73                                                               |
| <i>Leibroock 2023</i>     | Niewłaściwa interwencja    | Publikacja, w ramach której przedstawiono dane demograficzne, kliniczne,                                                                                                                                                                                                                                         | Leibroock B., Landfeldt E., Hussong J. i in., Areas of improvement in the medical care of SMA: evidence from a                                                                                                                                                                                            |



| Nazwa                     | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                       | społeczno-ekonomiczne, a także dane na temat przyjmowanego leczenia u niemieckich dzieci i dorosłych z SMA zidentyfikowani na podstawie ogólnokrajowego rejestru. Brak wyników dla RYS.                                                                                                                                                                                                                                              | nationwide patient registry in Germany, Orphanet J Rare Dis 2023, 18(32)                                                                                                                                                                        |
| <i>Ma 2024</i>            | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja zawierająca opis przypadku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ma K., Zhang K., Chen D., i in., Real-world evidence: Risdiplam in a patient with spinal muscular atrophy type I with a novel splicing mutation and one SMN2 copy. Human Molecular Genetics 2024, ddae052, 1-11                                 |
| <i>Marti 2022_poster</i>  | Niewłaściwa populacja | Publikacja do porównania MAIC RYS vs NUS. Należy jednak zauważyć, że do oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności NUS włączono badanie <i>SHINE</i> , w którym udział brali wszyscy chorzy z badania <i>ENDEAR</i> , a więc zarówno chorzy przyjmujący NUS, jak i leczenie pozorowane, bez wydzielenia grupy stosującej od początku badania interwencję aktywną. Brak możliwości wnioskowania i wykorzystania w analizie. | Marti Y., Aponte Ribero V., Gorni K. i in., Matching-Adjusted Indirect Comparison of Risdiplam Versus Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: 2-Year Update, ISPOR Europe 2022                                                            |
| <i>Marti 2023_poster</i>  | Niewłaściwa populacja | Publikacja do porównania MAIC RYS vs NUS. Należy jednak zauważyć, że do oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności NUS włączono badanie <i>SHINE</i> , w którym udział brali wszyscy chorzy z badania <i>ENDEAR</i> , a więc zarówno chorzy przyjmujący NUS, jak i leczenie pozorowane, bez wydzielenia grupy stosującej od początku badania interwencję aktywną. Brak możliwości wnioskowania i wykorzystania w analizie. | Martí Y., Aponte Ribero V., Gorni K. i in., Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Risdiplam Versus Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA): 2-Year Update, British Paediatric Neurology Association Annual Conference 2023 |
| <i>Masson 2021_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>McCluskey 2023</i>     | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja, w której przedstawiono opisy sześciu chorych z SMA typu 2 leczonych RYS w ramach Programu wczesnego dostępu do leków (EAMS) w Irlandii Północnej.                                                                                                                                                                                                                                                                        | McCluskey G., Lamb S., Mason S. i in., Risdiplam for the treatment of adults with spinal muscular atrophy: Experience of the Northern Ireland neuromuscular service, Muscle Nerve 2023, 67(2):157-161                                           |

| Nazwa                         | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Mercuri 2018_poster</i>    | Niewłaściwa metodyka | Poster do badania <i>SUNFISH</i> niezawierający danych, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie (wykorzystano inne, pełniejsze źródła danych)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mercuri E., Baranello G., Kirschner J., i in., <i>SUNFISH 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</i> , Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018 |
| <i>Messina 2020</i>           | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Messina S., Sframeli M., <i>New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges</i> , J Clin Med. 2020, 9(7): 2222                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Nascimento 2022_poster</i> | Niewłaściwa metodyka | Poster do badania <i>SUNFISH part 2</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., dla którego została włączona publikacja pełnotekstowa ( <i>Oskoui 2023</i> ), w obydwu publikacjach data odcięcia danych to 30.09.2020 r.. Brak dodatkowych danych dla 24. mies. obserwacji, które nie zostały uwzględnione w publikacji pełnotekstowej. W posterze dodatkowo umieszczono dane dla chorych nieleczonych (naturalny przebieg choroby) z badania NatHis-SMA (NCT02391831) - w związku z tym, że brak leczenia nie stanowi komparatora, a w publikacji zaprezentowano porównanie RYS z PLC, włączenie tego postera byłoby niezasadne. | Nascimento A., Day J.W., Deconinck N. i in., <i>SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA)</i> , World Muscle Society Virtual Congress 2021                                                                                                              |
| <i>Nicolau 2021</i>           | Niewłaściwa metodyka | Artykuł poglądowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nicolau S., Waldrop M.A., Connolly A.M., Mendell J.R., <i>Spinal Muscular Atrophy</i> , Semin Pediatr Neurol. 2021, 37:100878                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Oskoui 2021_prez</i>       | Niewłaściwa metodyka | Poster do badania <i>SUNFISH part 2</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., dla którego została włączona publikacja pełnotekstowa ( <i>Oskoui 2023</i> ), w obydwu publikacjach data odcięcia danych to 30.09.2020 r.. Brak dodatkowych danych dla 24. mies. obserwacji, które nie zostały uwzględnione w publikacji pełnotekstowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Oskoui M., Day J.W., Deconinck N. i in., <i>SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA)</i> , 2021                                                                                                                                                        |
| <i>Oskoui 2022_poster</i>     | Niewłaściwa metodyka | Poster do badania <i>SUNFISH</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem <i>Servais 2023_poster</i> ,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Oskoui M., Day J.W., Deconinck N. i in., <i>SUNFISH Parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA)</i> , Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference 2023                                                                                                         |

| Nazwa                      | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                            | włączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Oskoui 2024_ab</i>      | Niewłaściwa metodyka       | Publikacja do badania SUNFISH. Brak dodatkowych punktów końcowych względem publikacji Servais 2023_poster.                                                                                                                       | Oskoui, M., Deconinck, N., Mazzone, E. S., i in., Sunfish parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety data of risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA). Journal of the Neurological Sciences 2023, 455                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Oskoui 2023_poster</i>  | Niewłaściwa metodyka       | Poster do badania SUNFISH dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata, niezawierający żadnych nowych danych względem Servais 2023_poster, włączonego do niniejszej analizy.                                                         | Oskoui M., Day J.W., Deconinck N. i in., SUNFISH Parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety data of risdiplam in Types 2 and 3 SMA, Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference 2023                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <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>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>Powell 2024</i>         | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja w której nie przedstawiono wyników skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa dla RYS.                                                                                                                                  | Powell, J. C., Meiling, J. B., Cartwright, M. S., A case series evaluating patient perceptions after switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy. Muscle & Nerve 2024, 69 (2), 179-184                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Sajeev 2022_poster</i>  | Niewłaściwa metodyka       | Poster konferencyjny, w ramach którego nie przedstawiono dodatkowych danych względem posteru Hawkins 2023, uwzględnionego w niniejszej analizie. W niniejszym posterze okres obserwacji był krótszy niż w posterze Hawkins 2023. | Sajeev G., Evans R., Hawkins N. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, Neuromuscular Disorders 2023, 33 Supplement 1 (S161); Sajeev G., Evans R., Hawkins N. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference 2023 |
| <i>Salort-Campana 2024</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja w której nie przedstawiono wyników skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa dla RYS.                                                                                                                                  | Salort-Campana, E., Solé, G., Magot, A., i in., Multidisciplinary team meetings in treatment of spinal muscular atrophy adult patients: a real-life observatory for innovative treatments. Orphanet Journal of Rare Diseases 2024, 19 (1), 24                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Scoto 2022_poster</i>   | Niewłaściwa metodyka       | Poster do badania JEWELFISH dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok, niezawierający żadnych nowych danych względem publikacji pełnotekstowej Chiriboga 2023 oraz prezentacja Chiriboga                                           | Scoto M., Bruno C., Fischer D. i in., JEWELFISH: SAFETY, PHARMACODYNAMIC AND EXPLORATORY EFFICACY DATA IN NON-NAIVE PATIENTS WITH SMA RECEIVING TREATMENT WITH RISDIPLAM, European Paediatric Neurology Society 2022                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Nazwa                        | Powód wykluczenia      | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                        | 2021_prez, włączonych do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Sergott 2021</i>          | Niewłaściwa metodyka   | Zbiorcze opracowanie wtórne wyników nt. bezpieczeństwa oftalmologicznego stosowania RYS (wykorzystano wyniki chorych z badań <i>FIREFISH</i> , <i>SUNFSH</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, <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2021, 8(1): 54-65                                                                  |
| <i>Servais 2021_poster</i>   | Niewłaściwa metodyka   | Publikacja, w ramach której przedstawiono łączne dane dotyczące bezpieczeństwa RYS, pochodzące z badań włączonych i opisanych w niniejszej analizie. Do raportu włączono już publikację <i>Chiriboga 2023_b_poster</i> , zawierającą połączone dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone dla późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym posterze.                                                                                                                                                                                                                                                                | Servais L., Baranello G., Bertini E. i in., Pooled safety data from the risdiplam clinical trial development program, e Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical and Scientific Conference 2021                                                           |
| <i>Servais 2022_b_poster</i> | Niewłaściwa metodyka   | Poster do badania <i>SUNFISH part 2</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., dla którego została włączona publikacja pełnotekstowa ( <i>Oskoui 2023</i> ), w obydwu publikacjach data odcięcia danych to 30.09.2020 r.. Brak dodatkowych danych dla 24. mies. obserwacji, które nie zostały uwzględnione w publikacji pełnotekstowej. W posterze zidentyfikowano natomiast dwie rozbieżności względem 12 miesiąca obserwacji. Biorąc pod uwagę, że dla tego okresu obserwacji dostępna jest publikacja pełnotekstowa, a więc o wyższej wiarygodności, zdecydowano o nie włączaniu tego posteru do analizy. | Servais L., Day J., Deconinck N. i in., <i>SUNFISH Part 2: 24-month efficacy of risdiplam compared with external control comparators</i> , Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference 2022                                                |
| <i>Shapouri 2023_poster</i>  | Niewłaściwa metodyka   | Poster, w którym przedstawiono założenia dotyczące analizy RWE, natomiast nie przedstawiono wyników / danych liczbowych. Brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa i skuteczności RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Guittari C., Candrilli S., Miles L. i in., Real-world treatment with risdiplam in adults with spinal muscular atrophy (SMA): a multicenter study, <i>Cure SMA 2023 Research &amp; Clinical Care Meeting 2023</i>                                                 |
| <i>Zanoteli 2021_poster</i>  | Niewłaściwy komparator | W ramach niniejszego opracowania zostały one przedstawione jako uzupełnienie danych w dłuższym okresie obserwacji." Publikacja do badania <i>ANCHOVY</i> , w ramach którego przedstawiono porównanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zanoteli E., Cances C., Vlodavets D. i in., SMA CLINICAL DATA: EP.249 ANCHOVY: A retrospective cohort study of the natural history of type 1 spinal muscular atrophy (SMA) using medical record data, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2021, 31(Supplement 1):S125 |

| Nazwa | Powód wykluczenia | Komentarz                                                                                                                                   | Referencja |
|-------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|       |                   | RYS z BSC. Publikacja nie spełnia więc kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w związku z tym, że BSC nie stanowi komparatora dla RYS. |            |

## 21.3. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA

Tabela 188.

Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego komparatorów wg PRISMA

| Odwwołanie                                        | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania pierwotne włączone do analizy: NUS</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Bjelica 2023</i>                               | Bjelica B., Wohnrade C., Osmanovic A. i in., An observational cohort study on pulmonary function in adult patients with 5q-spinal muscular atrophy under nusinersen therapy. <i>J Neurol.</i> 2023, 270(7):3616-3622                                                           |
| <i>Brakemeier 2021</i>                            | Brakemeier S., Stolte B., Thimm A. i in., Assessment of Bulbar Function in Adult Patients with 5q-SMA Type 2 and 3 under Treatment with Nusinersen, <i>Brain Sci.</i> 2021, 11(9):1244                                                                                         |
| <i>CHERISH (Mercuri 2018)</i>                     | Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., i in., Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Feb 15;378(7):625-635                                                                                                         |
| <i>Crawford 2023</i>                              | Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. <i>Muscle Nerve.</i> 68(2):157-170, 2023                                                            |
| <i>De Vivo 2019</i>                               | De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, i in., NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. <i>Neuromuscul Disord.</i> 29(11):842-856, 2019 |
| <i>De Wel 2021</i>                                | De Wel B, Goosens V, Sobota A, i in., Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. <i>J Neurol.</i> 268(3):923-935, 2021                               |
| <i>ENDEAR (Finkel 2017)</i>                       | Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., i in., Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 2;377(18):1723-1732                                                                                                      |
| <i>Ergenekon 2022</i>                             | Ergenekon AP, Yilmaz Yegit C, Cenk M, i in., Respiratory outcome of spinal muscular atrophy type 1 patients treated with nusinersen. <i>Pediatr Int.</i> 64(1):e15175, 2022                                                                                                    |
| <i>Gunther 2024</i>                               | Gunther R., Wurster C.D., Brakemeier S. i in., Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study, <i>The Lancet Regional Health - Europe</i> 2024; 39: 100862                    |
| <i>Hawkins 2023_poster</i>                        | Hawkins N., Sajeev G., Evans R. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, 15th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS) 2023                                               |



| Odwołanie                                        | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kotulska 2022</i>                             | Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Beldzińska M, i in., Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 39:103-109, 2022                        |
| <i>Łusakowska 2023</i>                           | Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, i in., Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience. Orphanet J Rare Dis. 4;18(1):230, 2023                                                      |
| <i>Maggi 2020</i>                                | Maggi L, Bello L, Bonanno S, i in., Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 91(11):1166-1174, 2020                                                                  |
| <i>Modrzejewska 2021</i>                         | Modrzejewska S, Kotulska K, Kopyta I, i in., Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 - results of expanded access programme in Poland. Neurol Neurochir Pol. 55(3):289-294, 2021                                                           |
| <i>Pane 2023</i>                                 | Pane M, Coratti G, Sansone VA, Italian EAP Working Group. Type I spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: 4-year follow-up of motor, respiratory and bulbar function. Eur J Neurol. 30(6):1755-1763, 2023                                |
| <i>Pechmann 2023</i>                             | Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K., SMARtCARE study group. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. Brain. 13;146(2):668-677, 2023                                                         |
| <i>Pechmann 2023a</i>                            | Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, SMARtCARE study group. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment - A Prospective 3-year SMARtCARE Registry Study. J Neuromuscul Dis. 10(1):29-40, 2023                                             |
| <i>Scheijmans 2022</i>                           | Scheijmans FEV, Cuppen I, van Eijk RPA, i in., Population-based assessment of nusinersen efficacy in children with spinal muscular atrophy: a 3-year follow-up study. Brain Commun. 31;4(6):fcac269, 2022                                                 |
| <i>Szabo 2020</i>                                | Szabó L, Gergely A, Jakus R, i in., Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. Eur J Paediatr Neurol. 27:37-42, 2020                                                                     |
| <i>Tscherter 2022</i>                            | Tscherter A., Rüscher C.T., Baumann D. i in., Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland, Neuromuscul Disord. 2022, 32(5):399-409                                               |
| <i>Vázquez-Costa 2022</i>                        | Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nacimiento-Osorio AE, i in., Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. Eur J Neurol. 29(11):3337-3346, 2022                                                 |
| <i>Walter 2019</i>                               | Walter M.C., Wenninger S., Thiele S. i in., Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study, J Neuromuscul Dis. 2019, 6(4):453-465                                                     |
| <b>Badania pierwotne włączone do analizy: OA</b> |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Servais 2024</i>                              | Servais L., Day J. W., De Vivo D. C. i in., Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Apeparvovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry, Journal of Neuromuscular Diseases 2024, (Preprint), 1-18. |
| <i>Strauss 2022</i>                              | Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. i in., Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial, Nat Med. 2022, 28(7):1390-1397                                |
| <i>Strauss 2022_b</i>                            | Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. i in., Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial, Nat Med. 2022, 28(7):1381-1389                           |

## 21.4. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA

**Tabela 189.**
**Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA**

| Nazwa                                              | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania pierwotne wykluczone z analizy: NUS</b> |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>ab. konf. Baranello 2022</i>                    | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>NURTURE</i> . Do raportu włączono już publikację <i>Crawford 2023</i> , zawierającą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NUS zgromadzone dla późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym abstrakcie. Ponadto w abstrakcie nie przedstawiono żadnych dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.                                                  | Baranello G, Swoboda KJ, Sansone VA, i in., Preserved swallowing function in Infants who initiated nusinersen treatment in the presymptomatic stage of SMA: Results from the NURTURE study, <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 64:SUPPL 1 (67-68), 2022 |
| <i>ab. konf. Castro 2020</i>                       | 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, <i>Neurology</i> (2020) 94:15 Supplement.                                             |
| <i>ab. konf. Chiriboga 2020</i>                    | 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), <i>Neurology</i> Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1661                                                 |
| <i>ab. konf. Farrar 2021</i>                       | Niewłaściwa populacja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z badań <i>CS2</i> , <i>CS10</i> , <i>CS12</i> , <i>EMBRACE</i> , a więc badań, do których kwalifikowali się chorzy nie spełniający kryteriów włączenia do badań <i>ENDEAR</i> i <i>CHERISH</i> lub chorzy z badań eskalacji dawki. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS. | Farrar M., Castro D., Finkel R. i in., Longer-term safety data in individuals with later-onset sma support the favourable tolerability profile of nusinersen, <i>European Journal of Neurology</i> 2021, 28:SUPPL 1 (287)                                              |
| <i>ab. konf. Jiang 2023</i>                        | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w ramach                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Jiang T, Darras B, Youn B, i in., CO108 Longitudinal Trends in Hospitalization Rates                                                                                                                                                                                   |

| Nazwa                    | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                       | którego nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa NUS - przedstawiono jedynie dane dotyczące hospitalizacji u chorych z grupy badanej i z grupy leczenia porównanego z badania <i>CHERISH</i> łącznie. Nie wyodrębniono danych dla chorych, którzy od początku badania przyjmowali NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS. | in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen up to 4.5 Years: results from the Cherish and Shine Studies, <i>Value in health</i> , 26, 6, S34-S35, 2023                                                         |
| ab. konf. Kirschner 2022 | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>NURTURE</i> nie zawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji <i>Crawford 2023</i> . Dodatkowo, w ramach abstraktu przedstawiono punkty końcowe takie jak ocena wg kwestionariusza ASCEND dotyczącego oceny doświadczeń opiekunów chorych czy korelacji między skalami oceniającymi zdolności motoryczne chorych a aspektami finansowymi.  | Kirschner J, Crawford T, Ryan M, i in., Impact of Nusinersen on Caregiver Experience and HRQoL in Presymptomatic SMA: <i>NURTURE</i> Study Results, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> (2022) 9 Supplement 1 (S113-S114), 2022                  |
| ab. konf. Milev 2022     | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania RWE. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Milev E, Wolfe A, Main M, i in., The effect of nusinersen on function and muscle strength in the upper limb in a cohort of children with spinal muscular atrophy (SMA) type 2 and 3, <i>Neuromuscular Disorders</i> , 32 Supplement 1 (S90-S91), 2022 |
| ab. konf. Montes 2021    | Niewłaściwa populacja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia porównanego z badań <i>ENDEAR</i> i <i>CHERISH</i> , a także z badań eskalacji dawki (CS2/CS12) łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS.                                               | Montes J., Krasinski D., Foster R. i in., Impact of nusinersen on caregiver experience and HRQoL in SMA type II/III participants: CS2/12-SHINE study results, <i>European Journal of Neurology</i> 2021, 28:SUPPL 1 (348)                             |
| ab. konf. Muntoni 2022   | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Muntoni F, Crawford T, Castro D, i in., Swallowing Function in Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen: <i>CHERISH-SHINE</i> Results,                                                                               |



| Nazwa                    | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                       | pozorowanego z badania <i>CHERISH</i> łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS.                                                                                                                                         | European journal of neurology, 29, 227, 2022                                                                                                                                                                                                                      |
| ab. konf. Niguidula 2021 | Niewłaściwa populacja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badania <i>CHERISH</i> łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS.                       | Niguidula N., Darras B., Chiriboga C. i in., Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study, Journal of Neuromuscular Diseases 2021, 8:SUPPL 1 (S67)                                                  |
| ab. konf. Parsons 2023   | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>RESPOND</i> , dla którego nie jest dostępna publikacja pełnotekstowa. Zgodnie z zasadami <i>PICOS</i> , włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                            | Parsons J, Kuntz N, Brandsema J, i in., Interim results from the <i>RESPOND</i> study evaluating nusinersen in children with spinal muscular atrophy previously treated with onasemnogene abeparvovec, Neuromuscular Disorders (2023) 33 Supplement 1 (S84), 2023 |
| ab. konf. Sansone 2021   | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>NURTURE</i> . Do raportu włączono już publikację <i>Crawford 2023</i> , zawierającą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NUS zgromadzone dla późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym abstrakcie.                                                                                 | Sansone V.; Swoboda K.; De Vivo D. i in., Preserved swallowing function in infants who initiated nusinersen treatment with presymptomatic SMA: Nurture study results, Journal of Neuromuscular Diseases 2021, 8:SUPPL 1 (S130)                                    |
| ab. konf. Sansone 2021_b | Niewłaściwa populacja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badań <i>ENDEAR</i> i z badania <i>CS3 A</i> łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS. | Sansone V., Finkel R., Tulinius M. i in., Integrated analysis of annualized incidence of serious adverse events in infantile-onset SMA treated with nusinersen, Journal of Neuromuscular Diseases 2021, 8:SUPPL 1 (S152-S153)                                     |
| ab. konf. Sansone 2021_c | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>NURTURE</i> . Do raportu włączono już publikację <i>Crawford 2023</i> , zawierającą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NUS zgromadzone dla                                                                                                                                         | Sansone V, Swoboda K, De Vivo D, i in., Preserved swallowing function in infants who initiated nusinersen treatment in the presymptomatic stage of SMA: results from the <i>NURTURE</i> study, Neuromuscular Disorders (2021) 31 Supplement 1 (S135-S136), 2021   |

| Nazwa                           | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Referencja                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                       | późniejszej daty odcięcia, niż w niniejszym abstrakcie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>ab. konf. Servais 2021</i>   | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badania <i>NURTURE</i> łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS.                                                                     | Servais L, Finkel RS, Kirschner J, i in., Longer-term effects of Nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation, <i>Developmental medicine and child neurology</i> , 63, SUPPL 1, 23, 2021                                   |
| <i>ab. konf. Servais 2021_b</i> | Niewłaściwa populacja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badań <i>ENDEAR</i> i <i>NURTURE</i> łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS.                                                       | Servais L., Finkel R.S., Kirschner J. i in., Longer-term effects of Nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation, <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2021, 63:SUPPL 1 (23)                                  |
| <i>ab. konf. Sumner 2023</i>    | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badania <i>NURTURE</i> łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS.                                                                     | Sumner C, Youn B, Farrar M, i in., Longitudinal changes in compound muscle action potential and their association with motor function in infantile-onset SMA children in ENDEAR/SHINE, <i>Neuromuscular Disorders</i> (2023) 33 Supplement 1 (S88), 2023 |
| <i>ab. konf. Tulinius 2021</i>  | Niewłaściwa populacja | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SHINE</i> , w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badań <i>ENDEAR</i> i <i>CHERISH</i> , a także z badań eskalacji dawki ( <i>CS2/CS12</i> ) łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie NUS. | Tulinius M., Darras B., Chiriboga C. i in., Longer-term improved/maintained motor function in nusinersen-treated children with later-onset SMA in CS2/CS12 and SHINE, <i>European Journal of Neurology</i> 2021, 28:SUPPL 1 (394)                        |
| <i>Acsadi 2021</i>              | Niewłaściwa populacja | Badanie, którego uczestnikami byli chorzy niespełniający kryteriów                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, i in., Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. <i>Muscle Nerve</i> . 63(5):668-677, 2021                                                                                |

| Nazwa                       | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Referencja                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                            | włączenia do badań <i>ENDEAR</i> i <i>CHERISH</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Aragon-Gawinska 2018</i> | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                     | Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, i in., Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. <i>Neurology</i> . 2;91(14):e1312-e1318, 2018                                |
| <i>Arslan 2023</i>          | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w którym dawkowanie NUS było niezgodne z ChPL Spinraza. Należy zauważyć, że w badaniu brali udział dorośli chorzy, a dawkowanie było natomiast zgodne z dawkowaniem stosowanym w badaniu <i>CHERISH</i> , w którym uczestniczyli wyłącznie chorzy pediatryczni. Dodatkowo, analiza bezpieczeństwa obejmowała jedynie zdarzenia niepożądane związane z drogą podania leku. | Arslan D, Inan B, Kilinc M, i in., Nusinersen for adults with spinal muscular atrophy. <i>Neurol Sci</i> . 44(7):2393-2400, 2023                                                                                             |
| <i>Audic 2020</i>           | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego ocenę bezpieczeństwa NUS przedstawiono jedynie w odniesieniu do drogi podania NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                           | Audic F., de la Banda M.G.G., Bernoux D. i in., Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study, <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2020, 15(1):148 |
| <i>Audic 2024</i>           | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w którym uczestniczyły wyłącznie dzieci, a dane dotyczyły wyłącznie skuteczności, nie przedstawiono danych dla bezpieczeństwa. Brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                 | Audic F., Dubois S. M., Durigneux J. I in., Effect of nusinersen after 3 years of treatment in 57 young children with SMA in terms of SMN2 copy number or type. <i>Archives de Pédiatrie</i> 2024, 31(2), 117-123.           |
| <i>Axente 2022</i>          | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja, w ramach której analizowano elektrofizjologiczne punkty końcowe zgromadzone po 2 latach leczenia NUS. Nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                            | Axente M, Mirea A, Sporea C, i in., Clinical and Electrophysiological Changes in Pediatric Spinal Muscular Atrophy after 2 Years of Nusinersen Treatment, <i>Pharmaceutics</i> , 14:10, 2022                                 |
| <i>Belancić 2023</i>        | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości                                                                                                                                                                                                                                                                | Belancić A, Strbad T, Kučan Štiglic M, Vitezić D. Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Croatian Real-World Data. <i>J Clin Med</i> . 13;12(8):2839, 2023                                  |

| Nazwa                | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                            | wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Berglund 2022</i> | Niewłaściwa metodyka       | Badanie, w ramach którego przedstawiono krzywe przeżycia chorych w podziale na 3 grupy: przed dostępnością NUS, podczas badań klinicznych i EAP oraz po refundacji NUS. Nie przedstawiono natomiast analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                    | Berglund A., Berko S., Lampa E. i in., Survival in patients diagnosed with SMA at less than 24 months of age in a population-based setting before, during and after introduction of nusinersen therapy. Experience from Sweden, Eur J Paediatr Neurol. 2022, 40:57-60 |
| <i>Binz 2021</i>     | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby przeprowadzenie wnioskowania o skuteczności NUS w warunkach rzeczywistych - przedstawiono wyniki dotyczące zmęczenia i związku z męczeniem z funkcjami motorycznymi. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS. | Binz C., Schreiber-Katz O., Kumpe M. i in., An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment, J Neurol. 2021, 268(3):950-962                          |
| <i>Bischof 2021</i>  | Niewłaściwa metodyka       | Opracowanie wtórne, w ramach którego nie przedstawiono żadnego dodatkowego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Bischof M, Lorenzi M, Lee J, i in., Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. Curr Med Res Opin. 37(10):1719-1730, 2021               |
| <i>Bonanno 2022</i>  | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie RWE, w ramach którego analizowano jakość życia przy pomocy kwestionariusza INQoL oraz zależność między jakością życia a funkcjami motorycznymi chorych. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                           | Bonanno S, Zanin R, Bello L, i in., Quality of life assessment in adult spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen. J Neurol. 269(6):3264-3275, 2022                                                                                                    |
| <i>Chen 2023</i>     | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w którym uczestniczyło wyłącznie 18 dzieci chorych na SMA, a dane dotyczyły wyłącznie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Chen L., Liu F., Fang D., i in., Study on the efficacy, safety, and biomarkers of nusinersen in type II and III spinal muscular                                                                                                                                       |

| Nazwa               | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Referencja                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                      | skuteczności, nie przedstawiono danych dla bezpieczeństwa. Brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | atrophy in children. Front Pediatr. 2023;11:1294405.                                                                                                                                                                                           |
| <i>Cho 2023</i>     | Niewłaściwa metodyka | <p>Badanie RWE, w którym uczestniczyły wyłącznie dzieci, a dane dotyczyły wyłącznie skuteczności, nie przedstawiono danych dla bezpieczeństwa, dlatego nie ma możliwości zestawienia tego badania.</p> <p>Przedstawiono jedynie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, przy czym nie podano informacji, dla jakiego okresu obserwacji ani dla której podgrupy chorych zostały zgromadzone te dane.</p> <p>Zestawienie skuteczności RYS vs komparatory możliwe było wyłącznie w populacji chorych dorosłych lub i zbieżnych punktów końcowych, w tym w przypadku analizy bezpieczeństwa dot. populacji dorosłych i dzieci, w związku z czym włączenie tego badania byłoby niezasadne - brak możliwości wykorzystania do zestawienia z RYS.</p> <p>Dodatkowo, w badaniu tym nie przedstawiono dawkowania NUS.</p> <p>Określenie, czy chorzy otrzymywali NUS w schemacie dawkowania i podawania zbieżnym z ChPL Spinraza, nie jest więc możliwe, a przyjęcie takiego założenia byłoby niewłaściwe, biorąc pod uwagę, że populacją badaną stanowili chorzy azjatyccy.</p> | <p>Cho J., Lee, J., Kim J. i in., Nusinersen demonstrates effectiveness in treating spinal muscular atrophy: findings from a three-year nationwide study in Korea. Frontiers in Neurology 2023, 14, 1294028.</p>                               |
| <i>Dabbous 2019</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja, w ramach której przedstawiono porównanie pośrednie NUS i OA. W celu przeprowadzenia porównania nie wykonano uprzednio przeglądu dostępnych badań, a wykorzystano wyniki badań                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Dabbous O., Maru B., Jansen J.P. i in., Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1, Adv Ther. 2019, 36(5):1164-1176</p> |

| Nazwa                           | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                      | opublikowanych w krótkim okresie przed wykonaniem porównania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Darras 2019</i>              | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do przedłużenia badania fazy 1a/2b ISIS-396443-CS2, będącego badaniem eskalacji dawki. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                          | Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, i in., Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. <i>Neurology</i> . 21;92(21):e2492-e2506, 2019                                                                         |
| <i>Darras 2019a</i>             | Niewłaściwa metodyka | Publikacja stanowiąca zintegrowaną analizę bezpieczeństwa siedmiu badań dotyczących NUS, w tym badań stanowiących badania eskalacji dawki niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                 | Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, i in., An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. <i>CNS Drugs</i> . 33(9):919-932, 2019                                  |
| <i>de Holanda Mendonca 2021</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie RWE dla 21 chorych z SMA typu 1, w ramach którego dane wejściowe zostały przedstawione osobno dla każdego chorego. Wyniki dla punktów końcowych zgodnych z PICOS zostały przedstawione bez podania liczby chorych, dla których zostały zgromadzone. Dane dotyczące bezpieczeństwa nie zostały podane w sposób umożliwiający ich zestawienie z danymi dla RYS. | de Holanda Mendonca R., Jorge Polido G., Ciro M. i in., Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen., <i>J Neuromuscul Dis</i> . 2021, 8(2):217-224                                                                      |
| <i>Dunaway Young 2023a</i>      | Niewłaściwa metodyka | Analiza post-hoc do badania SHINE, w którym uczestniczyli chorzy z grupy badanej i z grupy leczenia pozorowanego z badania CHERISH łącznie, bez wyodrębnienia chorych stosujących wyłącznie NUS. Wyniki dot. skuteczności przedstawiono w podziale na stopień skrzywienia kręgosłupa.                                                                                 | Dunaway Young S., Montes J., i in. Nusinersen Treatment of Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy and Scoliosis Is Associated with Improvements or Stabilization of Motor Function. <i>J Clin Med</i> . 2023;12(15):4901.                                   |
| <i>Dunaway Young 2023</i>       | Niewłaściwa metodyka | Dodatkowa publikacja do badań CHERISH i SHINE, w ramach której wyniki dot. funkcji motorycznych przedstawiono w podziale na stopień nasilenia skoliozy.                                                                                                                                                                                                               | Dunaway Young S, Montes J, Glanzman AM, i in., SHINE Study Group. Nusinersen Treatment of Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy and Scoliosis Is Associated with Improvements or Stabilization of Motor Function. <i>J Clin Med</i> . 26;12(15):4901, 2023 |
| <i>Duong 2021</i>               | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania RWE, w ramach której wyniki przedstawiono jako nachylenie będące jednostkową zmianą wyniku w ciągu roku (ang. <i>scope</i> ).                                                                                                                                                                                                                   | Duong T, Wolford C, McDermott MP, i in., Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy. <i>Neurol Clin Pract</i> . 11(3):e317-e327, 2021                                                                                                                 |



| Nazwa                  | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                         | Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Elman 2022</i>      | Niewłaściwa metodyka    | Badanie analizujące przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia NUS oraz charakterystykę chorych przerywających stosowanie NUS. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                         | Elman L, Youn B, Proud CM, i in., Real-world Adherence to Nusinersen in Adults with Spinal Muscular Atrophy in the US: A Multi-site Chart Review Study. J Neuromuscul Dis. 9(5):655-660, 2022                                                                                                |
| <i>Elsheikh 2021</i>   | Niewłaściwa populacja   | Badanie RWE, w którym spośród 13 włączonych chorych 8 chorych uczestniczyło uprzednio w badaniu VALIANT, gdzie chorzy otrzymywali kwas walproinowy.                                                                                                                                                                                          | Elsheikh B, Severyn S, Zhao S, i in., Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen Treatment in Ambulatory Adults With 5q-SMA. Front Neurol. 20;12:650535, 2021                                                                                                                            |
| <i>Elsheikh 2021_b</i> | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja, w ramach której przedstawiono porównanie skuteczności / bezpieczeństwa NUS w podziale na sposoby podania leku. Brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                        | Elsheikh B., Severyn S., Zhao S. i in., Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen in Non-ambulatory Adults With Spinal Muscular Atrophy, Front Neurol. 2021, 12:650532                                                                                                                  |
| <i>Erdem 2024</i>      | Niewłaściwa interwencja | Badanie RWE, w którym schemat dawkowania NUS był niezgodny z ChPL Spinraza - podano informację, że zastosowano schemat dawkowania zgodny z badaniem CHERISH (NUS podawano w dniu 1, 29, 85 i 274, a zgodnie z ChPL w 0, 14, 28 i 63), przy czym badanie to dotyczyło dzieci, a w badaniu Erdem 2024 analizowano wyłącznie chorych dorosłych. | Erdem N. Ş., Gencer G. Y. G., Alaamel A., i in., Effect of nusinersen treatment on quality of life and motor function in adult patients with spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders 2024, 36, 28-32.                                                                               |
| <i>Erdos 2022</i>      | Niewłaściwa interwencja | Opracowanie wtórne, w którym dokonano przeglądu dostępnych badań RWE. Nie przedstawiono natomiast żadnych badań RWE dla NUS brak możliwości wykorzystania w analizie.                                                                                                                                                                        | Erdos J, Wild C., Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparovvec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. Eur J Paediatr Neurol.;39:1-10, 2022 |
| <i>Farrar 2018</i>     | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja do badania RWE, w której uczestniczyło po 8 chorych w każdej z                                                                                                                                                                                                                                                                    | Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Nusinersen for SMA: expanded access programme. J                                                                                                                                                                                                               |

| Nazwa                                | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                       | dwóch grup. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Neurol Neurosurg Psychiatry. 89(9):937-942, 2018                                                                                                                                                                                       |
| <i>Finkel 2016</i>                   | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja do badania 2 fazy, będącego badaniem eskalacji dawki. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                 | Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, i in., Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 17;388(10063):3017-3026, 2016                                    |
| <i>Gomez-Garcia de la Banda 2021</i> | Niewłaściwa metodyka  | Badanie RWE dla 16 chorych z SMA typu 1c i 2, w ramach którego dane wejściowe zostały przedstawione osobno dla każdego chorego, natomiast wyniki dla wszystkich chorych łącznie. W raporcie wyniki przedstawiano w podziale na chorych z SMA typu 1 oraz SMA typu 2/3. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS. | Gomez-Garcia de la Banda M., Amaddeo A., Khirani S. i in., Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen, Pediatr Pulmonol. 2021, 56(1):299-306                                      |
| <i>Hagenacker 2020</i>               | Niewłaściwa metodyka  | Badanie RWE, w ramach którego bezpieczeństwo przedstawiono jedynie za pomocą działań niepożądanych. Brak możliwości wykorzystania tej publikacji do zestawienia wyników badań RWE, z związku z tym, że tego punktu końcowego nie analizowano w badaniach RWE dla RYS.                                                                                                                       | Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, i in., Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 19(4):317-325, 2020                                    |
| <i>Hepkaya 2022</i>                  | Niewłaściwa populacja | Badanie RWE, w ramach którego uczestniczyli wyłącznie chorzy z Turcji. Dodatkowo, w badaniu przedstawiono wyniki dla kilku okresów obserwacji. Nie umieszczono natomiast informacji dla jakiego okresu obserwacji podano wnioski dotyczące profilu bezpieczeństwa.                                                                                                                          | Hepkaya E, Kılınc Sakallı AA, Ülkersoy İ, i in., The effects of nusinersen treatment on respiratory status of children with spinal muscular atrophy. Pediatr Int. 64(1):e15310, 2022                                                   |
| <i>Ip 2024</i>                       | Niewłaściwa metodyka  | Badanie RWE, w którym uczestniczyły wyłącznie dzieci, a dane dotyczyły wyłącznie skuteczności, nie przedstawiono danych dla bezpieczeństwa, dlatego nie ma możliwości zestawienia tego badania. Zestawienie skuteczności RYS vs komparatory możliwe było wyłącznie w populacji chorych dorosłych, w                                                                                         | Ip H. N. H., Yu M. K. L., Wong W. H. S., i in., Treatment of Symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Nusinersen: A Prospective Longitudinal Study on Scoliosis Progression. Journal of Neuromuscular Diseases 2024, (Preprint), 1-11. |



| Nazwa                  | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                            | związku z czym włączenie tego badania byłoby niezasadne - brak możliwości wykorzystania do zestawienia z RYS.                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Kizina 2020</i>     | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie RWE, w ramach którego analizowano występowanie zmęczenia u dorosłych chorych leczonych NUS oraz związek zmęczenia z osiąganymi wynikami leczenia. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                              | Kizina K, Stolte B, Totzeck A, i in., Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. Sci Rep. 6;10(1):11069, 2020                                                             |
| <i>Krosschell 2023</i> | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                          | Krosschell K.J., Brown L., Hoffman K. i in., Longitudinal Assessment of Timed Function Tests in Ambulatory Individuals with SMA Treated with Nusinersen. J Neuromuscul Dis. 10(3):337-348, 2023                |
| <i>Krupa 2023</i>      | Niewłaściwa metodyka       | Publikacja, w ramach której podsumowano leczenie NUS w grupach chorych urodzonych w roku 2014 i w roku 2019 z perspektywy NFZ.                                                                                                                                                                              | Krupa D, Czech M, Chudzyńska E, i in., Real World Evidence on the Effectiveness of Nusinersen within the National Program to Treat Spinal Muscular Atrophy in Poland. Healthcare (Basel). 22;11(10):1515, 2023 |
| <i>Lavie 2021</i>      | Niewłaściwa populacja      | Publikacja do badania opisowego (ang. <i>descriptive study</i> ), w którym N wynosiło 20 chorych, spośród których połowa była narodowości arabskiej, a połowa żydowskiej. Dane wejściowe zostały przedstawione osobno dla każdego z 20 chorych. Brak możliwości wnioskowania o skuteczności klinicznej NUS. | Lavie M, Diamant N, Cahal M, i n., Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. Pediatr Pulmonol. 56(1):291-298, 2021                                                     |
| <i>Lavie 2022</i>      | Niewłaściwa populacja      | Publikacja do badania, w którym N wynosiło 20 chorych, spośród których połowa była narodowości arabskiej, a połowa żydowskiej. Dane wejściowe zostały przedstawione osobno dla każdego z 20 chorych. Brak możliwości wnioskowania o skuteczności klinicznej NUS.                                            | Lavie M, Rochman M, Sagi L, i in., Nonrespiratory complications of nusinersen-treated spinal muscular atrophy type 1 patients. Pediatr Pulmonol. 57(3):686-694, 2022                                           |
| <i>Leibroch 2023</i>   | Niewłaściwa metodyka       | Publikacja dotycząca stanu systemu opieki zdrowotnej w Niemczech, w tym zapotrzebowania na                                                                                                                                                                                                                  | Leibroch B., Landfeldt E., Hussong J. i in., Areas of improvement in the medical care of SMA: evidence from a nationwide patient                                                                               |

| Nazwa                 | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Referencja                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                            | urządzenia wspomagające leczenie SMA, a także sytuacji społeczno-ekonomicznej chorych. Nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                | registry in Germany, Orphanet J Rare Dis. 2023, 18(1):32                                                                                                                                                    |
| <i>Mendonça 2021</i>  | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                              | Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, i in., Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. J Neuromuscul Dis. 8(1):101-108, 2021 |
| <i>Mirea 2022</i>     | Niewłaściwa interwencja    | Badanie, w ramach którego analizowano skuteczność skojarzonej terapii NUS i fizjoterapii. Większość wyników zaprezentowana została za pomocą testu próbek zależnych (sparowanych).                                                                                                                              | Mirea A, Leanca MC, Onose G, i in., Physical Therapy and Nusinersen Impact on Spinal Muscular Atrophy Rehabilitative Outcome. Front Biosci (Landmark Ed). 6;27(6):179, 2022                                 |
| <i>Mix 2021</i>       | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                              | Mix L, Winter B, Wurster CD, i in., Quality of Life in SMA Patients Under Treatment With Nusinersen. Front Neurol. 29;12:626787, 2021                                                                       |
| <i>Osmanovic 2020</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie, w ramach którego analizowano oczekiwania chorych wobec terapii NUS i wpływ tych oczekiwań na efekty leczenia. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                     | Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, i in., Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. J Neurol. 267(8):2398-2407, 2020                        |
| <i>Osredkar 2021</i>  | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie RWE, w ramach którego analizowano zależność między wiekiem chorych a skutecznością leczenia NUS, dodatkowo część punktów końcowych została przedstawiona dla pojedynczych chorych. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS. | Osredkar D, Jílková M, Butenko T, i in., Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. Eur J Paediatr Neurol. 30:1-8, 2021                                                |
| <i>Pane 2019</i>      | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości                                                                                                                                                                                         | Pane M., Coratti G., Sansone V.A. i in., Italian Expanded Access Program Working Group. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data, Ann Neurol. 2019, 86(3):443-451         |

| Nazwa                         | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                            | wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Pane 2021</i>              | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                               | Pane M., Coratti G., Sansone V.A. i in., Type I SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2021, 8(3):548-557                                                                                          |
| <i>Pane 2022</i>              | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                               | Pane M, Coratti G, Pera MC, Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 9(3):404-409, 2022                                                                                                         |
| <i>Pechman 2022</i>           | Niewłaściwa metodyka       | Publikacja do badania <i>SMArtCARE</i> , w którym data odcięcia danych to 15.11.2021 r. – do analizy włączono już publikację dla tego badania i tej samej daty odcięcia, natomiast opublikowaną później, tj. publikację <i>Pechman 2023a</i> .                   | Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, SMArtCARE study group. Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: a prospective 3-years SMArtCARE registry study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 23;17(1):384, 2022   |
| <i>Pechmann 2018</i>          | Niewłaściwa interwencja    | Badanie RWE, w którym dawkowanie NUS było niezgodne z ChPL Spinraza. Należy zauważyć, że badanie obejmuje także okres, w którym NUS nie był zarejestrowany. Brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                           | Pechmann A., Langer T., Schorling D. i in., Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany, <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2018, 5(2):135-143                                                       |
| <i>Pera 2021</i>              | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                               | Pera MC, Coratti G, Bovis F, Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 8(8):1622-1634, 2021                                                                                                   |
| <i>Ribault 2023_ab.konf.</i>  | Niewłaściwe punkty końcowe | Abstrakt konferencyjny do badania retrospektywnego, którego celem było opisanie zmian fenotypów SMA podczas terapii RYS, NUS i OA.                                                                                                                               | Ribault S., Le Goff L., Rippert P., i in. Implementation of SMN restoring therapies in symptomatic patients with spinal muscular atrophy: A description of new phenotypes in children and adults. <i>Neurologie und Rehabilitation</i> , 2023, 29 Supplement 1 (S25) |
| <i>Ribault 2023a_ab.konf.</i> | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do badania RWE - zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne. Dodatkowo, brak możliwości zestawienia danych dot. jakości życia przedstawionych w tym abstrakcie z wynikami dla RYS, dla którego w przypadku jakości życia | Ribault S., Rippert P., Le Goff L., i in. Quality of life and participation of adults with spinal muscular atrophy: QOLSMA <i>Neurologie und Rehabilitation</i> , 2023, 29 Supplement 1 (S27-S28)                                                                    |

| Nazwa                 | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                            | dane podano za pomocą skali INQoL. Wyniki podano łącznie dla RYS i NUS                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Richard 2024</i>   | Niewłaściwa metodyka       | Badanie retrospektywne, w którym uczestniczyło 10 chorych stosujących NUS. Badanie niespełniające kryteriów PICOS. Brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                        | Richard M., Barrois R., Desguerre I., i in. Correlations between clinical motor scores and CMAP in patients with type 2 spinal muscular amyotrophy treated with nusinersen. Arch Pediatr. 2024;31(1):26-31.                                                             |
| <i>Sansone 2020</i>   | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja, w ramach której wyniki przedstawiono za pomocą punktów końcowych nieuwzględnionych PICOS, a więc takich, które nie były zbieżne z pozostałymi badaniami, co umożliwiłoby przeprowadzenie wnioskowania o skuteczności NUS w warunkach rzeczywistych. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS. | Sansone VA, Pirola A, Albamonte E, i in., Respiratory Needs in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen. J Pediatr. 219:223-228.e4, 2020                                                                                                    |
| <i>Tachibana 2024</i> | Niewłaściwa interwencja    | Badanie RWE przeprowadzone w populacji japońskiej, w ramach której chorzy otrzymywali NUS w różnych schematach dawkowania (chorzy przyjmowali NUS w początkowej dawce 12 mg/5 ml, 11,3 mg/4,7 ml, 10,8 mg/4,5 ml, 10,3 mg/4,3 ml i 9,6 mg/4,0 ml).                                                                                                                                   | Tachibana Y., Takasaki S., Hoshino M. i in. Real-world safety and effectiveness of nusinersen, a treatment for spinal muscular atrophy, in 401 Japanese patients: results from an interim analysis of post-marketing surveillance. Int J Neurosci. 2024;134(2):153-162. |
| <i>Ueda 2024</i>      | Niewłaściwa metodyka       | Badanie retrospektywne, w którym uczestniczyło 3 chorych stosujących NUS. Badanie niespełniające kryteriów PICOS. Brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                         | Ueda Y., Egawa K., Kawamura K., i in. Nusinersen induces detectable changes in compound motor action potential response in spinal muscular atrophy type 1 patients with severe impairment of motor function. Brain Dev 2024;46(3):149-153.                              |
| <i>Wataya 2023</i>    | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w którym przedstawiono wyniki analizy okresowej obejmującej krótszy okres, niż w badaniu <i>Tachibana 2024</i> , niewłączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                   | Wataya T., Takasaki S., Hoshino M. i in. Real-world safety of nusinersen in Japan: results from an interim analysis of a post-marketing surveillance and safety database. Int J Neurosci. 2023;133(8):851-863.                                                          |
| <i>Weaver 2021</i>    | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja, w ramach której oceniano wyniki kwestionariusza PedsQL oceniającego m.in.. obszary związane z komunikacją,                                                                                                                                                                                                                                                               | Weaver MS, Yuroff A, Sund S, i in., Quality of Life Outcomes According to Differential Nusinersen Exposure in Pediatric Spinal Muscular Atrophy. Children (Basel). 17;8(7):604, 2021                                                                                    |

| Nazwa                                             | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                            | relacjami rodzinnymi a stosowaniem NUS. Kwestionariusz PedsQL nie jest punktem końcowym analizowanym w niniejszej analizie. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Weststrate 2022</i>                            | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa NUS w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                  | Weststrate H, Stimpson G, Thomas L, i in., Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. Dev Med Child Neurol. 64(7):907-914, 2022                                                                    |
| <i>Xiao 2023</i>                                  | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie, w ramach którego analizowano związek między trajekcją wyników polisomnografii a wynikami motorycznymi i parametrami oddechowymi, wykorzystywaniem metod wspomagania oddechu i korzystaniem z opieki zdrowotnej u dzieci z SMA typu 1. Dodatkowo, nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa NUS - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS. | Xiao L, Chiang J, Castro-Codesal M, i in., Respiratory characteristics in children with spinal muscular atrophy type 1 receiving nusinersen. Pediatr Pulmonol. 58(1):161-170, 2023                                                              |
| <b>Badania pierwotne wykluczone z analizy: OA</b> |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ab. konf. Dabbous 2023</i>                     | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do badania RWE. Dodatkowo, brak danych dotyczących bezpieczeństwa OA.                                                                                                                                                                                                                                                                        | Dabbous O., LaMarca N., Toro W. i in. P79 Real-world outcomes of disease-modifying treatment for patients with spinal muscular atrophy: findings from a global retrospective chart review, Neuromuscular Disorders 2023, 33:S136.               |
| <i>ab. konf. Dabbous 2023a</i>                    | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do badania RWE. Dodatkowo, brak danych dotyczących bezpieczeństwa OA.                                                                                                                                                                                                                                                                        | Dabbous O., Yang M., Georgieva M. i in. CO41 Real-World Outcomes of Nusinersen or Onasemnogene Apeparvovec (OA) Monotherapy, or Switching to OA from Nusinersen in SMA Patients Aged ≥6 Months, Value in Health 2023, 26(6, Supplement):S21–2.  |
| <i>ab. konf. Darras 2023</i>                      | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do długookresowej analizy bezpieczeństwa OA z badań STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP, SPR1NT i STRONG, a więc także badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy.                                                                                                                                                         | Darras B., Mercuri E., Strauss K. i in. Intravenous and Intrathecal Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Symptomatic and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Long-Term Follow-Up Study (S34.002), Neurology 2023, 100(17 Supplement 2). |



| Nazwa                         | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Referencja                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ab. konf. Day 2021</i>     | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do długookresowej analizy bezpieczeństwa OA z badań LT-001 (czyli badania <i>START</i> ) i LT-002 (badania <i>STR1VE-US</i> , <i>STR1VE-EU</i> , <i>STR1VE-AP</i> , <i>SPR1NT</i> i <i>STRONG</i> ), a więc także badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy.                                                                                                                                               | Day J., Mendell J., Finkel R. 50th Annual Meeting of the Child Neurology Society: Long-term Follow-up (LTFU) of Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy (SMA), <i>Annals of Neurology</i> 2021, 90(S26):S1–173.          |
| <i>ab. konf. Day 2021a</i>    | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>STR1VE-US</i> , będące badaniem pilotażowym, dla którego nie została opublikowana publikacja pełnotekstowa. Włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                               | Day JW., Finkel RS., Connolly AM. i in. S12 Onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1: phase 3 study ( <i>STR1VE-US</i> ), <i>Thorax</i> 2021, 76(Suppl 1):A10–1.                                                  |
| <i>ab. konf. Finkel 2022</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Finkel R., Benguerba K., Reid A. i in. P.37 Outcomes in patients with spinal muscular atrophy and four or more SMN2 copies treated with onasemnogene abeparvovec: Findings from <i>RESTORE</i> , <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32:S58–9.   |
| <i>ab. konf. Finkel 2023</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Finkel R., Dabbous O., Benguerba K. i in. P02 Real-world data for patients with gestational age ≤35 weeks at birth treated with onasemnogene abeparvovec: results from the <i>RESTORE</i> Registry, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2023, 33:S162. |
| <i>ab. konf. Finkel 2023a</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Finkel R., Benguerba K., Gehani M. i in. Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Four or More SMN2 Copies                                                                                                                           |

| Nazwa                    | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                      | opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Treated with Onasemnogene Apeparovvec: Findings from RESTORE (P7-9.007), <i>Neurology</i> 2023, 100(17 Supplement 2).                                                                                                                                                                         |
| ab. konf. McGrattan 2022 | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do dodatkowej analizy badań <i>START</i> , <i>STRIVE-US</i> i <i>STRIVE-EU</i> , mający na celu ocenę funkcji opuszkowych u chorych stosujących OA. Biorąc pod uwagę, że badanie <i>START</i> nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy, włączenie tej publikacji byłoby niezasadne.                                                     | McGrattan K., Shell R., Hurst-Davis R. i in. FP.23 Bulbar function for patients with spinal muscular atrophy type 1 following onasemnogene abeparovvec, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32:S85.                                                                                          |
| ab. konf. McGrattan 2023 | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny stanowiący dodatkową analizę do badania <i>SPR1NT</i> (2 i 3 kopie genu SMN2), nie zawierająca danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.                                                                                                                                                                            | McGrattan K., Shell R., Hurst-Davis R. i in. Bulbar Function in Children with Two or Three SMN2 Copies Who Received Onasemnogene Apeparovvec Presymptomatically for Spinal Muscular Atrophy (P7-9.008), <i>Neurology</i> 2023, 100(17 Supplement 2).                                          |
| ab. konf. McMillan 2021  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SPR1NT</i> , w którym nie przedstawiono danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej <i>Strauss 2022</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                                                                                                                      | McMillan H., Strauss K., Muntoni F. 50th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Onasemnogene Apeparovvec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): <i>SPR1NT</i> Study Update in Children with 3 Copies of SMN2, <i>Annals of Neurology</i> 2021, 90(S26):S1–173. |
| ab. konf. McMillan 2023  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SMART</i> , dla którego nie jest dostępna publikacja pełnotekstowa. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne. Dodatkowo, do badania włączano chorych z masą ciała $\geq 8,5$ - $\leq 21$ kg, co jest niezgodne z zapisami Programu lekowego, gdzie do leczenia OA nie kwalifikują się chorzy z                        | McMillan H., Baranello G., Farrar M. i in. O20 Safety and efficacy of intravenous onasemnogene abeparovvec in patients with spinal muscular atrophy: interim findings from the phase 3 <i>SMART</i> study, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2023, 33:S191.                                      |

| Nazwa                          | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                      | masą ciała większą niż 13,5 kg.                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>ab. konf. Mendell 2021</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do długookresowej analizy bezpieczeństwa OA z badań LT-001 (czyli badania <i>START</i> ) i LT-002 (badania <i>STR1VE-US</i> , <i>STR1VE-EU</i> , <i>STR1VE-AP</i> , <i>SPR1NT</i> i <i>STRONG</i> ), a więc także badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy. | Mendell J., Finkel R., Mercuri E. i in. SMA - TREATMENT: EP.273 Long-term follow-up (LTFU) of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neuromuscular Disorders</i> 2021, 31:S132–3.                                            |
| <i>ab. konf. Mendell 2021a</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>START</i> niewłączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                        | Mendell JR., Shell R., Lehman KJ. i in. S11 Long-term follow-up of the phase 1 <i>START</i> trial of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy type 1, <i>Thorax</i> 2021, 76(Suppl 1):A10–A10.                                           |
| <i>ab. konf. Mendell 2021b</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do długookresowej analizy bezpieczeństwa OA z badań LT-001 (czyli badania <i>START</i> ) i LT-002 (badania <i>STR1VE-US</i> , <i>STR1VE-EU</i> , <i>STR1VE-AP</i> , <i>SPR1NT</i> i <i>STRONG</i> ), a więc także badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy. | Mendell J., Finkel R., Mercuri E. i in. Long-Term Follow-Up (LTFU) of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neurology</i> 2021, 96:15 SUPPL 1                                                                               |
| <i>ab. konf. Mendell 2023</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>START</i> , będącego badaniem I fazy - badanie nie spełnia kryteriów włączenia zgodnie z PICOS.                                                                                                                                                                       | Mendell J., Wigderson M., Alecu I. i in. P223 Long-term follow-up of onasemnogene abeparvovec gene therapy in patients with spinal muscular atrophy (SMA) type 1, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2023, 33:S91.                                                   |
| <i>ab. konf. Mendell 2023a</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>START</i> niewłączonego do niniejszej analizy.                                                                                                                                                                                                                        | Mendell J., Wigderson M., Alecu I. i in. Long-Term Follow-Up of Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 (P7-9.006), <i>Neurology</i> 2023, 100(17 Supplement 2).                                                   |
| <i>ab. konf. Mercuri 2021</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>STR1VE-EU</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych danych ani danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej <i>Mercuri 2021</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                        | Mercuri E.; Baranello G.; Masson R. Poster Presentations: Onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase III study update ( <i>STR1VE-EU</i> ), <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> 2021, 63(S1):13–102. |
| <i>ab. konf. Mercuri 2022</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>STR1VE-EU</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych danych ani danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji                                                                                                                                          | Mercuri E., Baranello G., Masson R. i in. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1: phase 3 study update ( <i>str1ve-eu</i> ), <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2022, 93(6):A1–A1.                                           |



| Nazwa                          | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                      | pełnotekstowej <i>Mercuri 2021</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>ab. konf. Muntoni 2021</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>STR1VE-EU</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych danych ani danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej <i>Mercuri 2021</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                      | Muntoni F., Baranello G., Masson R. Gene replacement therapy for symptomatic spinal muscular atrophy type 1: Final results of the Phase III STR1VE-EU study, <i>European Journal of Neurology</i> 2021, 28:SUPPL 1 (834).                                  |
| <i>ab. konf. Muntoni 2022</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SPR1NT</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych danych ani danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej <i>Strauss 2022_b</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                       | Muntoni F., Strauss K.A., Farrar M.A. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with spinal muscular atrophy and two copies of SMN2: A phase III study, <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> 2022, 64(S1):5–13.                   |
| <i>ab. konf. Servais 2021</i>  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Day J., Vivo DD. i in. SMA - TREATMENT: EP.291 Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA): Updated findings from the RESTORE Registry, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2021, 31:S138–9.          |
| <i>ab. konf. Servais 2021a</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności /                                                                       | Servais L., Day J.W., Dc Vivo D.E. Poster Presentations: Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy collected from the RESTORE registry, <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> 2021, 63(S1):13–102. |

| Nazwa                      | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                      | bezpieczeństwie OA.<br>Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ab. konf.<br>Servais 2022  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA.<br>Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Benguerba K., De Vivo D. i in.<br>P.105 Safety and effectiveness of onasemnogene abeparvovec (OA) alone or with other disease-modifying therapies (DMTs): Findings from <i>RESTORE</i> , <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32:S87. |
| ab. konf.<br>Servais 2022a | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA.<br>Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Benguerba K., De Vivo D. i in.<br>P.104 Treatments and outcomes for patients with spinal muscular atrophy (SMA) type 2: Findings from <i>RESTORE</i> registry, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32:S87.                           |
| ab. konf.<br>Servais 2022b | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA.<br>Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Benguerba K., De Vivo D. i in.<br>P.103 Onasemnogene abeparvovec (OA) treatment outcomes by patient weight at infusion: Initial findings from the <i>RESTORE</i> registry, <i>Neuromuscular Disorder</i> 2022, 32:S87.                |

| Nazwa                          | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ab. konf. Servais 2022c</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Vivo DD., Kirschner J. i in. Effectiveness and Safety of Onasemnogene Apeparvovec in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Real-World Outcomes from the RESTORE Registry (S39.002), <i>Neurology</i> 2022, 98(18 Supplement).             |
| <i>ab. konf. Servais 2022d</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Day J.W., De Vivo D.C. Oral Presentations: The RESTORE Registry: Real-world assessments of interventions and long-term outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA), <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> 2022, 64(S1):5–13. |
| <i>ab. konf. Servais 2022e</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Benguerba K., De Vivo D. i in. Onasemnogene Apeparvovec Treatment Outcomes by Patient Weight at Infusion: Initial Findings from the RESTORE Registry, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 2022, 9 Supplement 1 (S234).                            |
| <i>ab. konf. Servais 2022f</i> | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Servais L., Benguerba K., De Vivo D. i in. Treatments and Outcomes for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 2: Findings from RESTORE Registry, <i>Journal of</i>                                                                                             |

| Nazwa                   | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Referencja                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                      | publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne.                                                                                                   | Neuromuscular Diseases 2022, 9 (S235) Supplement 1                                                                                                                                                                                                 |
| ab. konf. Servais 2022g | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Benguerba K., De Vivo D. i in. Safety and Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec Alone or with Other Disease-Modifying Therapies: Findings from <i>RESTORE</i> , Journal of Neuromuscular Diseases 2022, 9 (S153-S154) Supplement 1 |
| ab. konf. Servais 2023  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>RESTORE</i> . Dla tego badania została opublikowana jedynie publikacja pełnotekstowa dotycząca metodologii gromadzenia danych w ramach tego rejestru, natomiast nie jest dostępna żadna publikacja pełnotekstowa opisująca charakterystykę chorych, wartości początkowe ocenianych parametrów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności / bezpieczeństwie OA. Włączenie abstraktu do analizy byłoby niezasadne. | Servais L., Benguerba K., Vivo DCD. i in. Treatments and Outcomes for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 2: Findings from <i>RESTORE</i> Registry (P7-9.010), Neurology 2023, 100(17 Supplement 2).                                        |
| ab. konf. Strauss 2021  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SPR1NT</i> , w którym przedstawiono dane dla wcześniejszego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej Strauss 2022_b. Zgodnie z PICOS,                                                                                                                                                                                                                                                                      | Strauss K., Muntoni F., Farrar M. i in. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): <i>SPR1NT</i> Study Update in Children with 2 Copies of SMN2 (4190), Neurology 2021, 96(15 Supplement).             |

| Nazwa                          | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                            | włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>ab. konf. Strauss 2021a</i> | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SPR1NT</i> , w którym nie przedstawiono danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej <i>Strauss 2022</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.                               | Strauss K., Muntoni F., Farrar M. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Spr1nt study update in children with 3 Copies of SMN2, <i>Neurology</i> 2021, 96:15 SUPPL 1                                                       |
| <i>ab. konf. Strauss 2022</i>  | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do badania <i>SPR1NT</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych danych ani danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej <i>Strauss 2022_b</i> . Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu byłoby niezasadne.   | Strauss K., Muntoni F., Farrar M. Onasemnogene Abeparvovec for Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy and Two Copies of SMN2, <i>Neurology</i> 2022, 98:18 SUPPL                                                                                              |
| <i>AlNaimi 2023</i>            | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE przeprowadzone w Katarze. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa OA - brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych z RYS.                                                                                                             | AlNaimi A., Hamad SG., Mohamed RBA. i in. A breakthrough effect of gene replacement therapy on respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy, <i>Pediatric Pulmonology</i> 2023, 58(4):1004–11.                                                            |
| <i>Al-Zaidy 2019</i>           | Niewłaściwa metodyka       | Badanie fazy I niespełniające kryteriów włączenia do analizy.                                                                                                                                                                                                        | Al-Zaidy SA., Kolb SJ., Lowes L. i in. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort, <i>J Neuromuscul Dis</i> 2019, 6(3):307–17.                                                                              |
| <i>Al-Zaidy 2019a</i>          | Niewłaściwa metodyka       | Publikacja, w której przedstawiono dane po upływie 2 lat od podania OA w ramach badania 1 fazy niewłączonego do niniejszej analizy ( <i>Mendell 2017</i> ).                                                                                                          | Al-Zaidy S., Pickard AS., Kotha K. i in. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy, <i>Pediatr Pulmonol</i> 2019, 54(2):179–85.                                                                                        |
| <i>Artemyeva 2022</i>          | Niewłaściwa populacja      | Badanie RWE, w którym uczestniczyli chorzy zarówno nieleczeni, jak i leczeni uprzednio inną terapią modyfikującą przebieg choroby przed OA, a wyniki dla chorych nieleczonych nie zostały wydodrębnione. Brak możliwości wnioskowania o skuteczności praktycznej OA. | Artemyeva S. B., Papina O., Shidlovskaya O. A. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia, <i>Neuromuscular Diseases</i> 2022, 12(1):29–38                                                |
| <i>Barrois 2023</i>            | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie RWE, w którym analizowano potencjał czynnościowy mięśni jako czynnik predykcyjny powrotu do zdrowia po terapii genowej. Dodatkowo, w publikacji nie                                                                                                          | Barrois R., Barnerias C., Deladrière E. i in. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) SMA therapy, <i>Neuromuscul Disord</i> 2023, 33(4):309–14. |

| Nazwa               | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                            | przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa OA - brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Bischof 2021</i> | Niewłaściwa metodyka       | Opracowanie wtórne, przedstawiające porównanie MAIC OS vs NUS, do którego nie włączono dodatkowych badań spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego raportu, względem publikacji włączonych.                                                                                                                       | Bischof M., Lorenzi M., Lee J. i in. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2021, 37(10):1719–30. |
| <i>Bitetti 2023</i> | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w którym uczestniczyło mniej niż 10 chorych. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                       | Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. <i>Gene Ther.</i> sierpień 2023;30(7–8):592–7.                                                    |
| <i>Bitetti 2024</i> | Niewłaściwa metodyka       | Badanie obserwacyjne, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa OA w populacji pediatrycznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS                                                                                                                                                           | Bitetti I., Manna M. R., Motor and neurocognitive profiles of children with symptomatic spinal muscular atrophy type 1 with two copies of SMN2 before and after treatment: a longitudinal observational study. <i>Frontiers in Neurology</i> 2024, 15, 1326528.                  |
| <i>Chand 2021</i>   | Niewłaściwa metodyka       | Publikacja do badania, którego celem było określenie potencjalnego ryzyka uszkodzenia wątroby wywołanego lekami. Wykorzystano dane z 5 badań klinicznych dot. OA, programu dostępu (MAP), rejestru długoterminowego (RESTORE) oraz dane komercyjne.                                                                        | Chand D., Mohr F., McMillan H. i in. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. <i>J Hepatol</i> 2021;74(3):560–6.                                                                             |
| <i>Chand 2022</i>   | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE dotyczące bezpieczeństwa OA, w którym nie przedstawiono informacji na temat dawkowania OA, ani okresu obserwacji, dla którego zgromadzone były dane. Podano jedynie informacje, że dane obejmowały okres, w którym OA nie był objęty finansowaniem przez organy regulacyjne, a 5 chorych ważyło ponad 13,5 kg. | Chand DH., Mitchell S., Sun R. i in. Safety of Onasemnogene Abeparvovec for Patients With Spinal Muscular Atrophy 8.5 kg or Heavier in a Global Managed Access Program, <i>Pediatric Neurology</i> 2022, 132:27–32.                                                              |
| <i>Chiang 2023</i>  | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie RWE, w ramach którego oceniano nocne zaburzenia oddychania u dzieci z SMA zdiagnozowanych podczas                                                                                                                                                                                                                  | Chiang J., Xiao L., Nigro E. i in. Sleep disordered breathing in infants identified through newborn screening with spinal muscular atrophy, <i>Sleep Med</i> 2023, 111:161–9.                                                                                                    |



| Nazwa               | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                       | badania przesiewowego. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa - brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Dabbous 2019</i> | Niewłaściwa metodyka  | Opracowanie wtórne, przedstawiające pośrednie porównanie OS vs NUS, do którego nie włączono dodatkowych badań spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego raportu (włączono tylko publikację <i>Mendell 2017</i> wykluczoną z analizy).                                                                                                                                                                                                | Dabbous O., Maru B., Jansen JP. i in. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1, <i>Adv Ther</i> 2019, 36(5):1164–76.                                                 |
| <i>Day 2021</i>     | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>STR1VE</i> , w ramach którego analizowano skuteczność i bezpieczeństwo chorych z SMA typu 1. W badaniu nie wziął udziału żaden chory przedobjawowy. Zgodnie z obowiązującym Programem lekowym, OA jest komparatorem dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych. Włączenie tego badania byłoby więc niezasadne. | Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A. i in., Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial, <i>Lancet Neurol</i> . 2021, 20(4):284-293 |
| <i>D'Silva 2022</i> | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>RWE</i> , w którym uczestniczyło 21 dzieci z SMA stosujących OA w Australii, z czego 90,4% chorych leczonych było uprzednio NUS. Jedynie 2 chorych nie stosowało leczenia modyfikującego przebieg choroby przed OA. Brak możliwości wykorzystania do oceny skuteczności / bezpieczeństwa OA i zestawienia z RYS.                                                                                                     | D'Silva AM., Holland S., Kariyawasam D. i in. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. <i>Ann Clin Transl Neurol</i> 2022;9(3):339–50.                                                                                        |
| <i>Favia 2024</i>   | Niewłaściwa metodyka  | Badanie <i>RWE</i> , w ramach którego udział brało <10 chorych. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Favia M., Tarantino D., Cerbo L. D. i in., Onasemnogene Abeparvovec: Post-infusion Efficacy and Safety in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA)—A Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS Experience. <i>Hospital Pharmacy</i> 2024, 59(1), 39-46.                                      |
| <i>Finkel 2023</i>  | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja do badania <i>STRONG</i> , które było badaniem 1 fazy z eskalacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Finkel RS., Darras BT., Mendell JR. i in. Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Sitting, Nonambulatory Patients with Spinal                                                                                                                                                             |

| Nazwa                         | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                       | dawki. Zgodnie z PICOS, włączenie tego badania byłoby niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Muscular Atrophy: Phase I Ascending-Dose Study (STRONG), J Neuromuscul Dis 2023;10(3):389–404.                                                                                                                                                            |
| <i>Flotats-Bastardas 2023</i> | Niewłaściwa metodyka  | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa OA w populacji pediatrycznej w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Flotats-Bastardas M., Bitzan L., Grell, C. i in., Paradoxical increase of neurofilaments in SMA patients treated with onasemnogene abeparvovec-xioi. Frontiers in Neurology 2023, 14, 1269406.                                                            |
| <i>Gowda 2024</i>             | Niewłaściwa populacja | Badanie RWE, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa OA u chorych na SMA typu 1 w Wielkiej Brytanii, w tym u chorych w wieku $\geq 2$ lat i o masie ciała $\geq 13,5$ kg. W badaniu tym ponad połowa chorych przed stosowaniem OA otrzymywała inną terapię, w większości przypadków NUS, a ok. 33% była w wieku powyżej 6 miesięcy życia. Biorąc pod uwagę zapisy Programu lekowego B.102.FM, populacja analizowana w ramach badania Gowda 2024 nie odpowiada populacji, w jakiej OA może być stosowany w Polsce. Zestawienie danych pochodzących z tego badania z danymi dla RYS byłoby więc niezasadne i naznaczone wieloma ograniczeniami. | Gowda V., Atherton M., Murugan A., i in., Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom. The Lancet Regional Health–Europe 2024, 37. |
| <i>Lowes 2019</i>             | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja, w której przedstawiono dane dotyczące przedłużenia badania 1 fazy niewłączonego do niniejszej analizy ( <i>Mendell 2017</i> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Lowes LP., Alfano LN., Arnold WD. i in. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy, <i>Pediatr Neurol</i> 2019, 98:39–45.                                           |
| <i>McGrattan 2023</i>         | Niewłaściwa metodyka  | Dodatkowa publikacja do badań <i>STR1VE-US</i> , <i>STR1VE-EU</i> , a także do badania 1 fazy <i>START</i> , nie włączonego do niniejszej analizy, mającego na celu ocenę funkcji kłębuszkowych u chorych otrzymujących uprzednio OA. Analizowano złożony punkt końcowy obejmujący zdolność do normalnego połykania, odżywiania doustnego, stabilną czynność płuc i zdolność do                                                                                                                                                                                                                                                                              | McGrattan KE., Shell RD., Hurst-Davis R. i in. Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Achieve and Maintain Bulbar Function Following Onasemnogene Abeparvovec Treatment, <i>J Neuromuscul Dis</i> 2023, 10(4):531–40.                               |



| Nazwa               | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                       | wykazywania ekspresji komunikacyjnej. Tym samym w publikacji oceniono włącznie punkt końcowy niezgodny z PICOS, a więc stwierdzono brak możliwości jego wykorzystania w analizie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Mendell 2017</i> | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja do badania <i>START</i> , stanowiącego badanie 1 fazy, w którym dawkowanie NUS było niezgodne z ChPL Zolgensma: chorzy byli przydzieleni do otrzymywania niskiej lub wysokiej dawki OA, natomiast żadna z tych dawek nie pokrywa się z zalecanym dawkowaniem.                                                                                                                                                                                                                                                         | Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R. i in., Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy, <i>N Engl J Med.</i> 2017, 377(18):1713-1722                                                                                                               |
| <i>Mendell 2021</i> | Niewłaściwa metodyka  | Publikacja do badania <i>START</i> , w którym dawkowanie NUS było niezgodne z ChPL Zolgensma: chorzy byli przydzieleni do otrzymywania niskiej lub wysokiej dawki OA, natomiast żadna z tych dawek nie pokrywa się z zalecanym dawkowaniem. W tej publikacji przedstawiono długookresowe dane z badania <i>START</i> , należy jednak zauważyć, że dopiero w trakcie badania dawka OA została zmieniona, aby była zgodna z zalecaną. Brak możliwości wykorzystania do oceny skuteczności / bezpieczeństwa OA i zestawienia z RYS. | Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Lehman K.J. i in., Five-Year Extension Results of the Phase 1 <i>START</i> Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy, <i>JAMA Neurol.</i> 2021, 78(7):834-841                                                           |
| <i>Mercuri 2021</i> | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>STR1VE-EU</i> , w ramach którego analizowano skuteczność i bezpieczeństwo chorych z SMA typu 1. W badaniu nie wzięli udziału żaden chory przedobjawowy. Zgodnie z obowiązującym Programem lekowym, OA jest komparatorem dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań                                                                                                                                              | Mercuri E., Muntoni F., Baranello G. i in., Onasemnogene apearvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 ( <i>STR1VE-EU</i> ): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial, <i>Lancet Neurol.</i> 2021, 20(10):832-841 |

| Nazwa                      | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                            | przesiewowych. Włączenie tego badania byłoby więc niezasadne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Pane 2023</i>           | Niewłaściwa metodyka       | Badanie analizujące czynniki predykcyjne skuteczności i bezpieczeństwa OA wśród chorych nieleczonych oraz zmieniających terapię. Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona łącznie dla wszystkich chorych w badaniu, tj. zarówno nieleczonych, jak i stosujących inną terapię przed rozpoczęciem terapii OA.                                                                                     | Pane M., Berti B., Capasso A. i in. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies, <i>eClinicalMedicine</i> 2023, 59 |
| <i>Shell 2023</i>          | Niewłaściwe punkty końcowe | Dodatkowa publikacja do badania <i>SPR1NT</i> , w którym analizowano złożony punkt końcowy obejmujący zdolność do normalnego połykania, odżywiania doustnego i stabilną czynność płuc. Tym samym w publikacji oceniono włącznie punkt końcowy niezgodny z PICOS, a więc stwierdzono brak możliwości jego wykorzystania w analizie.                                                                  | Shell RD., McGrattan KE., Hurst-Davis R. i in. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial, <i>Neuromuscul Disord</i> 2023, 33(8):670–6.        |
| <i>Tokatly Latzer 2023</i> | Niewłaściwa populacja      | Badanie RWE przeprowadzone w Izraelu. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa OA - brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                                                                                                                            | Tokatly Latzer I., Sagi L., Lavi R. i in. Real-Life Outcome After Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy: A Multicenter Experience, <i>Pediatr Neurol</i> 2023, 144:60–8.                                                                |
| <i>Toro 2023</i>           | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa OA w populacji pediatrycznej w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS. Dodatkowo, oceniano punkty końcowe zgłaszane przez chorych i ich opiekunów, nie przedstawiono natomiast danych dotyczących bezpieczeństwa - - brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych z RYS. | Toro W., Yang M., Georgieva M. i in., Patient and caregiver outcomes after onasemnogene abeparvovec treatment: findings from the cure sma 2021 membership survey. <i>Advances in Therapy</i> , 40(12), 5315-5337.                                      |
| <i>Ulusaloglu 2024</i>     | Niewłaściwa metodyka       | Badanie obserwacyjne, w ramach którego nie przedstawiono                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ulusaloglu A. C., Asma A., Shrader M. W. i in., Hip Displacement in Spinal Muscular Atrophy: The Influences of Genetic Severity,                                                                                                                       |

| Nazwa               | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                            | bezpieczeństwa OA w populacji pediatrycznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                                                                                                         | Functional Level, and Disease-modifying Treatments. Journal of Pediatric Orthopaedics 2024, 44(3), e226-e231.                                                                                                                                                             |
| <i>Waldrop 2020</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie RWE, w którym analizowano parametry laboratoryjne u pierwszych 21 dzieci leczonych w Ohio. W publikacji nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa NUS.                                                                         | Waldrop MA., Karingada C., Storey MA. i in. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes, Pediatrics 2020, 146(3):e20200729.                                                                                                                       |
| <i>Waldrop 2024</i> | Niewłaściwa metodyka       | Badanie RWE, w ramach którego nie przedstawiono bezpieczeństwa OA w populacji pediatrycznej w rzeczywistej praktyce klinicznej - brak możliwości wykorzystania do zestawienia danych z RYS.                                                      | Waldrop M. A., Chagat S., Storey M. i in., Continued safety and long-term effectiveness of onasemnogene abeparvovec in Ohio. Neuromuscular Disorders 2024, 34, 41-48.                                                                                                     |
| <i>Weis 2022</i>    | Niewłaściwa populacja      | Publikacja do badania RWE, w którym dane dla bezpieczeństwa zostały podane łącznie dla chorych stosujących OA po uprzedniej terapii NUS i bez uprzedniego leczenia NUS - brak możliwości wykorzystania do oceny rzeczywistego bezpieczeństwa OA. | Weis C., Ziegler A., Becker L.L. i in., Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study, Lancet Child Adolesc Health 2022, 6(1):17-27 |

## 21.5. Pozostałe referencje bibliograficzne

Tabela 190.  
Pozostałe referencje bibliograficzne

| Odwołanie                           | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> | Analiza problemu decyzyjnego, Evrysdi® (ryśdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024                                                                          |
| <i>Belancic 2024</i>                | Belančić A., Strbad T., Kučan Štiglic M. i in., Switching from Nusinersen to Risdiplam: A Croatian Real-World Experience on Effectiveness and Safety. Journal of Personalized Medicine 2024, 14 (3), 244                                                                                                 |
| <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, Neuromuscul Disord. 2005, 15 (7): 463-70                                                                                        |
| <i>Bonanno 2022</i>                 | Bonanno S., Zanin R., Bello L. i in., Quality of life assessment in adult spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen. Journal of Neurology 2022, 269(6), 3264-3275                                                                                                                         |
| <i>ChPL Zolgensma®</i>              | Charakterystyka produktu leczniczego Zolgensma®<br><a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 03.04.2024 r.) |

| Odwołanie                    | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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, Arch Dis Child. 2011, 96: 426–432                                                                                                                                                 |
| <i>Cook 1997</i>             | Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80                                                                                                                                                                                             |
| <i>CTCAE 2017</i>            | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 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, Neuromuscular Disorders. 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, Br J Dermatol. 2020, 183(2): 276-284                                                                                                                  |
| <i>EMA 2020</i>              | Summary of the risk management plan for Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 04.04.2024 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, Neurology. 2014, 83(9): 810-7                                                                                                                                                                         |
| <i>Finkel 2020</i>           | Finkel R. S., Day J. W., De Vivo D. C. i in., RESTORE: a prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy-rationale and study design, Journal of neuromuscular diseases 2020, 7(2), 145-152.                                                                                                     |
| <i>G-BA 2022</i>             | Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Studienprotokoll.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5254/2022-01-20_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_abD_Studienprotokoll.pdf</a> (data dostępu: 04.04.2024 r.) |
| <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). Neurol Dziec 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, Neuromuscular Disorders. 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, J Child Neurol. 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, J Neuromuscul Dis. 2018, 5(2): 159-166                                                                                                                                                                                        |
| <i>Higgins 2023</i>          | Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> . (data dostępu: 26.10.2023 r.)                                   |
| <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>Keinath 2021</i>          | Keinath M., Prior D.E., Prior T. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. The Application of Clinical Genetics 2021:14 11–25                                                                                                                                                                                          |
| <i>Kolbel 2024</i>           | Kolbel H., Kopka M., Modler L., i in. Impaired Neurodevelopment in Children with 5q-SMA-2 Years After Newborn Screening. Journal of Neuromuscular Diseases 11 (2024) 143–151.                                                                                                                                                                     |

| Odwołanie              | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Krosschell 2019</i> | Krosschell 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>McGrattan 2021</i>  | McGrattan E.K., Graham R.J., DiDonato C.J., Darras B.T. Dysphagia Phenotypes in Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Promise for the Future. American Journal of Speech-Language Pathology 2021 vol.30; 1008-1022.                                                                                                                                                                                                                                   |
| <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 1 spinal muscular atrophy: a critical review, Orphanet Journal of Rare Diseases 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <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 2019</i>       | National Institute for Health and Care Excellence, Nusinersen for treating spinal muscular atrophy, 2019 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta588">https://www.nice.org.uk/guidance/ta588</a> (data dostępu: 30.01.2024)                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>NICE 2020</i>       | National Institute for Health and Care Excellence, Risdiplam 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: 24.10.2023 r.) |
| <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>Powell 2024</i>     | Powell J. C., Meiling J. B., Cartwright M. S. i in., A case series evaluating patient perceptions after switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy. Muscle & Nerve 2024, 69 (2), 179-184                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PRISMA 2020</b>     | PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources</i> , <a href="http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram">http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram</a> , (data dostępu: 04.04.2024 r.)                                                                                                                                          |
| <i>Ramsey 2017</i>     | Ramsey D., Scoto M., Mayhew A. i in., Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PloS one 2017, 12(2), e0172346                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>RECIST</b>          | 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: 11.10.2023 r.)                                                                                                                                                                                                          |
| <b>RET-AME 2022</b>    | Pitarch Castellano I., Cabrera-Serrano M., Calvo Medina R. i in. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AMEconsensus).Neurología. 2022; 37:216—228.                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Odwołanie                     | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Rozporządzenie MZ 2023</i> | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| <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: 13.10.2023 r.)                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Staunton 2019</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>Staunton 2021</i>          | Staunton H., Trennery C., Arbuckle R., i in. Development of a Clinical Global Impression of Change (CGI-C) and a Caregiver Global Impression of Change (CaGI-C) measure for ambulant individuals with Duchenne muscular dystrophy. <i>Health Qual Life Outcomes</i> (2021) 19:184                                                                                                                                                                                                                  |
| <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 ENDEAR 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Vincent 2007</i>           | Vincent K. A., Carr A. J., Walburn J. i in., Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). <i>Neurology</i> 2007, 68(13), 1051-1057                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <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: 23.10.2023 r.)                                                                                                                                                                          |
| <i>WHO 2006</i>               | WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones, <i>Acta Pædiatrica</i> , 2006; Suppl 450: 86-95                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <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, Vo I. 28 / 2019, nr 56</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Wytyczne AOTMiT</i>        | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |