

Institut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków

Produkt leczniczy Zolgensma[®]
(onasemnogen abeparwówek)
w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni
(ang. *spinal muscular atrophy, SMA*)
– analiza kliniczna

Kraków, styczeń 2024 r.

© Copyright by Institut Arcana a CERTARA Company

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECIENIODAWCA	Novartis Poland Sp. z o.o.	ul. Marynarska 13 02-674 Warszawa Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana s Certara Company	ul. Kukieńskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 35 038 www.icar.pl
	Aktualizacji analizy	Styczeń 2024 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Opublikowane przeglądy systematyczne • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa • Streszczenie i wnioski • Dyskusja i ograniczenia • Synteza jakościowa i ilościowa wyników
	• Przeszukanie bez informacji medycznej
	• Dodatkowa analiza efektywności praktycznej
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola merytoryczna
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Report został sfinansowany przez firmę Novartis Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	6
Podsumowanie	9
Streszczenie	14
1. Metodyka	29
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	29
1.2. Pytanie kliniczne	30
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	30
1.4. Metody identyfikacji badań	33
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	38
1.6. Ocena jakości danych	39
1.7. Analiza ilościowa	40
1.8. Metaanaliza statystyczna	42
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	42
1.9. Porównanie pośrednie	43
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	45
3. Porównania pośrednie (MAIC, ITC, STC)	62
3.1. Ribero 2022	62
3.2. Bischof 2021	68
3.3. Bartoli 2020	79
3.4. Dobbous 2019	81
■ [REDAKTORZ]	85
4. Wyniki wyszukiwania	94
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W POPULACJI PACJENTÓW Z PRZEDOBJAWOWYM SMA – ANALIZA GŁÓWNA	96
5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	96
5.2. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania	97
5.3. Charakterystyka interwencji	99
5.4. Skuteczność kliniczna	99
5.5. Bezpieczeństwo	121
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNANIU Z NUS W POPULACJI PRZEDOBJAWOWYCH SMA – ZESTAWIENIE DANYCH	129
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy	129
6.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych	131
6.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (SPR1NT + ■ [REDAKTORZ]) vs NUS (NURTURE)	137
7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNANIU Z RYS W POPULACJI PRZEDOBJAWOWYCH SMA – ZESTAWIENIE DANYCH	147
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy	147
7.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych	148

7.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (SPRINT) vs RYS (RAINBOWFISH)	154
8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W POPULACJI PACJENTÓW Z OBJAWOWYM SMA – ANALIZA GŁÓWNA	162
8.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	162
8.2. Metodologia badań włączonych do analizy głównej dla ON-A	163
8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	165
8.4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	166
8.5. Skuteczność kliniczna	166
8.6. Bezpieczeństwo	178
9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNIANIU Z RYS W POPULACJI Z OBJAWOWYM SMA – ZESTAWIENIE DANYCH	196
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy	196
9.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych	198
9.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)	208
10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNIANIU Z NUS W POPULACJI Z OBJAWOWYM SMA – ZESTAWIENIE DANYCH	221
10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy	221
10.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych	224
10.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE)	235
11. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ	251
11.1. Rejestr RESTORE	251
11.2. Analiza podgrup – badania przesiewowe noworodków z rejestru RESTORE	259
11.3. Rejestr FDA (Zhuang 2023)	260
11.4. Programy wczesnego dostępu – ATU	262
11.5. MAP	270
11.6. Globalny zarządzany program dostępu (GMAP)	271
11.7. Waldrop 2020	272
11.8. Latzer 2023	276
11.9. Zang 2023	278
12. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	279
12.1. Cel	279
12.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	279
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zolgensma®	280
12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, URPLWMIpB, FDA, MHRA, WHO-UMC	282
13. Wnioski	289
13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej	289
13.2. Wnioski z analizy efektywności praktycznej	291
13.3. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	292
14. Ograniczenia	294
15. Dyskusja	296

15.1. Wyszukiwanie	296
15.2. Wybór komparatora	297
15.3. Wiarygodność zewnętrzna	299
15.4. Wiarygodność wewnętrzna	304
15.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami	307
16. Załączniki	308
16.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	308
16.2. Diagram wyszukiwania publikacji	309
16.3. Charakterystyka badań klinicznych dla przedobjawowego SMA	311
16.4. Charakterystyka badań klinicznych dla objawowego SMA	330
16.5. Charakterystyka badań RWD	363
16.6. Dodatkowe dane analizowane w badaniu SPRINT	372
16.7. Badanie dla ON-A: STRIVE-AP	375
16.8. Badanie długoterminowe	378
16.9. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	381
17. Piśmiennictwo	396
17.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	396
17.2. Analiza główna	397
17.2.1. Populacja z przedobjawowym SMA	397
17.2.2. Populacja z objawowym SMA	400
17.3. Przeglądy systematyczne	406
17.4. Porównania pośrednie	407
17.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	407
17.6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	408
17.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla ON-A	409
17.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla NUS	415
17.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla RYS	419
18. Spis tabel	423
19. Spis wykresów	429

INDEKS SKRÓTÓW

6-MWT	6-minutowy test marszu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i>)
ADR	Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AMSTAR	Skala służąca do oceny przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BSID-III (Bayley)	Skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3 (ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3rd Edition</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHOP-INTEND	Skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. <i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMT	Progi istotności klinicznej (ang. <i>clinically meaningful thresholds</i>)
CPK	Kinaza kreatynowa (ang. <i>creatinine phosphokinase</i>)
DCO	Data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	Elsevier's Life Science Thesaurus
FAS	Full analysis set
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GCP	Dobra praktyka kliniczna (ang. <i>good clinical practice</i>)
GVD	Global Value Dossier
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	<i>intention-to-treat</i>
kg	Kilogram
m	Metr
m³	Metr sześcienny
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimal clinically important difference</i>)
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MEDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
MESH	Medical Subject Headings
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. not applicable)
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (ang. Non-randomized controlled trial)
NUS	Nusinersen
ON-A	Onasemnogen obeparwovek
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Calkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	Prawdopodobieństwo
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. patient reported outcomes)
QoL	Jakość życia (ang. quality of life)
r.	Rok/ roku
r.ż.	Rok życia/roku życia
RCT	Badanie z losowym przydzieleniem pacjentów do grupy (ang. randomized clinical trial)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RoB	Ryzyko błędu systematycznego (ang. Risk of bias)
RYS	Rysdyplom
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. serious adverse event/events)
SAS	Safety analysis set
SD	Odczylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal muscular atrophy)
SMN1	Kopia telomerowa genu SMN

SMN2	Kopia centromerowa genu SMN
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i>)
URPLWMiPE	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone (ang. <i>United States of America</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UINC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i>)

PODSUMOWANIE

Kontekst analizy

Program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni nusinersenem (B.102) uruchomiony został dla polskich pacjentów z SMA w marcu 2019 roku. Od 1 września 2022 roku do programu dołączyły dwa leki: rysdyplam oraz onasemnogen abeparwówek [18]. Nusinersen jest lekiem podawanym do końca życia co cztery miesiące bezpośrednio do kanału kręgowego przy zastosowaniu punkcji lędźwiowej. Evrysdi® jest w postaci syropu, który przyjmuje się raz dziennie doustnie (ewentualnie przez sondę albo tzw. PEG). Terapię genową, będącą przedmiotem oceny (ON-A; Zolgensma®) stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków, które należy przyjmować stale. Obecnie w programie lekowym mogą być leczeni wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku, typu SMA czy stanu funkcjonalnego: najmłodsze dzieci zdiagnozowane w badaniu przesiewowym otrzymują terapię genową, jeśli nie mają do niej przeciwwskazań [13]. Wg ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem SMA w Polsce największą satysfakcją daje możliwość zastosowania leczenia SMA przedobjawowo, bo wówczas efekty leczenia są najlepsze. Dzięki programowi badań przesiewowych noworodków jest możliwość zdiagnozowania SMA na etapie, na którym jeszcze nie wystąpiły objawy choroby [22].

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek podawanego w monoterapii (produkt leczniczy Zolgensma®) w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [13].

Komparatorem dla terapii genowej Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) we wnioskowanej populacji docelowej (spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM) jest nusinersen (Spinraza®) oraz rysdyplam (Evrysdi®). Powyższy wybór nusinersenu oraz rysdyplamu jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [16, 17], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów).

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, praktykę kliniczną, jak również dostępne dowody naukowe w analizie efektywności klinicznej uwzględniono:

- Ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek (ON-A) w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA oraz z obecnością 2 lub 3 kopii SMN2 – SPR1NT i [REDACTED]
- Ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek (ON-A) w populacji pacjentów z objawowym SMA – START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP wraz z długoterminowymi badaniami LT-001, [REDACTED]
- Zestawienie danych bez dopasowania w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA dla ON-A (SPR1NT, [REDACTED] vs NUS (NURTURE) oraz dla ON-A vs RYS (RAINBOWFISH),
- Zestawienie danych bez dopasowania w populacji pacjentów z objawowym SMA dla ON-A (START i jego przedłużenie LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR i jego przedłużenie SHINE) oraz dla ON-A vs RYS (FIREFISH wraz z fazą extension).

Mając na uwadze fakt, że zestawienia danych bez dopasowania cechują się ograniczoną wiarygodnością i ich wyniki należy interpretować z ostrożnością, dodatkowo przedstawiono wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) w oparciu o analizy opublikowane [Ribeiro 2022 [177], Bischof 2021 [178, [REDACTED]], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]] lub [REDACTED]. Przedstawione skorygowane analizy pośrednie MAIC zawierają porównanie ON-A vs NUS i ON-A vs RYS w populacji pacjentów z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA1 oraz [REDACTED].

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Wyniki wyszukiwania publikacji

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz rejestry trwających badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 18.12.2023 r. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką oraz inne źródła danych dostępne na stronach m.in. MICE, EMA. Przeanalizowano również materiały nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę. W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, źródłem informacji o efektywności klinicznej ON-A w docelowej populacji pacjentów są badania: START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP (pacjenci z objawowym SMA) oraz SPRINT (pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2) oraz ich przedłużenie: LT-001, [REDACTED]

Natomiast źródłem danych o efektywności klinicznej NUS oraz RYS wykorzystanym do zestawienia danych z ON-A w populacji pacjentów z bezobjawową postacią SMA jest badanie NURTURE (dla nusinersenu) oraz badanie RAINBOWFISH (dla ryzydypłamu). W przypadku populacji z SMA typu 1 jest to badanie ENDEAR i jego przedłużenie SHINE (dla nusinersenu) oraz badanie FIREFISH (dla ryzydypłamu).

Wyniki opublikowanych analiz pośrednich dla ON-A vs NUS lub RYS

W oparciu o wyniki analizy pośredniej MAIC przedstawionej w przeglądzie systematycznym *Bischof 2021* należy stwierdzić, że dla 24-miesięcznego follow-up terapia genowa ON-A zapewniła pacjentom z SMA typu 1 trwałe korzyści pod względem przeżycia wolnego od zdarzenia, przeżycia całkowitego oraz osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielne siedzenie lub chodzenie) w porównaniu do nusinersenu. Wyniki analizy MAIC wykazały, że zastosowanie terapii ON-A redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 63%, względem pacjentów leczonych NUS (HR=0,33; 95% CI: 0,09; 1,32), a prawdopodobieństwo wystąpienia samodzielnego siedzenia w grupie ON-A po 24 miesiącach terapii jest 2,6 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie NUS (RR=22,60; 95% CI: 1,03; 6,49) – wyniki istotny statystycznie [169].

Natomiast analiza pośrednia *Ribera 2022* z zastosowaniem metody statystycznej STC, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu lub konieczności mechanicznego wspomaganie oddechowego. Prawdopodobieństwo przeżycia 14 miesięcy w ramieniu RYS jest niższe i wynosi 91% względem 93% w grupie pacjentów stosujących terapię genową. Autorzy przeglądu *Ribera 2020* podkreślają jednak, iż ze względu na zakres dostępnych danych przeprowadzona analiza pośrednią metodą STC nie dostarczyła wystarczających dowodów aby wyodrębnić wiarygodne oraz jednoznaczne wnioski na temat względnej skuteczności klinicznej pomiędzy RYS a terapią genową (ON-A) w odniesieniu do głównego punktu końcowego czyli przeżycia wolnego od zdarzenia (zgon lub mechanicznego wsparcia oddechowego) [177].

Wnioski z zestawienia danych bez dopasowania dla ONA vs wybrane komparatory (NUS vs RYS)

❖ Pacjenci z przedobjawową postacią SMA – ON-A vs NUS

W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych nie odnotowano przypadków zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej. Terapia ON-A wykazuje lepszy, względem NUS efekt leczenia w odniesieniu do statusu oddechowego. U żadnego z pacjentów leczonych ON-A (SPRINT, [REDACTED]) nie było wymagane zastosowanie wspomaganie oddechowego, natomiast w przypadku terapii NUS (NURTURE), u 27% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wystąpiła konieczność wspomaganie oddechowego przez ≥6 godz. dziennie przez ≥7 kolejnych dni. Żaden z pacjentów w badaniu dla ON-A (bez względu na liczbę kopii genu SMN2) nie wymagał wspomaganie żywieniowego, podczas gdy w badaniu dla NUS u 20% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wymagane było stosowanie rurki gastrostomijnej. W obu grupach pacjentów, bez względu na liczbę kopii genu SMN2 100% dzieci osiągnęło kamień milowy w postaci samodzielnego sied. Terapia ON-A związana była z wyższymi względem NUS odsetkami pacjentów którzy osiągnęli ≥ 60 punktów w skali CHOP- INTEND (100% vs 67% pacjentów).

[REDACTED] Zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON-A (33% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z NUS (AEs uznane za związane z leczeniem: 0%, AEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: 27%–40%). Natomiast częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ON-A była niższa (20% dla 3 kopii SMN2 oraz 36% dla 2 kopii SMN2), względem pacjentów stosujących nusinersen (30% dla 3 kopii SMN2 oraz 60% dla 2 kopii SMN2).

Wyniki przeprowadzonego zestawienia danych (ON-A vs NUS) wskazują na korzystniejszy względem terapii NUS trend w zakresie niezależności pacjentów od wspomagania oddechowego oraz odżywiania, jak również wyższą poprawę stanu zdrowia pacjentów, mierzoną w skali CHOP-INTEND. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach chorych jest zbliżona, natomiast odsetek osób z ciężkimi zdarzeniami, u których zastosowano terapię genową jest niższy względem leczenia nusinersenem wśród dzieci z przedobjawową postacią SMA.

❖ Pacjenci z przedobjawową postacią SMA – ON-A vs RYS

Przeżycie całkowite w obu ocenianych grupach pacjentów (ON-A vs RYS) wynosiło 100%. Terapia ON-A charakteryzuje się zbliżonym statusem oddechowym oraz odżywiania względem grupy dzieci stosujących RYS, tzn. u żadnego z pacjentów stosujących ON-A oraz RYS nie było konieczności stosowania stałej wentylacji. Wszyscy pacjenci (100%) z obu porównywanych grup (ON-A vs RYS) byli odżywiani doustnie (bez konieczności wspomagania odżywiania). Odsetek dzieci, którzy osiągnęli umiejętność samodzielnego siedzenia ≥ 30 sekund wg skali BSID-III był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A (100%), względem dzieci leczonych RYS (87,5%). Należy jednak zauważyć, że dzieci z grupy komparatora w momencie oceny były młodsze oraz na wcześniejszym etapie rozwoju niż dzieci po stronie ON-A. U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A (100% pacjentów z 2 kopiami SMN2) oraz RYS (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 40 punktów, co świadczy o skuteczności klinicznej obu terapii. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona (100% vs 92%). Zarówno w grupie ON-A oraz RYS nie odnotowano wystąpienia: (1) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz (3) zgonów.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A vs RYS wśród pacjentów z bezobjawową postacią SMA wskazują na zbliżony efekt ocenianych terapii w zakresie przeżycia całkowitego, niezależności pacjentów od wspomagania oddechowego oraz odżywiania. W grupie leczonej ON-A umiejętność samodzielnego siedzenia ≥ 30 sekund zdobyli wszyscy pacjenci względem 87,5% dzieci leczonych RYS. Podkreślono jednak, iż dzieci z grupy komparatora w momencie oceny były młodsze oraz na wcześniejszym etapie rozwoju niż dzieci w grupie ON-A. Porównywane opcje terapeutyczne wydają się być zbliżone pod względem bezpieczeństwa terapii w docelowej populacji chorych.

❖ Pacjenci z SMA typu 1 – ON-A vs NUS

Wśród pacjentów leczonych ON-A przeżycie całkowite było o 27% wyższe względem dzieci stosujących NUS. Po 18 mies. okresie obserwacji odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia był znacznie wyższy w ramieniu terapii genowej względem leczenia NUS (wyższy o 37%). Po 24 mies. od rozpoczęcia terapii, wszyscy pacjenci w badaniu START pozostali wolni od zdarzenia, podczas gdy w badaniu dla NUS odsetek ten wynosił zaledwie 20%. Terapia genowa wykazuje przewagę nad NUS w zakresie osiągania przez dzieci kamieni milowych rozwoju motorycznego takich jak samodzielny sied, samodzielny chód oraz kontrola głowy, zarówno po 18, jak również 24 miesiącach obserwacji. W grupie ON-A średnia zmiana liczby punktów w skali CHOP-INTEND po 24 mies. obserwacji była znacznie wyższa względem pacjentów stosujących NUS (30,7 pkt vs 16,9 pkt), co sugeruje korzystniejszy wpływ ON-A względem NUS w zakresie poprawy sprawności nerwowo-mięśniowej. Ponadto, niższy odsetek dzieci leczonych ON-A wymagał wspomagania oddechowego (71,6% vs 45%). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona (97-100% vs 96-100%). Analogicznie, porównywane opcje terapeutyczne są porównywalne pod względem odsetka osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ON-A: 45%-83,3% podczas faz podstawowych badań oraz 70% podczas obserwacji długoterminowej LT-001; NUS: 76% w badaniu ENDEAR oraz 80-100% w badaniu SHINE).

Terapia ON-A w populacji pacjentów z SMA typu 1 wykazuje korzystniejszy względem leczenia NUS trend w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzenia, częstości osiągania przez pacjentów kamieni milowych rozwoju motorycznego, sprawności nerwowo-mięśniowej oraz niezależności pacjentów od wspomagania oddechowego. Porównywane opcje terapeutyczne (ON-A vs NUS) wydają się być zbliżone pod względem bezpieczeństwa terapii wśród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1.

❖ Pacjenci z SMA typu 1 – ON-A vs RYS

Przeżycie całkowite w obu ocenianych grupach pacjentów (ON-A vs RYS) jest zbliżone i wynosi 95%-100% w grupie ON-A oraz 91% w ramieniu RYS. Wśród pacjentów leczonych ON-A obserwowano wyższy o $\geq 11\%$ względem terapii RYS odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji. Po 24 mies. terapii odsetki pacjentów, którzy siedzieli samodzielnie przez co najmniej 3 sekund były wyższe w grupie ON-A (92%) względem terapii RYS (60%). Częstość osiągnięcia przez pacjentów zdolności do siedzenia bez podparcia ≥ 30 sekund w obu porównywanych grupach terapeutycznych wydaje się być zbliżona (49%, 64% oraz 73% pacjentów otrzymujących ON-A w badaniach START/LT-001 (kohorta 1), STRIVE-US oraz STRIVE-EU, w porównaniu do 40% i 62% osób w badaniu RREFISH odpowiednio po 24. i 48

miesiącach. Osiągnięte po 24 miesiącach od podania ON-A kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane u wszystkich pacjentów (100%) w długoterminowej obserwacji przedstawionej w badaniu LT-001. Terapia ON-A wydaje się mieć korzystniejszy względem NUS wpływ na liczbę pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 40 pkt. w skali CHOP-INTEND (74-92% w grupie ON-A vs 74%-83% w ramieniu NUS). W grupie pacjentów otrzymującej terapię genową ON-A u około 1/3 pacjentów (27%) po 24 mies. (START) rejestrowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 60 punktów, natomiast odsetek chorych z takim wynikiem w grupie RYS był niższy i wynosił ok. 9%. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona (97-100% vs 100%).

Terapia ON-A w populacji pacjentów z SMA typu 1 wykazuje korzystniejszy względem leczenia RYS trend w zakresie kluczowego parametru z punktu widzenia rozpatrywanej jednostki chorobowej czyli przeżycia pacjentów bez konieczności trwałej wentylacji. Porównywane opcje terapeutyczne wydają się być zbliżone pod względem bezpieczeństwa terapii wśród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1.

Wnioski z analizy efektywności praktycznej dla ON-A

Dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej wskazują, iż zastosowanie terapii genowej, w rzeczywistej praktyce klinicznej, zarówno w populacji pacjentów z przedobojawową postacią SMA, jak również z rozpoznaniem SMA typu 1 stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną, pozwalającą na poprawę m.in. funkcji motorycznych pacjentów oraz osiągnięcie i utrzymanie kamieni milowych rozwoju motorycznego, zgodnie z normami ustanowionymi dla wieku pacjentów w populacji zdrowej. Terapia z zastosowaniem leku Zolgensma® jest dobrze tolerowana, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z przebiegiem choroby. W danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej podkreślono, iż jak najwcześniejsza diagnostyka oraz rozpoczęcie leczenia pacjentów istotnie wpływa na efektywność terapii oraz tempo poprawy stanu zdrowia pacjentów, zarówno z przedobojawową postacią SMA, jak również u dzieci z SMA typu 1.

Wnioski (aspekt społeczny-ekonomiczny)

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej kontynuacji finansowania onasemnogenu abeparawovek (Zolgensma®) ze środków publicznych umożliwi pacjentom przedobojawowym i objawowym z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 (w wieku do 6 miesięcy życia w momencie podania leku) dostęp do skutecznej oraz bezpiecznej terapii.

Onasemnogen abeparawovek to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (SMN1) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny choroby. Zapewniając alternatywne źródło do ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych.

Tak więc, o ile nusinersen lub rysdyplam podnoszą poziom białka SMN modyfikując gen SMN2 w taki sposób, aby działał tak jak gen SMN1, to oceniana interwencja (onasemnogen abeparawovek) dokonuje tego samego dostarczając do komórek gotowy transgen (równoważnik genu) SMN1. Niewątpliwą zaletą ocenianej terapii jest szybkie rozpoczęcie działania. Lek znacznie podnosi poziom białka SMN w ciągu kilkudziesięciu godzin od podania – tak bardzo, że poziom tego białka jest porównywalny z poziomem u osoby zdrowej. Sprawia to, że onasemnogen abeparawovek jest wyjątkowo przydatny do leczenia niemowląt i małych dzieci, u których objawy SMA jeszcze się nie pojawiły albo pojawiły się bardzo niedawno – czyli dzieci, które są na etapie, gdy utrata neuronów postępuje błyskawicznie, z dnia na dzień, a zapotrzebowanie na białko SMN jest najwyższe, co ma swoje odzwierciedlenie w aktualnych zapisach programu lekowego B.102.FM obejmującego leczenie ON-A u dzieci z SMA przedobojawowych oraz objawowych w wieku do 6 miesięcy, które zostały objęte programem badań przesiewowych noworodków w Polsce i które nie rozpoczęły leczenia innym lekiem na SMA.

Biorąc pod uwagę korzyści wynikające z jak najszybszego wdrożenia leczenia SMA oraz ryzyko postępu choroby w przypadku zwłoki w rozpoczęciu terapii, zasadnym zatem jest utrzymanie finansowania ze środków publicznych w Polsce ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji. W przypadku kontynuacji refundacji produktem leczniczym Zolgensma® najmłodszy chorzy w dalszym ciągu będą mieli dostęp do skutecznej opcji leczenia przyczynowego, której wygoda jednorazowego podania może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych i ich rodzin.

W perspektywie wieloletniej kluczową przewagą ON-A względem NUS będzie to, iż jest to terapia jednorazowa. O ile podanie ON-A wymaga szczególnego monitorowania stanu zdrowia pacjenta oraz stosowania dodatkowego leczenia immunomodulującego przed i po podaniu leku, to należy zaznaczyć, że dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do leczenia taka sytuacja będzie mieć miejsce tylko raz, co będzie generowało szereg oszczędności systemowych, m.in. w zakresie kosztów hospitalizacji oraz kosztów bezpośrednich niemedykalnych (np. transport do ośrodka) oraz pośrednich (np. nieobecność rodzica w pracy) związanych z podaniem leku. Jednorazowe podanie ON-A pozwoli również uniknąć

trudności i ewentualnych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić przy punkcji lędźwiowej (ból i dyskomfort u pacjenta, krwawienie czy zespół popunkcyjny). Należy zaznaczyć, że ośrodki zajmujące się leczeniem SMA prowadzą także terapię pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, np. stwardnienie rozsiane, parkinsonizm. Biorąc pod uwagę niedobory kadry specjalistycznej, pielęgniarek, wyposażenia szpitali (tóżka, transport medyczny) może przyczynić się to do opóźnienia rozpoczęcia leczenia lub przesunięcia pomiędzy kolejnymi podaniami leku, co z kolei może mieć negatywny wpływ na uzyskane efekty zdrowotne. Kolejną ważną kwestią jest, iż w przypadku terapii MUS czy RYS, w każdej chwili mogą pojawić okoliczności uniemożliwiające kontynuację dalszego leczenia z powodów klinicznych lub administracyjnych. Jednorazowe podanie ON-A jest zatem pod tym względem korzystniejsze.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek (produkt leczniczy Zolgensma®) w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) 3q z białeliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*, w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Populację docelową stanowią pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 3q z białeliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2* badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [13].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zolgensma® [12], onasemnogen abeparwówek jest wskazany do stosowania w leczeniu: pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 3q z białeliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 3q z białeliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*. Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Zolgensma® [12]. Zawężenie względem wieku pacjenta w momencie podania leku (tj. pacjenci do 6 miesięcy życia w momencie podania leku) jest podyktowane aktualną praktyką oraz potwierdza obecność SMA typu 1 w przypadku pacjentów objawowych.

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Zolgensma® (substancja czynna: onasemnogen abeparwówek, ON-A) podawany drogą infuzji dożyłnej u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni [12]. Lek stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków stosowanych w SMA (nusinersen, rysdyplam), które należy przyjmować stale. Niewątpliwą zaletą ocenianej terapii jest szybkie rozpoczęcie działania. Zolgensma® znacznie podnosi poziom białka *SMN* w ciągu kilkudziesięciu godzin od podania – tak bardzo, że poziom tego białka jest porównywalny z poziomem u osoby zdrowej.

Zawarta substancja czynna – onasemnogen abeparwówek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron, SMN*). Mechanizm działania polega na zastąpieniu uszkodzonego genu *SMN1*, jego sprawnie działającą kopią. Lek jest wprowadzany do organizmu za pośrednictwem nośnika – nieszkodliwego dla ludzi wirusa AAV9. W ten sposób powstaje w pełni funkcjonalne białko *SMN1*, którego brak jest przyczyną występowania SMA.

Ze względu na to, że SMA uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 19 czerwca 2015 r. lek Zolgensma® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [12]. Terapia onasemnogenem abeparwówek jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” od września 2022 roku. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata [18].

Komparatorem dla terapii genowej Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) we wnioskowanej populacji docelowej (spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM) jest nusinersen (Spinrasa®) oraz rysdyplam (Evrysdi®). Powyższy wybór nusinersenu oraz rysdyplamu jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [16, 17], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów).

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Zolgensma®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów (potwierzonego opinią eksperta klinicznego) oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM [ang. Evidence Based Medicine].

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): Medline, Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 18.12.2023 r.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 11 przeglądów systematycznych: *Stavens 2020, Bischof 2021, Blair 2022, Erdos 2022, Panagiotou 2022, Ribero 2022, Yang 2022, Yang 2023, Al-Taie 2023, Ogbonmide 2023, Pascual-Morano 2023*. Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa ON-A w terapii SMA, zarówno u pacjentów objawowych, jak i przedobjawowych z 2 lub 3 kopiami SMN2. Porównywane w przeglądach terapie (ON-A, NUS, RYS) stanowią jedynę zatwierdzoną metodę leczenia SMA typu 1, które zapewniają pacjentom wsparcie oraz poprawę wyników w zakresie funkcji motorycznych, statusu oddechowego, zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz poprawy przeżywalności.

Wyniki wyszukiwania – przeglądy systematyczne/analizy pośrednie

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 11 przeglądów systematycznych: *Stavens 2020, Bischof 2021, Blair 2022, Erdos 2022, Panagiotou 2022, Ribero 2022, Yang 2022, Yang 2023, Al-Taie 2023, Ogbonmide 2023, Pascual-Morano 2023*. Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa ON-A w terapii SMA, zarówno u pacjentów objawowych, jak i przedobjawowych z 2 lub 3 kopiami SMN2.

Dodatkowo, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 opublikowane porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) – (*Ribero 2022, Bischof 2021, Bartoli 2020, Dabbous 2019*). W powyższych opracowaniach wtórnych przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego tj. porównującego ON-A względem NUS (*Bischof 2021, Bartoli 2020, Dabbous 2019*) lub RYS (*Ribero 2022*) w populacji pacjentów z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA1.

Porównywane w przeglądach terapie (ON-A, NUS, RYS), stanowią jedynę zatwierdzoną metodę leczenia SMA typu 1, które zapewniają pacjentom wsparcie oraz poprawę wyników w zakresie funkcji motorycznych, statusu oddechowego, zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz poprawy przeżywalności.

Wyniki wyszukiwania – badania kliniczne dla ocenianej interwencji (ON-A)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano następujące jednoramienne badania kliniczne:

- **Pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2** – badanie SPR1NT oraz jego przedłużenie w badaniu [REDACTED]
- **Pacjenci z SMA typu 1** – badania START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP oraz przedłużenie do badania START przedstawione w próbie LT-001.

Dostępne w badaniach dane charakteryzowały się następującymi okresami obserwacji:

Pacjenci z przedobjawową postacią SMA:

- **Badanie SPR1NT** – ocenę punktów końcowych przeprowadzono do wieku 18 lub 24 miesięcy, kolejno u pacjentów z 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (cut-off: czerwiec 2021 r.)

Pacjenci z SMA typu 1

- Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (cut-off: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe Mendell 2017, Al-Zaidy 2019a, Al-Zaidy 2019b, Lowes 2019,
- Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mendell 2021 oraz 83,5 mies. po podaniu leku (cut-off: 23 maj 2022 r.) przedstawiona w abstrakcie Mendell 2023,
- Badanie STRIVE-US – 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – Day 2021,
- Badanie STRIVE-EU – 18 mies. życia (cut-off: 11 wrzesień 2020 r.) – Mercuri 2021.

Pacjenci z przedobojawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2

Wyniki końcowe/finalne badania SPRLINT pochodzące z najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji (daty odcięcia danych cut-off: czerwiec 2021 r.) zostały przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 (Strauss 2022a oraz Strauss 2022b), stanowiących najbardziej wiarygodne źródło danych.

Pacjenci z SMA typu 1

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano następujące badania kliniczne START, STRIVE-US, STRIVE EU, STRIVE-AP oraz przedłużenie do badania START, czyli LT-001.

Wyniki badania START przedstawione zostały w publikacjach pełnotekstowych Al-Zaidy 2019a, Al-Zaidy 2019b, Lowes 2019).

W ramach aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowe dane stanowiące przedłużenie do badania START, tj. LT-001, którego wyniki przedstawione zostały w publikacji pełnotekstowej Mendell 2021 oraz abstrakcie konferencyjnym Mendell 2023 oraz

W ramach aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano publikacje pełnotekstowe do badań STRIVE-US i STRIVE-EU.

Zidentyfikowano również zakończone badanie STRIVE-AP (cut-off: 11.06.2022 r.). Źródłem danych do badania STRIVE-AP są wyniki zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) oraz. Wielkość próby w badaniu to zaledwie 2 pacjentów. Wyniki badania nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu. Dane przedstawiono w załączniku (16.7).

Wyniki wyszukiwania – badania kliniczne dla komparatorów (NUS i RYS)

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (ON-A) z komparatorami uznanymi za adekwatne dla ON-A, czyli nusinersenem (NUS) oraz rysydypiamen (RYS) w docelowej populacji chorych.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania publikacji dla NUS oraz RYS, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego dla ON-A vs wybrane komparatory (NUS oraz RYS).

Poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogenicznych względem badań dla ON-A, zarówno pod względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego dla ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS.

W wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności badań dla NUS oraz RYS względem badań dla ocenianej interwencji zdecydowano o wykonaniu prostego zestawienia danych bez dopasowania, uwzględniając zidentyfikowane badania kliniczne, uwzględniające dane dla największych oraz najbardziej zbliżonych pomiędzy badaniami okresów obserwacji

Pacjenci z przedobojawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenia zestawienia danych dla ON-A względem wybranych w ramach APD komparatorów w docelowej populacji chorych.

❖ Komparator 1: Nusinersen – badanie NURTURE

Wyniki badania NURTURE zostały dla różnych okresów obserwacji. Źródła danych uwzględnione w analizie zawierają: 2 publikacje pełnotekstowe *De Vivo 2019* oraz *Crowford 2023*, a także dane z rejestrów klinicznych, raport ICER, dane na stronach EMA i FDA oraz abstrakty konferencyjne.

❖ Komparator 2: Rysdyplam – badanie RAINBOWFISH

Zidentyfikowane źródła danych dla badania RAINBOWFISH zawierają postery i/lub prezentacje lub abstrakty konferencyjne (*Finkel 2023a*, *Finkel 2023b*, *Patthaman 2023*, *Finkel 2022a*, *Finkel 2022b*, *Finkel 2022c*, *Finkel 2022d*, *Servais 2022*, *Bertini 2021*, *Finkel 2021a*, *Finkel 2021b*, *Finkel 2021c*) dane dostępne w rejestrze badań klinicznych NCT03779334, raport EMA 2023.

Pacjenci z SMA typu 1

❖ Komparator 1: Nusinersen – badanie ENDEAR / jego przedłużeniem SHINE

Badanie ENDEAR przedstawione w publikacja pełnotekstowej *Finkel 2017*. Badanie SHINE (tylko dane dotyczące przedłużenia badania ENDEAR) z uwzględnieniem 4 analiz okresowych: 1) cut-off: 30 czerwca 2017 r. z medianą czasu trwania badania: 9,2 mies., 2) cut-off: 15 października 2018 r. – z medianą czasu trwania badania: 997,3 dni (zakres: 6–1317 dni); 3) cut-off: 27 sierpnia 2019 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 33,4 mies. (zakres: 3,4–43,4 mies.) dla pacjentów kontynuujących leczenie NUS (ENDEAR/SHINE); 4) cut-off: 19 sierpnia 2021 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 3,3 lat (zakres: 0–7,0 lat) (poster *Tulinus 2022*).

❖ Komparator 2: Rysdyplam – badanie FIREFISH (część 1 kohorta B + część 2) wraz z przedłużeniem (faza extension).

Badanie FIREFISH część 1 oraz część 2 zostało już zakończone oraz dostępne są wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych: *Baranallo 2021* (wyniki dla 12 mies. dla części 1), *Dorris 2021* (wyniki dla 12 mies. dla części 2) oraz *Masson 2022* (wyniki dla 24 mies. dla części 2 oraz dane zbiorcze dla części 1 – kohorta B + część 2). Dostępne są dodatkowe dane w postaci wyników zamieszczonych w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: NCT02913482, raport na stronie EMA (EMA 2023), jak również materiały konferencyjne (abstrakt, postery, prezentacje konferencyjne), z których korzystano tylko w przypadku braku danych w publikacji pełnotekstowej. Natomiast dane dotyczące przedłużonej fazy (36 mies. i 48 mies.) dostępne są aktualnie jedynie w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji, posterów, abstraktów).

Wyniki analizy głównej

PORÓWNIANIE POŚREDNIE (ZESTAWIENIE DANYCH): ON-A względem wybranych komparatorów (NUS oraz RYS) – przedobojawowa postać SMA

Podjęcie do wykonania porównania pośredniego

W oparciu o szczegółową analizę odnalezionych dowodów naukowych pod kątem heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej zidentyfikowano możliwość przeprowadzenia prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) dla ON-A względem wybranych komparatorów, czyli NUS oraz RYS w populacji dzieci z przedobojawową postacią SMA.

Dla każdego z badań zakwalifikowanych do zestawienia danych dostępne były dane w kilku różnych okresach obserwacji. W związku z powyższym zdecydowano się na uwzględnienie w ramach porównania pośredniego danych finalnych/końcowych dla poszczególnych prób klinicznych (jeśli dostępne) oraz największych dostępnych okresów obserwacji w ramieniu ocenianej interwencji czyli terapii genowej ON-A. W następnej kolejności, do wybranego okresu obserwacji po stronie ocenianej terapii (ON-A) dopasowano najbardziej zbliżony okres obserwacji w ramieniu

komparatorów, dla którego dostępne były dane w populacji docelowej.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A (SPRINT + [REDAKT]) vs NUS (NURTURE) w populacji z przedobjawową postacią SMA

Zestawienie danych dla ON-A vs NUS w populacji pacjentów bezobjawowych SMA przeprowadzono w zależności od liczby kopii genu SMN2 (osobno dla grupy z dwiema oraz trzema kopiami genu SMN2), uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji tj.:

- Badanie dla ON-A: SPRINT (final analysis):
 - 2 kopie SMN2: 18 mies. od podania leku (Strauss 2022a [23]).
 - 3 kopie SMN2: 24 mies. od podania leku (Strauss 2022b [24]).

- NURTURE (cut-off: 29.03.2019): 34,8 mies. (De Vivo 2019 [40]).

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych oraz zasadnych punktów końcowych oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonano zestawienie danych ON-A vs NUS z wykorzystaniem najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 4,9 roku; cut-off: 13.02.2021 r.) po stronie NUS (Crowford 2023).

Wyniki wykonanego zestawienia danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) dla porównania ON-A vs NUS są następujące:

- W badaniu SPRINT [REDAKT] dla ON-A, jak i w badaniu NURTURE dla NUS, u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej;
 - U żadnego z pacjentów leczonych ON-A (SPRINT, [REDAKT]), jak również NUS (NURTURE) nie odnotowano przypadków zgonu, zarówno w populacji z 2 oraz 3 kopiami genu SMN2 – przeżycie całkowite w obu grupach terapeutycznych wynosi 100%;
 - Terapia ON-A wykazuje lepszy względem NUS efekt leczenia w odniesieniu do statusu oddechowego. U żadnego z pacjentów leczonych ON-A (SPRINT, [REDAKT]) nie wymagane było zastosowanie wspomaganie oddechowego, natomiast w przypadku terapii NUS (NURTURE) u 27% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wystąpiła konieczność wspomaganie oddechowego przez 26 godz. dziennie przez 27 kolejnych dni. W przypadku kohorty przedobjawowych pacjentów z 3 kopiami SMN2 u żadnego z pacjentów w badaniu dla ON-A oraz NUS nie wymagane było wspomaganie oddechowe;
 - Terapia ON-A wykazuje lepszy względem NUS efekt leczenia w odniesieniu do statusu odżywiania. Żaden z pacjentów w badaniu dla ON-A (bez względu na liczbę kopii genu SMN2) nie wymagał wspomaganie żywieniowego, podczas gdy w badaniu dla NUS u 20% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wymagane było stosowanie rurki gastrostomijnej;
 - Zarówno wśród dzieci leczonych ON-A oraz NUS obserwowano wyższą częstość osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego wg WHO w populacji z dwoma kopiami SMN2, względem kohorty z trzema kopiami SMN2;
 - Pacjenci z 2 kopiami genu: 100% dzieci leczonych ON-A siedziało samodzielnie oraz stało z podparciem; 86% chodziło z podparciem oraz 71% raczkowało, samodzielnie stała oraz chodziła. Wśród pacjentów leczonych NUS 100% dzieci siedziało samodzielnie oraz stało z podparciem; 87% chodziło z podparciem oraz raczkowało; 80% samodzielnie stała oraz chodziła;
 - Pacjenci z 3 kopiami genu: wśród 100% pacjentów leczonych ON-A osiągnięto samodzielne stanie, natomiast 93% dzieci osiągnęło pozostałe kamienie milowe (tj. samodzielny sied, raczkowanie, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielny chód). 100% dzieci leczonych NUS osiągnęło wszystkie oceniane kamienie milowe (samodzielny sied, raczkowanie, stanie z podparciem, samodzielne stanie, chód z podparciem, samodzielny chód);
- [REDAKT]
- W populacji z dwoma kopiami SMN2 stosującej terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%)

odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 58 punktów, natomiast u 67% pacjentów otrzymujących NUS uzyskało wynik ≥ 60 pkt. Ponadto, w badaniu NURTURE dla NUS w populacji pacjentów z 3 kopiami SMN2 wszyscy pacjenci uzyskali wynik 64 pkt. (wynik maksymalny), a zatem spełniający również niższe progi punktowe raportowane w badaniu dla ON-A. W ramach analizy wrażliwości (follow up: 4,9 lat) dodatkowych 2 pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących NUS osiągnęło maksymalną liczbę punktów w skali CHOP-INTEND (łącznie 12/13 pts, 80%);

- W obu porównywanych grupach terapeutycznych (ON-A vs NUS) nie odnotowano przypadków przerwania badania;
- Zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON-A (53% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z NUS (AEs uznane za związane z leczeniem: 0%, AEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: 27%–40%);
- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ON-A była niższa (20% dla 3 kopii SMN2 oraz 36% dla 2 kopii SMN2), względem pacjentów stosujących nusinersen (30% dla 3 kopii SMN2 oraz 60% dla 2 kopii SMN2);
- W obu porównywanych grupach terapeutycznych nie odnotowano wystąpienia: (1) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz (3) zgonów;
- Pacjenci z 2 kopiami genu: leczenie ON-A związane jest z niższą względem NUS częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych: gorączki (50% vs 93%), zakażeń górnych dróg oddechowych (36% vs 80%), biegunki (21% vs 13%), zapalenie jamy gardłowo-nosowej (14% vs 60%), wymiotów (21% vs 47%), uczucia zatkanego nosa (21% vs 33%), grypy (14% vs 27%), drżenia (21% vs 47%) oraz zaperć (29% vs 33%);
- Pacjenci z 2 kopiami genu: leczenie ON-A związane jest z wyższą względem NUS częstością występowania biegunki (21% vs 13%);
- Pacjenci z 3 kopiami genu: leczenie ON-A związane jest z niższą względem NUS częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zakażeń górnych dróg oddechowych (60% vs 70%), kaszlu (27% vs 50%), zapalenie jamy gardłowo-nosowej (20% vs 40%), wymiotów (13% vs 30%), zatkanego nosa (13% vs 30%), zapalenia ucha środkowego (20% vs 40%), oraz biegunki (27% vs 30%);
- Pacjenci z 3 kopiami genu: leczenie ON-A związane jest z wyższą względem NUS częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych: gorączka (73% vs 70%), natomiast pieluszkowe zapalenie skóry obserwowano u 20% dzieci z 3 kopiami SMN2, zarówno w ramieniu ON-A oraz NUS.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A vs RYS w populacji z przedobjawową postacią SMA

Zestawienie danych dla ON-A vs RYS w populacji pacjentów bezobjawowych SMA przeprowadzono w zależności od liczby kopii genu SMN2 (osobno dla grupy z dwiema oraz trzema kopiami genu SMN2), uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji tj.:

- **Badanie dla ON-A: SPRINT (final analysis):**
 - 2 kopie SMN2: 18 mies. od podania leku (Strauss 2022a [23]),
 - 3 kopie SMN2: 24 mies. od podania leku (Strauss 2022b [24]).
- **Badanie dla RYS: RAINBOWFISH (cut-off: 20.02.2023): 12 miesięcy (Finkiel 2023 [61]).**

Wyniki wykonanego zestawienia danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) dla porównania ON-A vs RYS są następujące:

- W badaniu SPRINT dla ON-A, jak i w badaniu RAINBOWFISH dla RYS, u żadnego z pacjentów nie wystąpił przypadek zgonu – przeżycie całkowite w obu grupach terapeutycznych wynosi 100%;
- Terapia ON-A charakteryzuje się zbliżonym statusem oddechowym oraz odżywianiem względem grupy dzieci stosujących RYS;

- U żadnego z pacjentów stosujących ON-A, jak również RYS nie było konieczności zastosowanie stałej wentylacji. Wszyscy pacjenci (100%) z obu porównywanych grup (ON-A vs RYS) byli odżywieni doustnie (bez konieczności wspomaganie odżywiania);
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli samodzielny siad z 30 sekund wg skali BSID-III był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A (100%), względem dzieci leczonych RYS (87,5%). Należy jednak zauważyć, że dzieci z grupy komparatora w momencie oceny był młodsze oraz na wcześniejszym etapie rozwoju niż dzieci po stronie ON-A;
- Pacjenci z 2 kopiami genu: wśród 100% pacjentów leczonych ON-A siedzieli samodzielnie oraz 93% osiągnęło pozostałe kamienie milowe (tj. samodzielny siad, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielny chód). 88% dzieci leczonych RYS siedzieli (samodzielny siad oraz obroty w siedzie), 38% stało z podparciem oraz 13% samodzielnie stało oraz chodziła (1 pacjent);
- Pacjenci z 3 kopiami genu: wśród 100% pacjentów leczonych ON-A siedzieli samodzielnie oraz 93% osiągnęło pozostałe kamienie milowe (tj. samodzielny siad, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielny chód). 94% dzieci leczonych RYS siedzieli („piwoły”), 67% samodzielnie stało, 61% samodzielnie chodziła, 26% stanie z podparciem, a 22% chodziła z podparciem;
- U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A (100% pacjentów z 2 kopiami SMN2) oraz RYS (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 40 punktów. Ponadto, w kohorcie pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A, u wszystkich pacjentów (100%) obserwowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 38 punktów (zakres skali CHOP-INTEND od 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie). Autorzy badania RAINBOWFISH wskazują ponadto, że większość niemowląt osiągnęła prawie maksymalny wyniki w skali CHOP-INTEND;
- W obu porównywanych grupach terapeutycznych (ON-A vs RYS) nie odnotowano przypadków przerwania badania;
- Zarówno w grupie ON-A oraz RYS nie odnotowano wystąpienia: (1) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz (3) zgonów;
- Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami ON-A vs RYS (100% vs 92%);
- W ramieniu ON-A u wszystkich osób (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, z kolei w grupie RYS u 92% pacjentów;
- Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była wyższa w ramieniu ON A (33% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) względem pacjentów leczonych RYS (27%);
- Analogicznie, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ON-A była wyższa (28%) niż w ramieniu RYS (13%);
- Leczenie ON-A związane jest z niższą względem RYS częstością następujących zdarzeń niepożądanych: ząbkowania (28% vs 38,5%), zapalenia żołądka i jelit (13% vs 26,9%), egzemy (14% vs 23,1%), zapalenia jamy gardłowo-nosowej (17% vs 19,2%), wymiotów (17% vs 19,2%), uczucia zatkanego nosa (17% vs 19,2%), grypy (14% vs 27%), drżenia (21% vs 47%) oraz zaparć (29% vs 33%);
- W przypadku częstości występowania gorączki, obserwowany odsetek pacjentów w grupie ON-A był wyższy, niż w grupie RYS (62% vs 26,9%). Natomiast, w obu porównywanych grupach (ON-A vs RYS) ze zbliżoną częstością odnotowano w analizowanych populacjach pacjentów występowania biegunki: 24% vs 23,1%.

Należy podkreślić, iż aktualna prezentacja danych po stronie RYS uniemożliwiła zestawienie danych w zakresie bezpieczeństwa z wyodrębnieniem na analizowane kohorty pacjentów: z 2 lub 3 kopiami genu SMN2.

PORÓWNANIE POŚREDNIE (ZESTAWIENIE DANYCH): ON-A względem wybranych komparatorów (NUS oraz RYS) – SMA typu 1

Podjęcie do wykonania porównania pośredniego

W oparciu o szczegółową analizę odnalezionych dowodów naukowych pod kątem heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej zidentyfikowano możliwość przeprowadzenia prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. naïve

comparison) dla ON-A względem wybranych komparatorów, czyli NUS oraz RYS w populacji dzieci z SMA typu 1.

Dla każdego z badań zakwalifikowanych do zestawienia danych dostępne były dane w kilku różnych okresach obserwacji. W związku z powyższym zdecydowano się na uwzględnienie w ramach porównania pośredniego danych finalnych/końcowych dla poszczególnych prób klinicznych (jeśli dostępne) oraz najdłuższych dostępnych okresów obserwacji w ramieniu ocenianej interwencji czyli terapii genowej ON-A. W następnej kolejności, do wybranego okresu obserwacji po stronie ocenianej terapii (ON-A) dopasowano najbardziej zbliżony okres obserwacji w ramieniu komparatorów, dla którego dostępne były dane w populacji docelowej.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A vs NUS populacji z SMA typu 1

Zestawienie danych dla ON-A vs RYS w populacji pacjentów z SMA typu 1 uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji tj.:

- **Badania dla onaseemnogen abeparwówek (ON-A):**
 - START (kohorta 2) oraz jego przedłużenie LT-001;
 - STRIVE-US;
 - STRIVE-EU;
- **Badania dla NUS:**
 - ENDEAR wraz z przedłużeniem SHINE (open-label extension).

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania START (kohorta 2) + LT-001; STRIVE-US; STRIVE EU (po stronie ON-A) oraz ENDEAR/SHINE (po stronie NUS) stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z NUS. Dostępne w badaniach dane charakteryzowały się następującymi okresami obserwacji:

Badania dla ON-A:

- Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (cut-off: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe Mandel 2017, Al-Zaidy 2019a, Al-Zaidy 2019b, Lowes 2019.
- Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mandel 2021 oraz 83,3 mies. po podaniu leku (cut-off: 23 maj 2022 r.) przedstawiona w abstrakcie Mandel 2023.
- Badanie STRIVE-US – 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – Day 2021.
- Badanie STRIVE-EU – 18 mies. życia (cut-off: 11 wrzesień 2020 r.) – Mercuri 2021.

Badania dla NUS:

- Badanie ENDEAR – mediana czasu trwania leczenia wynosząca 280 dni (zakres: 6-442 dni) w grupie NUS (cut-off: 16 grudzień 2016 r.) – publikacja pełnotekstowa Finkiel 2017.
- Badanie SHINE (tylko dane dotyczące przedłużenia badania ENDEAR) – kontynuowanie podczas fazy rozszerzonej badania (faza extension); dostępne wyniki 4 analiz okresowych z najdłuższym cut-off: 19 sierpnia 2021 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 3,3 lat (zakres: 0-7,0 lat) (poster Tuinius 2022).

Podsumowując, zestawienie danych dla ON-A vs RNUS w populacji pacjentów SMA typu 1 przeprowadzono uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji wykorzystując najlepsze dostępne źródła danych.

Wyniki wykonanego zestawienia danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) dla porównania ON-A vs NUS są następujące:

- Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 18 mies. od rozpoczęcia terapii był o 27% wyższy wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS;

- Po 18 mies. obserwacji odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia był o 57% wyższy wśród dzieci leczonych ON-A (32/33 pts.; 93%) w porównaniu z terapią NUS (37%);
- Po 24 mies. od rozpoczęcia terapii, wszyscy pacjenci w badaniu START pozostali wolni od zdarzenia, podczas gdy w badaniu dla NUS odsetek ten wynosił zaledwie 20%;
- Podczas 18 mies. okresu obserwacji zaobserwowano przewagę terapii ON-A (STRIVE-US, STRIVE-EU) nad NUS w zakresie następujących kamieni milowych rozwoju motorycznego: kontroli głowy (73% vs 43%), samodzielnego siedzenia ≥ 10 s (31% vs 29%), samodzielnego chodu (3,6% vs 0%);
- Analogicznie, podczas 24 mies. obserwacji również rejestrowano przewagę terapii ON-A (STRIVE-US, STRIVE-EU) nad NUS w zakresie następujących kamieni milowych: kontroli głowy (73% vs 43%), samodzielnego siedzenia ≥ 10 s (31% vs 29%), samodzielnego chodu (3,6% vs 0%);
- Po 24 mies. od rozpoczęcia terapii ON-A, 4 pacjentów zaczęło samodzielnie chodzić, podczas gdy umiejętność ta nie została osiągnięta przez żadnego pacjenta leczzonego NUS;
- Średnia zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND po 24 mies. od pierwszego podania leku ON-A wyniosła 30,7 pkt. w badaniu START i była znacznie wyższa od średniej zmiany w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS raportowanej po 698 dniach od pierwszego podania NUS (16,9 pkt.);
- Terapia ON-A związana była z wyższym względem leczenia NUS odsetkiem pacjentów niezależnych od wspomaganie oddechowego: 71,6% (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs 43% (ENDEAR);
- Wśród dzieci leczonych ON-A częstość konieczności stosowania wspomaganie oddechowego była niższa względem osób w ramieniu NUS: 28% (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs 33% (ENDEAR);
- W grupie leczonej ON-A odnotowano łącznie 4 przypadki wycofania pacjentów z badania w tym 3 przypadki z powodu działań niepożądanych vs 13 pacjentów (19%) w terapii NUS, w tym 16% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Podczas przedłużonej fazy badań (około 3 lat) również obserwowano wyższą częstość wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu NUS;
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane był porównywalny (ON-A: 97%-100% vs NUS: 96%-100%);
- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona (ON-A: 43%-83,3% podczas faz podstawowych badań oraz 70% podczas obserwacji długoterminowej LT-001; NUS: 76% w badaniu ENDEAR oraz 80-100% w badaniu SHINE);
- Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS;
- Do zdarzeń niepożądanych występujących częściej wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (ENDEAR i SHINE) należały: zaparcia (30%, 41% i 21% vs 33% i 25%), zakażenie górnych dróg oddechowych (83%, 30% i 33% vs 30% i 43-49%), zapalenie płuc (38%, 14% i 13% vs 29% i 40-61%), wymioty (67%, 18% i 24% vs 18% i 28%), choroba refluksowa przełyku (42%, 18% i 12% vs 12%), kaszel (42%, 32% i 18% vs 11%), zakażenie dróg moczowych (16,7% w badaniu START vs 9% w ENDEAR), niedodma (33,3% w badaniu START vs 22% w ENDEAR);
- Do zdarzeń niepożądanych występujących rzadziej wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (ENDEAR i SHINE) należały: zakażenie ucha (START: 17% vs SHINE: 29%), skolioza (STRIVE-US: 41% vs SHINE: 34%) oraz zapalenie nosogardzieli (STRIVE-EU: 12% vs 19% i 40%);
- Częstość występowania gorączki, zakażenia dróg oddechowych, grypy, niewydolności oddechowej (respiratory failure, respiratory distress) oraz zębkowania była zbliżona;
- W grupie leczonej ON-A częściej względem terapii NUS obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: ostra niewydolność oddechowa (LT-001: 30% vs ENDEAR: 14%), aspiracyjne zapalenie płuc (START: 17% vs ENDEAR: 10%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (START: 8% vs ENDEAR: 4%);
- W ramieniu ON-A rzadziej względem terapii NUS obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: niewydolność oddechowa (respiratory failure): 17-18% (START, STRIVE-US) i 10% (LT-001) vs 26% (ENDEAR) i 21%-39% (SHINE), niewydolność oddechowa (respiratory distress): 0% (START, LT-001) – 9% (STRIVE-US) vs 25%

{ENDEAR} i 31%-33% {SHINE}, niedodma: 8% {START} vs 18% {ENDEAR} oraz nagłe zatrzymanie krążenia: 0% {LT-001} vs 6% {ENDEAR}.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A (START: kohorta 2 oraz jego przedłużenie LT-001, STRIVE-US i STRIVE EU) vs RYS (FIREFISH: część 1 kohorta B + część 2 wraz z przedłużeniem, tj. faza extension) w populacji z SMA typu 1.

Mając na uwadze pewne ograniczenia zidentyfikowane w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności badań zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania START (kohorta 2) + LT-001; STRIVE-US; STRIVE EU (po stronie ON-A) oraz FIREFISH (po stronie RYS) stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A vs RYS. Dostępne w badaniach dane charakteryzowały się następującymi okresami obserwacji:

Badania dla ON-A:

- Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (cut-off: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe Mendel 2017, AI-Zaiady 2019a, AI-Zaiady 2019b, Lowes 2019.
- Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mendel 2021 oraz 83,3 mies. po podaniu leku (cut-off: 23 maj 2022 r.) przedstawiona w abstrakcie Mendel 2023.
- Badanie STRIVE-US – 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – Day 2021.
- Badanie STRIVE-EU – 18 mies. życia (cut-off: 11 wrzesień 2020 r.) – Marcuri 2021.

W przypadku danych dla ocenianej interwencji korzystano również ze źródeł nieopublikowanych tj. [REDACTED]

Badanie dla RYS:

- Badanie FIREFISH – 24 miesiące (cut-off: 12.11.2020 r.) oraz kontynuacja podczas fazy rozszerzonej badania (faza extension); dostępne wyniki dla 48 mies. (cut-off: 22 listopad 2022 r.).

Podsumowując, zestawienie danych dla ON-A vs RYS w populacji pacjentów SMA typu 1 przeprowadzono uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji wykorzystując najlepsze dostępne źródła danych.

Wyniki wykonanego zestawienia danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) dla porównania ON-A vs RYS są następujące:

- Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ON-A vs RYS) odnotowano zbliżony odsetek pacjentów pozostających przy życiu wynoszący 93%-100% w grupie ON-A oraz 91% w ramieniu RYS. Prawie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali terapię ON A pozostali przy życiu, z wyjątkiem jednego pacjenta z badania STRIVE-US (97%) oraz jednego pacjenta z badania STRIVE-EU (93%). W badaniu FIREFISH łącznie zmarło 3 pacjentów. Wyniki badań jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się wysokiej skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji (LT-001 oraz FIREFISH-extension), podczas którego nie odnotowano nowych przypadków zgonów;
- Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był o co najmniej 11% wyższy w badaniach dla ON-A (START: 100%, LT-001: 100%, STRIVE-US: 95%, STRIVE-EU: 97%) w porównaniu z badaniami dla RYS (FIREFISH: 84%). U 84% niemowląt otrzymujących leczenie RYS w 24. oraz 48. miesiącu badania stwierdzono przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji;
- Kamień milowy w postaci siedzenia bez podparcia ≥ 30 sekund osiągnięto odpowiednio u 49%, 64% oraz 73% pacjentów otrzymujących ON-A w badaniach START/LT-001 (kohorta 1), STRIVE-US oraz STRIVE-EU, w porównaniu do 40% i 62% osób w badaniu FIREFISH odpowiednio po 24. i 48. miesiącach. Z kolei, odsetek pacjentów, którzy siedzieli samodzielnie przez co najmniej 3 sekund były wyższe w grupie ON-A (32%) względem terapii RYS (50%) po 24 mies.;
- Podczas obserwacji wynoszącej do 24 mies. odnotowano przewagę ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) nad RYS (FIREFISH) w zakresie następujących kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielne stanie (wg BSID-III): 4 pacjentów (ON-A) vs 0 pacjentów (RYS), samodzielne chód (wg BSID-III): 4 pacjentów (ON-A) vs 0 pacjentów (RYS), kontrola głowy (BSID-III lub HINE-2): 78%-92% (ON-A) vs 64%, obracanie z tyłu na bok (BSID-III lub HINE-2): 38%-75% (ON-A) vs 40% (RYS), stanie z podparciem (BSID-III lub HINE-2): 3%-17% (ON-A) vs 12%

(RYS) oraz chód z podparciem (BSID-III lub HINE-2): 3%-17% (ON-A) vs 2% (RYS). Należy podkreślić, iż do 24 mies. od rozpoczęcia terapii ON-A, 4 pacjentów zaczęło samodzielnie chodzić, podczas gdy umiejętność ta została osiągnięta przez 1 pacjenta leczonego RYS dla 48 mies.;

- Osiągnięte po 24 miesiącach od podania ON-A kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane u wszystkich pacjentów (100%) w długoterminowej obserwacji przedstawionej w badaniu LT-001, czyli podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku. Natomiast faza przedłużona badania FIREFISH wskazuje, że dla 48 mies. badania obserwowano nieznaczną poprawę ocenianych kamieni milowych rozwoju motorycznego tj.: samodzielny sied 230 sekund (z 40% po 24 mies. na 62% po 48. mies.), samodzielne stanie (z 0% na 3%), samodzielny chód (0% na 2%), kontrola głowy (64% na 67%), obracanie z tyłu na boki (40% na 43%), stanie z podparciem (12% na 16%), chód z podparciem (2% na 12%);
- U większości pacjentów otrzymujących terapię ON-A (START: 92%; STRIVE-US: 93%; STRIVE-EU: 74%) odnotowano wystąpienie skuteczności klinicznej terapii zdefiniowanej jako osiągnięcie ≥ 40 punktów w skali CHOP-INTEND. W grupie leczonej RYS rejestrowano niższe odsetki dzieci, u których wystąpił niniejszy punkt końcowy: (74% dla 24 mies. i 83% dla 48 mies.);
- W grupie pacjentów otrzymujących terapię genową ON-A u około 1/3 pacjentów (27%) po 24 mies. (START) rejestrowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 60 punktów, natomiast odsetek chorych z takim wynikiem w grupie RYS był niższy i wynosił ok. 9%;
- U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A w badaniu START oraz STRIVE-US wynik w skali CHOP INTEND wzrósł o ≥ 4 pkt., co uznawane jest za istotną klinicznie odpowiedź na leczenie. Podobnie, w przypadku pacjentów stosujących RYS w badaniu FIREFISH część 2 (N=41). Wynik w skali CHOP INTEND był istotny klinicznie i wzrósł o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowej u 90% chorych w czasie 24 mies. ;
- Po 24 mies. od podania ON-A zmiana średniej wartości CHOP-INTEND względem wartości początkowej wynosiła 30,7 pkt (START) i była zbliżona do tej średniej po stronie RYS, gdzie wynosiła 28,2 pkt. dla 48 mies.;
- W przypadku terapii ON-A zdolność do bezpiecznego przełykania płynów odnotowano u 83% pacjentów w badaniu START, 53% pacjentów w badaniu STRIVE-US oraz 39% w badaniu STRIVE-EU. Ponadto w badaniu START aż 92% pacjentów zachowało zdolność do bezpiecznego przełykania umożliwiającego karmienie doustne, a w przypadku pozostałych badań STRIVE-US oraz STRIVE-EU odsetki te wyniosły odpowiednio: 53% i 39% pacjentów. W grupie RYS, odsetek chorych, u których w czasie 24 miesięcy zachowano zdolność przełykania wynosił 98%. Umiejętność ta została zachowana w dłuższym, tj. 48 miesięcznym okresie obserwacji (96%);
- Odnotowano zbliżone odsetki osób, u których zachowano zdolność do wyłączonego karmienia doustnego wynoszące 50% (START) do 86% (STRIVE-EU) dla terapii ON-A vs 71% w 24. mies. oraz 84% w 48 mies. dla terapii RYS;
- Przerwanie udziału w badaniach dla ON-A odnotowano łącznie u 4 pacjentów: 3 pacjentów z badania STRIVE-US (w tym 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; u jednego dziecka wystąpiło zdarzenie niepożądane, które zakończyło się zgonem, a u jednego niemowlęcia przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego tj. niewydolności oddechowej stopnia 3.) oraz 1 pacjent z STRIVE-EU (1 pacjent przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych: niewydolność oddechowa i eukoencefalopatia, które zakończyły się zgonem). Łącznie badanie FIREFISH (wyniki finalne + faza extension) przerwało 7 pacjentów: 2 pacjentów (2 pts. zmarło z powodu wystąpienia powikłań oddechowych związanych z SMA odpowiednio w trakcie 12-mies. i <24 mies. okresu leczenia) dla części 1 (kohorta B) oraz 3 pacjentów dla części 2, a także 2 pacjentów po 48 miesiącach podczas fazy przedłużonej;
- W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną częstość występowania przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego: ON-A: 97%-100% vs RYS: 100%; jak również SAE wynoszącą powyżej 60% podczas faz podstawowych badań oraz 70% i powyżej podczas obserwacji długoterminowej/extension);
- Częstość występowania zgonu lub zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu była wyższa wśród pacjentów otrzymujących RYS (6 pacjentów), względem osób leczonych ON-A (2 pacjentów);
- Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A, w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS;
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych, których częstość

występowania w ocenianych grupach pacjentów (ON-A vs RYS) była zbliżona należały: zakażenia górnych dróg oddechowych (ON-A: 33% vs 33% i 62%) oraz gorączka (ON-A: 60% vs 33% i 62%);

- Do zdarzeń niepożądanych występujących częściej wśród pacjentów leczonych ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) względem terapii RYS (FREESH wraz z fazą extension) należały: zaparcia (30%, 41% i 21% vs 26%), wymioty (67%, 18% i 24% vs 17% i 19%), kaszel (42%, 32% i 18% vs 14 i 19%) oraz ząbkowanie (STRIVE-US: 23% vs 14%);
- W grupie leczonej RYS (FREESH wraz z fazą extension) częściej względem dzieci, u których zastosowano ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) występowały: zapalenie płuc (łącznie: 29% vs 40% i 48%) oraz zapalenie jamy gardłowo-nosowej (STRIVE-EU: 12% vs 121% i 26%);
- Wśród dzieci leczonych ON-A (START-kohorta 2 i LT-001, STRIVE-US) częściej względem leczenia RYS (FREESH wraz z fazą extension) obserwowano występowanie następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenie płuc (38% i 30%, 9% vs 34% i 43%), niewydolność oddechowa ang. respiratory distress (17% i 10%, 18% vs 9%, 10%), ostrą niewydolność oddechową (LT-001: 30% vs 9%), zapalenie oskrzeli (0% i 20%, 9% vs 3%), odwodnienie (8% i 30% vs 3%) oraz zakażenia dróg oddechowych (STRIVE-EU: 9% vs 3%).

Wyniki dodatkowej analizy efektywności praktycznej

W ramach analizy efektywności praktycznej terapii ON-A uwzględniono następujące dane:

- Rejestr RESTORE oraz analiza dla podgrupy noworodków w oparciu o wyniki badań przesiewowych pochodzących z rejestru RESTORE;
- Rejestr FDA dotyczący bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii SMA – FDA (ang. The FDA Adverse Event Reporting System database) przedstawiony w publikacji Zhuang 2023;
- 3 programy wczesnego dostępu: ATU, MAP, GMAP;
- 2 badania obserwacyjne: Waldrop 2020 i Lotzer 2023;
- Badanie pilotażowe: Zang 2023.

Przeprowadzona dodatkowa analiza efektywności praktycznej wykazała, iż zastosowanie terapii genowej (Zolgensma®) w rzeczywistej praktyce klinicznej, zarówno wśród pacjentów z przedobojawową postacią SMA, jak również wśród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1 stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie m.in. poprawy funkcji motorycznych pacjentów oraz redukcji zaburzeń nerwowo-mięśniowych związanych ze specyfiką choroby. Zolgensma® jest lekiem dobrze tolerowanym w docelowej populacji chorych.

Wyniki przedstawione w rejestrze RESTORE

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

- Wyniki badań przesiewowych noworodków przedstawione w ramach rejestru RESTOR wskazują iż, im wcześniej zostanie wprowadzone leczenie SMA, tym większa szansa na lepsze efekty terapii i znaczącą poprawę funkcjonowania chorego.

Wyniki przedstawione w rejestrze FDA (Zhuang 2023)

- Analiza bezpieczeństwa terapii nusinersenem, rydyplamem i ON-A, przedstawiona w publikacji Zhuang 2023 wykazała, że największa liczba zdarzeń niepożądanych wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia;
- Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia ON-A były gorączka, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ogółem;
- W badaniu podkreślono znaczenie monitorowania zdarzeń niepożądanych dla leków stosowanych w terapii SMA. W przypadku onasemnogenu obeparwovec konieczne jest uważne monitorowanie zaburzeń czynności nerek, uszkodzenia wątroby i uszkodzenia mięśnia sercowego.

Wyniki programów wczesnego dostępu (ATU, MAP, GMAP)

- Ocena programów wczesnego dostępu (ATU, MAP, GMAP) wskazuje, iż skuteczność kliniczna terapii ON-A, jak również profil bezpieczeństwa są zbliżone z danymi pozyskanymi w ramach badań klinicznych.

Wyniki badań obserwacyjnych (Waldrop 2020, Latzer 2023)

Badanie Waldrop 2020

- U 92% pacjentów objawowych (11/12) oraz u 100% pacjentów przedobjawowych odnotowano poprawę stanu zdrowia pacjentów o ≥ 1 punkt w skali CHOP-INTEND. Co więcej, u 75% pacjentów z objawowym SMA i 33% pacjentów z przedobjawowym SMA wynik w skali CHOP-INTEND uległ poprawie o co najmniej 3 pkt.;
- Osiągnięcie kamienia milowego w postaci sieda obserwowano u 56% z objawowym SMA i 100% z przedobjawową postacią choroby;
- Karmienie doustne możliwe było w przypadku 80% z objawowym SMA typu 1 i 100% osób z postacią przedobjawową;
- Okresowego wspomaganie oddechowego wymagało 13% pacjentów z objawowym SMA i żaden z pacjentów z postacią przedobjawową;
- U młodszych dzieci, w wieku ≤ 6 mies., terapia ON-A była dobrze tolerowana, a wzrost stężenia transaminaz (AST, ALT lub GST) obserwowany był u 2 (22%) spośród 9 dzieci.

Badanie obserwacyjne Latzer 2023

- Wśród 25 pacjentów w wieku od 11 dni do 23 miesięcy, u których zastosowano terapię genową obserwowano poprawę funkcji nerwowo-mięśniowych ocenianych w skali CHOP-INTEND;
- U żadnego pacjenta nie obserwowano regresji w zakresie osiągniętych funkcji motorycznych. Obserwowano stopniową poprawę funkcji motorycznych, zwłaszcza u pacjentów z przedobjawową postacią SMA, u których czas trwania choroby był krótszy;
- Terapia ON-A była dobrze tolerowana;
- Podkreślono znaczenie korzystnego wpływu jak najwcześniejszego rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia na efekty i tempo poprawy stanu zdrowia pacjentów.

Wyniki badania pilotażowego Zhang 2023

Autorzy badania odnotowali poprawę stanu zdrowia pacjentów w zakresie funkcji motorycznych pacjentów, nie wykazano jednak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wynikami klinicznymi uzyskanymi w ramach oceny w skali CHOP-INTEND, NdSSS i OrSAT, a zdolnością do polykania pacjentów ocenianą w skali penetracji i aspiracji (PAS).

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest onasemnogen abeparawoek (produkt leczniczy Zolgensma®) stosowany jednorazowo w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) 3q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesięcy życia w momencie podania leku wykazała, że ON-A jest terapią dobrze tolerowaną o dobrym profilu bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Zolgensma® związane było z wystąpieniem działań niepożądanych ocenianych u 99 pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparawoek w zalecanej dawce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.) w 3 otwartych badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (24,2%), toksyczne działania na wątrobę (9,1%), wymioty (8,1%), małopłytkowość (6,1%), zwiększenie stężenia troponiny (3,1%) i gorączka (3,1%).
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Zolgensma®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie tym standardowo wskazuje się, że zagrożeniami związanymi z zastosowaniem terapii genowej Zolgensma® to ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie ich dalszego zarządzania, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa. Zidentyfikowanym ryzykiem dotyczącym terapii ON-A są: hepatotoksyczność, przemijająca małopłytkowość oraz mikroangiopatia zakrzepowa jest zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Do potencjalnego ryzyka należą: działania niepożądane ze strony serca, stosowanie u pacjentów z mianem przeciwciał anti-AAV9 >1:50, gdzie wymagane jest większe obciążenie wektorowe, toksyczność zwojów korzeni grzbietowych oraz rakotwórcze działanie w wyniku integracji chromosomów.
- Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiB) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) odnaleziono komunikaty firmy Novartis skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierające informacje dotyczące występowania u pacjentów z SMA leczonych onasemnogenem abeparawoek: 2 śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby (styczeń-luty 2023 r.) [193, 195] oraz 3 przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), zwłaszcza w pierwszych tygodniach po leczeniu (marzec 2021 r.) [194, 196].
Na stronie EMA zidentyfikowano również ww. komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności wątroby [197] oraz mikroangiopatii zakrzepowej [198] u osób leczonych produktem Zolgensma®. Należy podkreślić, iż aktualne druki informacyjne dla ON-A (charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta) zostały zaktualizowane o wskazane powyżej informacje (ostatnia aktualizacja: 07.12.2023 r.) związane z bezpieczeństwem stosowanie terapii genowej ON-A.
- Na stronie FDA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma®, innych niż zawartych w aktualnej ChPL. Podobnie jak na stronach EMA, URPLiB oraz MHRA odnaleziono dane dotyczące występowania u pacjentów leczonych ON-A śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby oraz przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (wskazane ryzyka oraz dalsze zalecenia są już uwzględnione w aktualnej ChPL).

Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 1 637 zgłoszeń zdarzeń/działań niepożądanych dotyczących produktu leczniczego Zolgensma® (dla porównania w przypadku NUS zidentyfikowano 3 734 zgłoszeń, a w przypadku RYS 1 332 zgłoszeń). Należy zauważyć ponadto, że ww. liczba zgłoszeń ON-A dotyczy populacji pacjentów we wszystkich grupach wiekowych (również starsze dzieci, młodzież, dorośli), a wnioskowana populacja pacjentów dotyczy jedynie niemowląt <6 miesięcy życia w momencie otrzymania leku.

- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Zolgensma® w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14%).
- Na stronie WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma®.

W świetle uzyskanej wiedzy profil bezpieczeństwa terapii genowej leku Zolgensma® we wnioskowanej populacji pacjentów jest korzystny pod warunkiem ścisłego przestrzegania zaleceń podmiotu odpowiedzialnego oraz Europejskiej Agencji Leków (aktualna CHPL).

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [16, 17].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [3];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C – *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. evidence tables).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparawowek podawanego w monoterapii (produkt leczniczy Zolgensma®) w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [13].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Novartis Polska Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.</p> <p>Szczegółową definicję populacji docelowej przyjęto zgodnie z programem lekowym B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego B.102.FM [13] (szczegóły w APD).</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Zolgensma® (roztwór do infuzji, 2×10^{14} vg/ml); onasemnogen abeparwówek (ON-A); stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem wg ChPL [12] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [13].</p> <p>Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalona jest na podstawie masy ciała pacjenta.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Nuzinersen (NUS) w dawce 12 mg (3 ml) na podanie, przeznaczony do podawania dooponowego poprzez nakłucie łędźwiowe; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Spinraza® (roztwór do wstrzykiwań) [19] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [13]; Rysdyplam (RYS) przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku (zalecaną dobową dawkę ustala się według wieku i masy ciała pacjentów); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Evrysdi® (proszek do sporządzania roztworu doustnego) [20] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [13]. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej), Przeżycie całkowite, Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego, Ocena postępu choroby: <ul style="list-style-type: none"> W skalech: CHOP-INTEND, BSID-III (Bayley), HINE, Status: oddechowy, odżywiania i rozwoju, Jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, specjalnego zainteresowania, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia), Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Do analizy głównej zostaną włączone badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności*; W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; W ramach analiz dodatkowych uwzględniane będą: <ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa): dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy z grupą kontrolną (jeśli są dostępne), Poszerzona ocena bezpieczeństwa: dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UIC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek w SMA. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^a 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

* Ze względu na rzadki charakter choroby do analizy głównej włączono dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramienna. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTM: „W przypadku chorób rzadkich (lub uwarunkowań etycznych

dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne¹;

¹Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki opublikowane po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, pod warunkiem udostępnienia przez Zdecydowaną materiałów dodatkowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną terapii genowej onasemnogenu abeparwówek (ON-A) względem nusinersenu (NUS) oraz rysydylamu (RYS). Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań¹ [16], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanych interwencji alternatywnych, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości – zastosowanie prostego zestawienia danych z lub bez dostosowania).

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych dla placebo zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla grupy placebo (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 3q z bielikową mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku. W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Nusinersen (NUS) w dawce 12 mg (3 ml) na podanie, przeznaczony do podawania dooponowego poprzez nakłucie lędźwiowe; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Spinraza® (roztwór do wstrzykiwań) [19] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [13]; Rysydylam (RYS) przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku (zalecaną dobową dawkę ustala się według wieku i masy ciała pacjentów); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Evrysdi® (proszek do sporządzenia roztworu doustnego) [20] oraz zapisami programu lekowego B.102.FM [13]. 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Brak ograniczeń	-
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej), Przeżycie całkowite, Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego, Ocena postępu choroby: <ul style="list-style-type: none"> W skalach: CHOP-INTEND, BSID-III (Bayley), HINE, Status: oddechowy, odżywiania i rozwoju, Jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, specjalnego zainteresowania, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia). 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

¹ tj. w celu przedstawienia porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.	
Typ badań	Badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	- Publikacje w języku polskim lub angielskim; - Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej ^A .	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

^AW przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/stosne wyniki opublikowane po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w uzasadnionych przypadkach dopuszcza się uwzględnienie badań w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek (ON-A) niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- Przegląd badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa ON-A w terapii SMA;
- Efektywność praktyczna onasemnogenu abeparwówek (ON-A) – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywnie/prospektywnie badania obserwacyjne IV fazy z grupą kontrolną (jeśli są dostępne);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zolgensma®;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
 - dane pochodzące z dodatkowych badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek podawanego jednorazowo drogą infuzji dożylniej.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) stosowany jednorazowo drogą infuzji dożylniej w leczeniu pacjentów przedobjawowych oraz objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak

utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez Ovid;
 - EMBASE przez Ovid;
 - Cochrane Library przez Ovid (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 16.1).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej w ramach [REDAKTOWANO]. W ramach niniejszej aktualizacji wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (ON-A) oraz komparatorów (NUS, RYS) przeprowadzono do dn. 18 grudnia 2023 r. Warto jednak podkreślić, iż w przypadku ocenianej interwencji oraz nusinersenu aktualne wyszukiwanie stanowi aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego [REDAKTOWANO], natomiast w przypadku nusydylanu (komparatora nie uwzględnionego [REDAKTOWANO]) przeprowadzono wyszukiwanie do novo. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANO], którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANO]. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

1. elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez Ovid;
 - Cochrane Library przez Ovid (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - EMBASE przez Ovid;

2. rejestry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>;
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: [REDAKTOR]).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej w ramach [REDAKTOR] [REDAKTOR]

W ramach niniejszej aktualizacji wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (ON-A) oraz komparatorów (NUS, RYS) przeprowadzono do dn. 18 grudnia 2023 r. Warto jednak podkreślić, iż w przypadku ocenianej interwencji oraz nusinersenu aktualne wyszukiwanie stanowi aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego [REDAKTOR], natomiast w przypadku rysdyplanu (komparatora nie uwzględnionego [REDAKTOR]) przeprowadzono wyszukiwanie *de novo*. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 16.1).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR]. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR] na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (Zolgensma, onasemnogen abeparwovek) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: (Zolgensma) OR (Onasemnogene Abeparvovac) OR (AVXS 101) OR (AVXS101) OR (AVXS-101).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 35 badań (20 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 15 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Poniżej przedstawiono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03421977 (LT-001) AVXS-101-LT-001	Obserwacyjne, prospektywne Trwające (zakończony proces rekrutacji)	Dzieci z objawowym SMA 1 oraz 2 kopiami genu SMN2, którzy otrzymali terapię ON-A w ramach badania START (N=13)	Jednorazowe podanie ON-A w ramach badania START	Badanie LT-001 (przedłużenie badania START) Włączone do analizy głównej raportu
<i>Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT03421977				
NCT03955679 (MAP)	Obserwacyjne, prospektywne, nieinterwencyjne (Zatwierdzony do obrotu*)	Pacjenci ze zdiagnozowanym SMA	Dostęp do leku ON-A	Program kontrolowanego dostępu (MAP) Włączone do oceny efektywności praktycznej**
<i>AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03955679				
NCT02122952 (START) AVXS-101-CL-101	nRCT, jednoramiennie open-label, fazy I Zakończony (dostępne wyniki)	Dzieci ≤6 miesięcy w dniu podania leku z objawowym SMA typu 1 oraz 1-2 kopiami genu SMN2 (N=15)	Jednorazowe podanie dożylnie ON-A [^]	Badanie START (badanie opublikowane) Włączone do analizy głównej raportu
<i>Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT02122952				
NCT03461289 (STRIVE-EU) AVXS-101-CL-302 EudraCT Number: 2017-000266-29	nRCT, jednoramiennie open-label, fazy III Zakończony (dostępne wyniki)	Dzieci ≤6 miesięcy w dniu podania leku z objawowym SMA typu 1 oraz 2 kopiami genu SMN2 (N=33)	Jednorazowe podanie dożylnie ON-A w dawce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc	Badanie STRIVE-EU (badanie opublikowane) Włączone do analizy głównej raportu
<i>Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461289				
NCT05073133 (OFELIA) COAV101A1IC01	nRCT, jednoramiennie open-label, fazy IV Zakończony (brak wyników)	Dzieci ≤24 miesięcy oraz masą ciała <17 kg w momencie diagnozy z objawowym SMA (N=16)	Jednorazowe podanie dożylnie ON-A w dawce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc	Badanie OFELIA wyłączone z raportu (brak wyników; nieadekwatna populacja)
<i>Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (OFELIA)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT05073133				

<p>NCT04042025 (LT-002) AVXS-101-LT-002 EudraCT Number: 2019-002611-26</p>	<p>Obserwacyjne, open-label, fazy III Trwające (zakończony proces rekrutacji)</p>	<p>Populacja pacjentów z SMA, która otrzymała terapię ON-A w ramach badań sponsorowanych przez Novartis (N=83)</p>	<p>Jednorazowe podanie ON-A w ramach wcześniejszego badania</p>	<p>Badanie LT-002 (przedłużenie badań STRIVE-EU, STRIVE-AP, STRIVE-US, SPRINT) Wyłączone do analizy</p>
<p><i>Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparwovec-xioi</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042025</p>				
<p>NCT03381729 (STRONG) AVXS-101-CL-102 EudraCT Number: 2020-003678-28</p>	<p>nRCT, open-label, testujące dawkę, fazy I Przerwane</p>	<p>Populacja dzieci w wieku ≥ 6 do 60 miesięcy w momencie podania leku z SMA oraz 3 kopiami SMN2 i delecją SMN1 (N=32)</p>	<p>Jednorazowe podanie dozoponowe ON-A (różne dawki)</p>	<p>Badanie STRONG wyłączone z raportu (nieadekwatna interwencja, nieadekwatna populacja)</p>
<p><i>Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Abeparwovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (STRONG)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT03381729</p>				
<p>NCT03505099 (SPRINT) AVXS-101-CL-304 EudraCT Number: 2017-004087-35</p>	<p>nRCT, jednoramiennie open-label, fazy III Zakończone (dostępne wyniki)</p>	<p>Dzieci w wieku ≤ 6 tyg. w dniu podania leku z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (N=30)</p>	<p>Jednorazowe podanie dożylnie ON-A w dawce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc</p>	<p>Badanie SPRINT (badanie opublikowane) Wyłączone do analizy głównej raportu</p>
<p><i>Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparwovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPRINT)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099</p>				
<p>NCT03306277 (STRIVE-US) AVXS-101-CL-303 EudraCT Number: 2020-000095-38</p>	<p>nRCT, jednoramiennie open-label, fazy III Zakończone (dostępne wyniki)</p>	<p>Dzieci ≤ 6 miesięcy w dniu podania leku z objawowym SMA typu 1 oraz 1-2 kopiami genu SMN2 (N=22)</p>	<p>Jednorazowe podanie dożylnie ON-A w dawce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc</p>	<p>Badanie STRIVE-US (badanie opublikowane) Wyłączone do analizy głównej raportu</p>
<p><i>Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306277</p>				
<p>NCT03837184 (STRIVE-AP) AVXS-101-CL-306</p>	<p>nRCT, jednoramiennie open-label, fazy III Zakończone (dostępne wyniki)</p>	<p>Dzieci ≤ 6 miesięcy w dniu podania leku z objawowym SMA typu 1 oraz 1-2 kopiami genu SMN2 (N=2)</p>	<p>Jednorazowe podanie dożylnie ON-A</p>	<p>Badanie STRIVE-AP (badanie nieopublikowane) Dodatkowo ocena ON-A</p>
<p><i>Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE)</i> https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837184</p>				
<p>NCT03089636 (STEER) EudraCT Number: 2021-003474-31</p>	<p>RCT, wielośrodkowe, double-blind, fazy III Na etapie rekrutacji</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 2 do < 18 lat z SMA typu 2 (N=125)</p>	<p>Jednorazowe podanie dozoponowe ON-A w dawce $1,2 \times 10^{14}$ vg/kg mc vs kontrola</p>	<p>Badanie STEER wyłączone z raportu (nieadekwatna populacja)</p>
<p><i>Efficacy and Safety of Intrathecal DAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (STEER)</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03089636</p>				

<p>NCT05335876</p>	<p>Prospektywne badanie długoterminowe, open label, fazy III Trwające (na etapie rekrutacji)</p>	<p>Populacja pacjentów z SMA, która otrzymała terapię ON-A w ramach badań klinicznych (N=260)</p>	<p>Jednorazowe podanie ON-A: dożylnie lub dooponowe</p>	<p>Badanie wyłączone z raportu (brak wyników)</p>
<p><i>Long-term Follow-up of Patients With Spinal Muscular Atrophy Treated With OAV101 in Clinical Trials</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05335876</p>				
<p>NCT05386680 (STRENGTH)</p>	<p>nRCT, jednoramienne open-label, fazy III Zakończony etap rekrutacji</p>	<p>Pacjenci w wieku 2 do <18 lat z SMA, którzy zrezygnowali z leczenia NUS lub RYS z SMA (N=27)</p>	<p>Jednorazowe podanie dooponowe ON-A w dawce 1,2 x 10¹⁴ vg/kg mc</p>	<p>Badanie STRENGTH wyłączone z raportu (niesdekwalna populacja)</p>
<p><i>Phase IIIb, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally to Participants With SMA Who Discontinued Treatment With Nusinersen or Risdiplam (STRENGTH)</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05386680</p>				
<p>NCT04851873 (SMART) EudraCT Number: 2020-003995-37</p>	<p>nRCT, jednoramienne open-label, fazy III Zakończony (dostępne wyniki)</p>	<p>Pacjenci o masie ciała ≥8,5 kg do ≤21 kg z SMA (N=24)</p>	<p>Jednorazowe podanie dożylnie ON-A w dawce 1,1 x 10¹⁴ vg/kg mc</p>	<p>Badanie SMART wyłączone z raportu (brak wyników dla populacji docelowej)</p>
<p><i>Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (SMART)</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04851873</p>				
<p>NCT06019637 (ARISER)</p>	<p>Długoterminowe, obserwacyjne badanie dot. bezpieczeństwa Trwające (na etapie rekrutacji)</p>	<p>Pacjenci z SMA leczeni ON-A (N=30)</p>	<p>ON-A</p>	<p>Badanie wyłączone z raportu (brak wyników)</p>
<p><i>A Long-term Safety Study in Brazilian Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Treated With Zolgensma (ARISER)</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06019637</p>				
<p>NCT04174157 (RESTORE)</p>	<p>Obserwacyjny rejestr, prospektywne Trwające (na etapie rekrutacji)</p>	<p>Pacjenci z diagnozą SMA leczeni ON-A (N=300)</p>	<p>ON-A</p>	<p>Rejestr RESTORE (wyłączone z analizy głównej raportu) Włączone do oceny efektywności praktycznej**</p>
<p><i>Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA)</i> https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04174157</p>				

*W badaniu analizowano dwie kohorty, w których jednorazowo podano dożylnie ON-A w: niskiej dawce: 6,7 x 10¹⁴ vg/kg mc. (dawka niezarejestrowana; nie stanowiąca przedmiotu niniejszej analizy) oraz wysokiej dawce: 2,0 x 10¹⁴ vg/kg mc. (ekwiwalent dawki: 1,13 x 10¹⁴ vg/kg mc) – dawkowanie zgodne z ChPT; * Program kontrolowanego dostępu (ang. managed access program, MAP); **W zakresie dodatkowej oceny efektywności praktycznej uwzględniono jedynie wynik dot. populacji docelowej

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;

- okres obserwacji.
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 16.7). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej [REDACTED].

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [3], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [7]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMIT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [8].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 16.7).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [3, 6, 9, 10].

1.7.2. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane „z poziomu pacjenta”, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodycie badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantel-Haenszla* [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.4. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [3]. Wniogodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [3] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki *Q* *Cochrane* oraz *I²* [3]. Statystyka *Q* pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu *Q*, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu *Q* nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

1.9. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [14, 15].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną zdecydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych z wykorzystaniem platformy Ovid:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- MEDLINE,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 18.12.2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [2] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa ON-A.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (pierwotnego przeprowadzonego [REDACTED] oraz jego aktualizacji przeprowadzonej w grudniu 2023 r.) odnaleziono łącznie 11 przeglądów systematycznych:

- *Stevens 2020: Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother. 2020 Oct;54(10):1001-1009.*
- *Bischof 2021: Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. Current Medical Research and Opinion. 2021. 37(10)(1719-1730.*
- *Blair 2022: Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. CNS Drugs. 2022. 36(9)(995-1005.*
- *Endos 2022: 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. European Journal of Paediatric Neurology. 2022. 39(1-10.*
- *Panagiotou 2022: Panagiotou, P., Kanaka-Gantenbein, C. and Kaditis, A. G. Changes in Ventilatory Support Requirements of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Post Gene-Based Therapies. Children. 2022. 9(8) (no pagination).*
- *Ribera 2022: How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. J Comp Eff Res. 2022 Apr;11(5):347-370.*
- *Yang 2022: Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy. Advances in Therapy. 2022. 39(5)(1915-1958.*
- *Yang 2023: Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. Journal of Paediatrics and Child Health. 2023. 59(3)(431-438.*

- *Al-Taie 2023: 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. Paediatric Respiratory Reviews. 2023 Dec;48:65-71.*
- *Ogbonmide 2023: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). Cureus. 2023. 15(3):e36197.*
- *Pascual-Morena 2023: Onasemnogene Abeparvovec in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Human Gene Therapy. 2023. 34(3-4):129-138.*

Należy zauważyć, iż w ramach przeglądów systematycznych *Bischof 2021* [169] oraz *Ribera 2022* [177] przedstawiono wyniki porównania pośredniego w ramach analizowanego problemu decyzyjnego:

- *Bischof 2021*: skorygowane porównanie pośrednie MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) dla ON-A vs NUS, a także proste porównanie pośrednie metodą Bayesa (*Bayesian naïve indirect treatment comparison*);
- *Ribera 2022*: porównanie pośrednie metodą symulacji (ang. *Simulated treatment comparison*, STC) oraz porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji MAIC dla rydyplamu względem m.in. ON-A.

Wyniki porównań pośrednich *Bischof 2021* oraz *Ribera 2022*, a także dwóch pozostałych zidentyfikowanych (Dobbous 2019 oraz Bartoli 2020) przedstawiono w rozdziale 3.

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. Uwzględnione przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską lub niską (*Pascual-Morena 2023*) jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 16.9.3).

Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Stevens 2020* [167]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności onasemnogenu abeparwovek (Zolgensma®) w terapii SMA.
Przeszukiwane bazy	PubMed, MEDLINE, Ovid (1946 – grudzień 2019), clinicaltrials.gov
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania eksperymentalne (nRCT) w języku angielskim
Liczba badań/liczba pacjentów	1 nRCT o akronimie START (opisane w 4 publikacjach: Mendell 2017, Al-Zaidy 2019a, Lowe 2019, Al-Zaidy 2019b)/33 pacjentów.
Populacja	Pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) oraz z homocygotyczną delecją eksonu 7 w genie SMN1, u których występują mutacje w obu kopiach genu SMN1.
Oceniana interwencja	Terapia genowa u pacjentów z SMA ze specyficznymi mutacjami genetycznymi w SMN1 w porównaniu do zdrowych pacjentów
Komparator/y	Nuzinersen
Punkty końcowe	I-rzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo (AE ≥3. stopnia związane z leczeniem); II-rzędowy punkt końcowy: czas do zgonu lub konieczności stałej wentylacji
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Podtyp badania	Podtyp 1B (przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych)

Obszar	Charakterystyka
Wyniki i wnioski	
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ON-A	<p>Wyniki skuteczność i bezpieczeństwo terapii ON-A stosowanej w populacji chorych z SMA pochodziły z jednego badania klinicznego I fazy (START). Do analizy włączono 4 publikacje dotyczące badania START, w których raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost poprawy funkcji motorycznych mierzonych w skali CHOP-INTEND w pierwszym miesiącu leczenia u 92% pacjentów leczonych ON-A, wzrost poprawy funkcji motorycznych w grupie, która otrzymała ON-A poniżej 3 miesiąca życia (średnia: 10,7; SD = 2,32), wzrost poprawy funkcji motorycznych w grupie, która otrzymała ON-A powyżej 3 mies. życia (średnia: 7,3, SD = 3,36), w badaniu START wśród leczonych ON-A nie opisano przypadków zgonów, zwracając przy tym uwagę, że wśród pacjentów z SMA z badania NN101³ odsetek zgonów wyniósł 30%, leczenie ON-A przyniosło korzystne efekty w odniesieniu do przeżycia całkowitego, funkcji motorycznych, kamieni milowych, trwałości skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii ocenianego 2 lata po zakończeniu terapii.
Wyniki ON-A vs NUS	<p>W przeglądzie wskazano, że nie ma badań h2h (ang. head-to-head) bezpośrednio porównujących ON-A vs NUS. Dla NUS zidentyfikowano 1 badanie ENDEAR. Dla oceny całkowitego przeżycia wyniki ON-A vs NUS: 100% vs 84% pacjentów żyło podczas ostatniej wizyty. Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością z uwagi na obecne heterogeniczności pomiędzy ww. badaniami.</p>
Wnioski	<p>Onasemnogen obeparwówek jako terapia genowa podawana jednorazowo to skuteczna opcja terapeutyczna u pacjentów pediatrycznych z SMA. Obawy związane z zastosowaniem ON-A obejmują takie kwestie jak: koszty leku oraz jego potencjalną toksyczność dla wątroby. ON-A obiecująco wpływa na jakość życia pacjentów z SMA, jednak długoterminowe korzyści i ryzyko ON-A nie zostały jeszcze określone.</p>

Tabela 5. Charakterystyka przeglądu systematycznego Endos 2022 [171]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena średnio- i długoterminowych (co najmniej 12 miesięcznych) danych klinicznych pochodzących z badań obserwacyjnych typu RWD, uwzględniających dane dla pacjentów ze wszystkimi typami rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), leczonych dowolnym lekiem zatwierdzonym w przedmiotowym wskazaniu lub ich kombinacją.
Przeszukiwane bazy	<p>Bazy danych: Medline via Ovid, Embase, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination Database and the International Network of Agencies for Health Technology Assessment Database – data wyszukiwania: czerwiec 2021</p> <p>Rejestry: ClinicalTrials.gov i EU Clinical Trials – data wyszukiwania: sierpień 2021</p>
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania obserwacyjne typu RWD
Liczba badań/liczba pacjentów	<p>Łącznie do przeglądu zakwalifikowano 22 badania (26 publikacji): 346 rekordów w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 3 publikacje dla leku Zolgensma® (jedno badanie) ➢ 21 publikacji dla leku Spinraza® ➢ 2 publikacje dla kombinacji Zolgensma® +Spinraza® ➢ Brak badań dla Evrysdi® (rysdyplam)
Populacja	<p>Pacjenci z wszystkimi typami rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).</p> <p>W przypadku wszystkich 3 badań badań dla leku Zolgensma® do przeglądu zakwalifikowano pacjentów z 1 typem SMA.</p>

³ Celem badania NN101 było porównanie naturalnego przebiegu SMA z brakiem obecności SMA.

Obszar	Charakterystyka
Oceniwana interwencja	Terapia genowa u pacjentów z SMA z zastosowaniem leku Zolgensma® (ON-A)
Komparatory	Nusinersen (Spinraza®), Evrysdi® (rysdyplam), Zolgensma® +Spinraza®
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wsparcie oddechowe ➤ Wsparcia żywieniowe ➤ Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego ➤ Poprawa funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND ➤ Zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Biogen (nusinersen) Avexis (ON-A)
Podtyp badania	IB
Wyniki i wnioski	
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	<p>W ramach 3 publikacji dla leku Zolgensma® analizowano to samo badanie NCT02122932. Populację stanowiło 12 pacjentów z SMA typu 1 z okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące. W jednej z publikacji wyniki terapii lekiem Zolgensma® porównano z kohortą nieleczonych pacjentów z SMA typu 1 i grupą osób zdrowych.</p> <p>Wyniki efektywności klinicznej dla leku Zolgensma®:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brak utraty pacjentów podczas 24 miesięcznego okresu obserwacji ➤ Po 24 mies. od podania ON-A zmiana średniej wartości CHOP-INTEND względem wartości początkowej wynosiła +28,3pkt i była istotna klinicznie. ➤ Samodzielny sied ≥ 30 sekund odnotowano u 9 pacjentów ➤ U 2 pacjentów zaobserwowano samodzielne stanie oraz zdolność chodu u jednego pacjenta. ➤ W jednej z publikacji do badania odnotowano wystąpienie 273 zdarzeń niepożądanych, z których 53 (19%) zdefiniowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane ➤ Zdarzenia niepożądane związane z terapią występowały rzadko, natomiast najczęściej związane były z samym podaniem preparatu (punkcja lędźwiowa).
Wnioski	<p>Zastosowanie leku Zolgensma®, jak również Spinraza® skutkuje poprawą funkcji motorycznych takich jak zdolność samodzielnego siedzenia przez ≥ 30 sekund lub samodzielnego stania wśród dzieci z 1 typem SMA.</p> <p>Wyniki badań typu RWD są zgodne z kluczowymi wynikami dotyczącymi badań dla ON-A oraz nusinersenu, które potwierdzają klinicznie znaczącą poprawę w zakresie umiejętności motorycznych, oraz brak poprawy w zakresie konieczności stosowania metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych odnośnie wspomaganie wentylacji i konieczności wsparcia żywieniowego u pacjentów z SMA typu 1.</p>

Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Blair* 2022 [170]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena efektywności klinicznej ON-A wśród pacjentów z SMA.
Przeszukiwane bazy	Bazy danych: EMBASE, MEDLINE i PubMed, rejestry badań klinicznych/bazy danych – data wyszukiwania: do 11 lipca 2022
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania przedkliniczne, badania interwencyjne I oraz III fazy, jak również badania obserwacyjne.

Obszar	Charakterystyka																																												
Liczba badań/liczba pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badanie interwencyjne 1 fazy (START) –SMA typu 1 ➤ Badanie STRIVE- US i STRIVE-UE– SMA typu 1 ➤ Badanie SPR1NT–pacjenci przedobjawowi ➤ Badania obserwacyjne: 27 referencji 																																												
Populacja	Pacjenci z SMA, jak również pacjenci przedobjawowi.																																												
Oceniana interwencja	Terapia genowa u pacjentów z SMA z zastosowaniem leku Zolgensma® (ON-A)																																												
Komparatory	Brak leczenia (ang. <i>untreated historical cohort</i>)																																												
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Samodzielne siedzenie ➤ Przeżycie w wieku 14 miesięcy ➤ Niezależność od wspomagania oddechowego w wieku 18 miesięcy ➤ Zdolność do bezpiecznego przełykania rzadkich płynów ➤ Wylączenie karmienia doustne ➤ Utrzymanie masy ciała zgodnie z wiekiem ➤ Tolerancja leczenia 																																												
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska																																												
Źródło finansowania	Brak finansowania zewnętrznego																																												
Podtyp badania	IB																																												
Wyniki i wnioski																																													
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie / punkt</th> <th colspan="2">STRIVE-UE</th> <th colspan="2">STRIVE-US</th> </tr> <tr> <th>ON-A (n = 23)</th> <th>Historical cohort (n = 23)</th> <th>ON-A (n = 23)</th> <th>Historical cohort (n = 23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przeżycie niezależne od choroby**</td> <td>52%</td> <td>11%</td> <td>43%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie w wieku 14 miesięcy**</td> <td>48%</td> <td>26%</td> <td>47%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie z oddechowym wsparciem**</td> <td>52%</td> <td>11%</td> <td>78%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Ważność oddechu w wieku 18 miesięcy</td> <td>87%</td> <td>0%</td> <td>80%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Waga w kilogramach w wieku 18 miesięcy</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>24</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Podjęcie posiłków w wieku 18 miesięcy</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Manewry żużlowe w wieku 18 miesięcy</td> <td>34</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie / punkt	STRIVE-UE		STRIVE-US		ON-A (n = 23)	Historical cohort (n = 23)	ON-A (n = 23)	Historical cohort (n = 23)	Przeżycie niezależne od choroby**	52%	11%	43%	0%	Przeżycie w wieku 14 miesięcy**	48%	26%	47%	0%	Przeżycie z oddechowym wsparciem**	52%	11%	78%	0%	Ważność oddechu w wieku 18 miesięcy	87%	0%	80%	0%	Waga w kilogramach w wieku 18 miesięcy	11	9	24	9	Podjęcie posiłków w wieku 18 miesięcy	6	0	17	0	Manewry żużlowe w wieku 18 miesięcy	34	0	13	0
	Kategorie / punkt		STRIVE-UE		STRIVE-US																																								
ON-A (n = 23)		Historical cohort (n = 23)	ON-A (n = 23)	Historical cohort (n = 23)																																									
Przeżycie niezależne od choroby**	52%	11%	43%	0%																																									
Przeżycie w wieku 14 miesięcy**	48%	26%	47%	0%																																									
Przeżycie z oddechowym wsparciem**	52%	11%	78%	0%																																									
Ważność oddechu w wieku 18 miesięcy	87%	0%	80%	0%																																									
Waga w kilogramach w wieku 18 miesięcy	11	9	24	9																																									
Podjęcie posiłków w wieku 18 miesięcy	6	0	17	0																																									
Manewry żużlowe w wieku 18 miesięcy	34	0	13	0																																									
Wnioski	<p>Zastosowanie leku Zolgensma® stanowi istotną opcję terapeutyczną dla pacjentów chorych na SMA, w tym również wśród pacjentów, u których nie wystąpiły jeszcze objawy choroby.</p> <p>Wśród osób z SMA zastosowanie ON-A wpływa na poprawę przeżycia bez objawów choroby (przeżycie bez wspomagania oddychania), poprawę funkcji motorycznych pacjentów oraz osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju motorycznym, podobnie jak w przypadku dzieci zdrowych. ON-A stanowi na ogół dobrze tolerowaną opcję terapii.</p>																																												

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego Pomogiotów 2022 [173]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena efektywności klinicznej ON-A wśród pacjentów z SMA w oparciu o badania odzwierciedlające wpływ terapii genowej w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dostarczenie informacji na temat konieczności wsparcia oddechowego przed rozpoczęciem terapii genowej i co najmniej po 4 miesiącach leczenia.
Przeszukiwane bazy	Bazy danych: PubMed – data wyszukiwania: 10 kwietnia 2022.

Obszar	Charakterystyka																														
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania typu RWD, opisy przypadków – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.																														
Liczba badań/liczba pacjentów	Łącznie do przeglądu zakwalifikowano: > 4 publikacje dla leku Zolgensma®/41 pacjentów* > 10 publikacji dla leku Spinraza®/172 pacjentów* > Brak badań dla Evrysdi® (nysdyplam)																														
Populacja	Pacjenci z SMA poniżej 18 roku życia.																														
Oceniwana interwencja	Terapia genowa u pacjentów z SMA z zastosowaniem leku Zolgensma® (ON-A)																														
Komparatory	Nusinersen (Spinraza®), Evrysdi® (nysdyplam)																														
Punkty końcowe	> Zmiany w konieczności wsparcia oddechowego (% pacjentów, u których możliwe było ograniczenie wsparcia oddechowego podczas 24h, po otrzymaniu terapii)																														
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska																														
Źródło finansowania	Brak finansowania zewnętrznego																														
Podtyp badania	IB																														
Wyniki i wnioski																															
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	<p>Wsparcie oddechowe – terapia ON-A: U 2 na 41 dzieci (4,9%) u których zastosowano terapię genową nie wymagała dalszego wspomaganie wentylacji, natomiast u 12/41 pacjentów (29,2%) odnotowano zmniejszone zapotrzebowanie na wspomaganie wentylacji.</p> <p><small>Table 5. Changes in ventilator support requirements following gene therapy</small></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Author/Year</th> <th>Reduction in MV/SMV Support</th> <th>Discontinuation of MV</th> <th>Unchanged or No/MV Support</th> <th>Change in Ventilator Support Changes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ortiz et al. (2021) [11]</td> <td>3/7</td> <td>0</td> <td>5/7</td> <td>Respiratory discontinuation</td> </tr> <tr> <td>Matsuyama et al. (2022) [10]</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/1</td> <td>0/0</td> </tr> <tr> <td>Wald et al. (2022) [12]</td> <td>0/24</td> <td>1/24</td> <td>0/19</td> <td>Discontinuation</td> </tr> <tr> <td>Wald et al. (2022) [12]</td> <td>1/4</td> <td>1/4</td> <td>2/4</td> <td>0/4</td> </tr> <tr> <td>Total Gene Therapy</td> <td>3/41 (7.3%)</td> <td>1/41 (2.4%)</td> <td>3/41</td> <td>0/41</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Abbreviations: MV, mechanical ventilation; SMV, spontaneous ventilation; 0/0, no change in ventilator support; 1/1, ventilator support discontinued; 0/19, ventilator support discontinued; 2/4, ventilator support discontinued.</small></p>	Author/Year	Reduction in MV/SMV Support	Discontinuation of MV	Unchanged or No/MV Support	Change in Ventilator Support Changes	Ortiz et al. (2021) [11]	3/7	0	5/7	Respiratory discontinuation	Matsuyama et al. (2022) [10]	0	0	1/1	0/0	Wald et al. (2022) [12]	0/24	1/24	0/19	Discontinuation	Wald et al. (2022) [12]	1/4	1/4	2/4	0/4	Total Gene Therapy	3/41 (7.3%)	1/41 (2.4%)	3/41	0/41
	Author/Year	Reduction in MV/SMV Support	Discontinuation of MV	Unchanged or No/MV Support	Change in Ventilator Support Changes																										
Ortiz et al. (2021) [11]	3/7	0	5/7	Respiratory discontinuation																											
Matsuyama et al. (2022) [10]	0	0	1/1	0/0																											
Wald et al. (2022) [12]	0/24	1/24	0/19	Discontinuation																											
Wald et al. (2022) [12]	1/4	1/4	2/4	0/4																											
Total Gene Therapy	3/41 (7.3%)	1/41 (2.4%)	3/41	0/41																											
<p>Wsparcie oddechowe – Nusinersen: u 13/172 pacjentów (7,5%) odnotowano zmniejszone zapotrzebowanie na wspomaganie wentylacji, 1/172 pacjentów nie wymagał wentylacji po leczeniu, natomiast w przypadku 70,9% pacjentów konieczne było utrzymanie po leczeniu wsparcia wentylacji.</p>																															

Obszar	Charakterystyka																																																												
	<p>Table 3. Changes in ventilatory support requirements following treatment with Nusinersen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Author/Year</th> <th>Reduction in NIV/IMV Support</th> <th>Discontinued NIV</th> <th>Unkempted NIV/IMV Support</th> <th>Criteria for Ventilator Support Changes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ali et al./2018 [6]</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5/6</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Ogata et al./2019 [7]</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/1</td> <td>Parameters on the ventilator</td> </tr> <tr> <td>Rave et al./2019 [8]</td> <td>2/20</td> <td>0</td> <td>11/25</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Kiev et al./2020 [9]</td> <td>2/4</td> <td>0</td> <td>2/4</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Kozak et al./2020 [10]</td> <td>0</td> <td>1/1</td> <td>0</td> <td>Polysomnography</td> </tr> <tr> <td>Sanone et al./2020 [11]</td> <td>3/60</td> <td>0</td> <td>10/60</td> <td>Criteria and pre-occurring evaluation</td> </tr> <tr> <td>Tibbo et al./2020 [12]</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10/1</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>De Hildebrandt et al./2021 [13]</td> <td>9/23</td> <td>0</td> <td>14/23</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Lavien et al./2021 [14]</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>17/17</td> <td>Polysomnography Chest wall observation</td> </tr> <tr> <td>Frank et al./2021 [15]</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/1</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Total Number</td> <td>14/112 (12.5%)</td> <td>1/1 (100%)</td> <td>14/112 (12.5%)</td> <td>n/a</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: NIV, noninvasive mechanical ventilation (via nasal cannula); IMV, intermittent mechanical ventilation; IM, oral mechanical ventilation.</p>	Author/Year	Reduction in NIV/IMV Support	Discontinued NIV	Unkempted NIV/IMV Support	Criteria for Ventilator Support Changes	Ali et al./2018 [6]	0	0	5/6	n/a	Ogata et al./2019 [7]	0	0	1/1	Parameters on the ventilator	Rave et al./2019 [8]	2/20	0	11/25	n/a	Kiev et al./2020 [9]	2/4	0	2/4	n/a	Kozak et al./2020 [10]	0	1/1	0	Polysomnography	Sanone et al./2020 [11]	3/60	0	10/60	Criteria and pre-occurring evaluation	Tibbo et al./2020 [12]	0	0	10/1	n/a	De Hildebrandt et al./2021 [13]	9/23	0	14/23	n/a	Lavien et al./2021 [14]	0	0	17/17	Polysomnography Chest wall observation	Frank et al./2021 [15]	0	0	1/1	n/a	Total Number	14/112 (12.5%)	1/1 (100%)	14/112 (12.5%)	n/a
Author/Year	Reduction in NIV/IMV Support	Discontinued NIV	Unkempted NIV/IMV Support	Criteria for Ventilator Support Changes																																																									
Ali et al./2018 [6]	0	0	5/6	n/a																																																									
Ogata et al./2019 [7]	0	0	1/1	Parameters on the ventilator																																																									
Rave et al./2019 [8]	2/20	0	11/25	n/a																																																									
Kiev et al./2020 [9]	2/4	0	2/4	n/a																																																									
Kozak et al./2020 [10]	0	1/1	0	Polysomnography																																																									
Sanone et al./2020 [11]	3/60	0	10/60	Criteria and pre-occurring evaluation																																																									
Tibbo et al./2020 [12]	0	0	10/1	n/a																																																									
De Hildebrandt et al./2021 [13]	9/23	0	14/23	n/a																																																									
Lavien et al./2021 [14]	0	0	17/17	Polysomnography Chest wall observation																																																									
Frank et al./2021 [15]	0	0	1/1	n/a																																																									
Total Number	14/112 (12.5%)	1/1 (100%)	14/112 (12.5%)	n/a																																																									
Wnioski	<p>Podsumowując, wśród pacjentów które otrzymały terapię genową, po 4 miesiącach obserwacji obserwowano zmniejszenie konieczności wsparcia wentylacji u niemal 30% badanych, natomiast u niespełna 5% pacjentów możliwe było zaprzestanie wspomagania oddechowego. W grupie leczonej nusinersenem dzieci wymagały porównywalnego poziomu wsparcia oddechowego po terapii, względem okresu przed leczeniem.</p>																																																												

*Liczba pacjentów, u których oceniono wsparcie oddechowe (0), pierwszorzędowy punkt końcowy.

Tabela 8. Charakterystyka przeglądu systematycznego Yang 2022 [175]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Przejęty systematycznych danych klinicznych oraz ekonomicznych w terapii SMA*
Przeszukiwane bazy*	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (do dn. 12-13 listopada 2020 r.), doniesienia konferencyjne: American Academy of Neurology (AAN) 2018, 2019, 2020; American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) 2017, 2019, 2020; Child Neurology Society (CNS) 2017, 2019, 2020; International Congress on Neuromuscular Disease (ICNMD) 2018; World Muscle Society (WMS) 2018, 2019, 2020 oraz rejestry badań nieopublikowanych: The US National Institutes of Health Clinical Trial Registry; EU Clinical Trials Registry
Metodyka badań włączonych do przeglądu*	Prospektywne badania eksperymentalne (RCT, nRCT; jednoramienne) z 12-miesięcznym follow-up
Liczba badań/liczba pacjentów*	32 badania, w tym: 6 badań dla ON-A (STRONG, STRIVE-US, STRIVE-EU, START, SPRINT, LT-001; N=167 pacjentów); 3 badania dla RYS (FIREFISH Part 1, JEWELFISH, SUNFISH Part 1; N=82 pacjentów) oraz 9 badań dla NUS (CHERISH, CS1, CS2/CS12, CS3A, CS10, EMBRACE, ENDEAR, NURTURE, SHINE; N=393 pacjentów). W ramach niniejszego opracowania uwzględniono badania: STRIVE-US, STRIVE-EU, START, SPRINT, LT-001 (ON-A), FIREFISH, JEWELFISH (RYS) oraz ENDEAR, NURTURE, SHINE (NUS). Pozostałe włączone próby kliniczne zostały wyłączone z raportu na etapie selekcji abstraktów lub pełnych tekstów z powodu nieadekwatnej populacji lub interwencji (dawka lub podanie leku niezapadne z ChPL).
Populacja	Pacjenci objawowi oraz przedobjawowi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA typu 1, 2, 3)
Interwencje	Jednolite interwencje stosowane w leczeniu SMA, w tym: ON-A, NUS, RYS (RO7034067/ RG7916)
Komparator/y	Brak ograniczeń

Obszar	Charakterystyka
Punkty końcowe*	Skuteczność Śmiertelność, przeżycie wolne od zdarzenia, osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego, ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND, czas od rozpoczęcia leczenia do stałej wentylacji; Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Novartis Gene Therapies, Inc. Novartis Gene Therapies, Inc., the journal's Rapid Service
Podtyp badania	Podtyp 1B (przeгляд systematyczny bez statystycznej agregacji danych)
Wyniki i wnioski	
Wyniki i wnioski	<p>Włączone do przeglądu systematycznego badania charakteryzowały się znaczną niejednorodnością w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki pacjentów, w szczególności wieku w momencie rozpoznania i rozpoczęcia badania. Obserwowane wyniki były zasadniczo spójne pomiędzy badaniami, przy czym do oceny stosowano różne skale i narzędzia. W przypadku badań z udziałem pacjentów przedobjawowych lub z SMA typu 1 oceniano u pacjentów funkcje motoryczne, zastosowanie stałej wentylacji, oraz przeżycie. W niektórych badaniach analizowano również siłę mięśni oraz status oddechowy, a w większości zdarzenia niepożądane. Zróżnicowane skale i narzędzia stosowane do oceny wyników we włączonych badaniach wykluczają ilościową syntezę istniejących dowodów.</p> <p>Z uwagi na brak badań HZH porównujących interwencje stosowane w SMA, autorzy przeglądu Yang 2022 w zakresie dodatkowych danych (badań) wymieniają skorygowaną analizę MAIC (Bischof 2021), w której wykazano, że leczenie ON-A zapewniło znacznie dłuższe przeżycie wolne od zdarzeń w porównaniu do nusinersenu u pacjentów z SMA typu 1. Pacjenci leczeni ON-A mieli numerycznie dłuższe całkowite przeżycie w porównaniu z nusinersenem, jednak wynik ten nie uzyskał istotności statystycznej.</p>

*W ramach niniejszego raportu HTA przedstawione zostaną jedynie wyniki części przeglądu dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ON-A względem NUS oraz RYS w leczeniu pacjentów pediatrycznych z SMA. Powyższe ograniczenie jest podyktowane predefiniowanymi kryteriami włączenia opisanymi w rozdziale 1.3

Tabela 9. Charakterystyka przeglądu systematycznego Ogbonnide 2023 [172]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności onasemnogenu abeparwówek (Zolgensma®) w terapii SMA oraz ocena bieżących wyzwań dla terapii genowej (kosztów, priorytetów, dystrybucji)*
Przeszukiwane bazy*	DynaMed, Access Medicine, PubMed, Embase, ClinicalTrial.gov. Data wyszukiwania: do stycznia 2021
Metodyka badań włączonych do przeglądu*	Badania eksperymentalne (RCT, nRCT) oraz artykuły przeglądowe; opublikowane w wiarygodnym źródle w ciągu ostatnich 5 lat w języku angielskim
Liczba badań/liczba pacjentów*	Spśród 10 włączonych badań, wybrano 3 publikacji, które prezentują ocenę wpływ leku Zolgensma® na dzieci w wieku poniżej dwóch lat (SMA typu 1). Autorzy przeglądu nie wskazują listy włączonych badań, ale analizują w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa ON-A takie badania jak: START (AF-Zolady 2019; Mandari 2017; Lower 2019), SPR1NT (Strauss 2019) oraz STRIVE (Day 2021)
Populacja	Pacjenci pediatryczni poniżej 2 roku życia z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) typu 1
Interwencje	Terapia genowa onasemnogenem abeparwówek
Komparator/y	Brak informacji
Punkty końcowe	Brak informacji

Obszar	Charakterystyka
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Deklaracja autorów o brak zewnętrznego źródła finansowania
Podtyp badania	Podtyp 1B (przeгляд systematyczny bez statystycznej agregacji danych)
Wyniki i wnioski	
Wyniki i wnioski	<p>Autorzy przeglądu <i>Ogbonmide 2023</i> jakościowo prezentują wyniki poszczególnych badań. Prezentowane dane oraz włączone pozycje literaturowe są zgodne z niniejszym opracowaniem.</p> <p>Wg autorów przeglądu lek Zolgensma®, choć bardzo krytykowany za swoją cenę, jest skuteczną jednorazową terapią genową w leczeniu SMA. ON-A jest bardziej opłacalny niż porównywalne terapie RYS (Evryso®) oraz NUS (Spinraza®) i wymaga krótszego czasu leczenia. Istnieją dowody, że wczesne wdrożenie leczenia ON-A u dzieci poniżej 2 roku życia, wpływa na poprawę wyników leczenia. Dzięki skuteczności ocenianej opcji leczenia, lekarze prowadzący leczenie pacjentów z SMA mogą być bardziej pewni wczesnej diagnozy SMA, co poprawi szanse na przeżycie i jakość życia ich pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z tą terapią genową obejmują miejscowe reakcje na wstrzyknięcie, nudności, podwyższenie aktywności ALT i reakcje nadwrażliwości.</p> <p>Zakres pacjentów, którzy mają dostęp do leku Zolgensma® jest obecnie ograniczony wiekiem oraz wagą pacjentów. Przyszłe badania kliniczne testujące dokonalą drogę podania Zolgensma® będzie potencjalnie dostępny dla starszych i cięższych pacjentów. Biorąc pod uwagę wszystkie ww. aspekty, autorzy przeglądu wskazują, że Zolgensma® jest jedną z najlepszych dostępnych obecnie metod leczenia SMA typu 1.</p>

*W ramach niniejszego raportu HTA przedstawione zostaną jedynie wyniki części przeglądu dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ON-A względem NUS oraz RYS (jeśli dostępne) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z SMA. Powyższe ograniczenie jest podyktowane predefiniowanymi kryteriami włączenia opisanymi w rozdziale 1.3; *W abstrakcie wskazane zostały inne informacje niż w tekście przeglądu tj. przeszukane bazy to: PubMed, MEDLINE, Ovid (2019 to 2022)

Tabela 10. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Al-Toie 2023* [168]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena efektów zdrowotnych (skuteczności oraz bezpieczeństwa) zatwierdzonych terapii stosowanych w leczeniu populacji pediatrycznej z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) typu 1
Przeszukiwane bazy	Scopus, Embase, Web of Science (WS), PubMed, International Scientific Indexing, Google Scholar (2017 – 2022)
Metodyka badań włączonych do przeglądu	<p>Badania kwalifikowane do włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne (nRCT, RCT), badania retrospektywne, prospektywne badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne Włączeniu do przeglądu podlegały badania w języku angielskim. <p>Wyłączono publikacje typu: list, komentarz, opisy przypadków, badania przeglądowe oraz prowadzone na zwierzętach.</p>
Liczba badań/liczba pacjentów	<p>Łącznie do przeglądu włączono 12 badań (publikacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 publikacje dla ON-A (Zolgensma®)/47 pacjentów 8 publikacji dla NUS (Spinraza®)/281 pacjentów 1 publikację dla RYS (Evryso®)/ 41 pacjentów <p>Autorzy przeglądu włączyli dla ON-A badanie START (Al-Zaidy 2019) wraz z przedłużeniem w publikacji Mandel 2021 oraz badanie STRIVE-US (Day 2021); dla RYS: 1 badanie FIREFISH part 2 (Masson 2022) oraz dla NUS: 1 badanie RCT EMBRANCE (Acsadi 2021) oraz badanie Argon-Gawinska 2018, a także badania obserwacyjne (retrospektywne lub prospektywne): Sansone 2020, Chen 2021, de Holanda Mendonca 2021, Chacko 2022, Lawie 2022.</p>

Obszar	Charakterystyka
	Badania po stronie ON-A oraz RYS zostały również uwzględnione w niniejszym raporcie, natomiast badania po stronie NUS wyłączone z powodu typu badania (badania RWD) lub nieadekwatnej populacji (wiek pacjentów powyżej 6 m.ż.).
Populacja	Pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 1 (SMA typu 1)
Ocniwana interwencja	Terapie zatwierdzone do stosowania w terapii SMA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Onasemnogen abeparwówek (ON-A) ▪ Nusinersen (NUS) ▪ Rysdyplam (RYS)
Komparatory	Brak danych
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuteczność: status rozwoju motorycznego oraz oddechowy ▪ Bezpieczeństwo: tolerancja oraz działania niepożądane (ADRy)
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Brak finansowania zewnętrznego
Podtyp badania	IB
Wyniki i wnioski	
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	<p>Autorzy przeglądu przedstawili w sposób opisowy wyniki włączonych badań, które w zakresie ON-A oraz RYS są zbliżone z wynikami reportowanymi w niniejszym opracowaniu.</p> <p>W badaniu STRIVE-US dla ON-A wskazuje, że 39% dzieci samodzielnie siedziało ≥ 30 s ($p < 0.0001$), a w publikacji Mendel 2021 (extension do badania START) przeprowadzonej u dzieci w wieku 38,9 mies. wykazano, że 77% utrzymało kamienie milowe rozwoju motorycznego oraz 77% pacjentów nie wymagało stałej wentylacji. 2 lata po zastosowanej terapii ON-A odnotowano, że u 66% dzieci wystąpiły ciężkie ADR, w tym ostra niewydolność oddechowa (31%), zapalenie płuc (31%), odwodnienie (23%), niewydolność oddechowa (13%) i zapalenie oskrzelików (13%). Jednak żadne z ww. ADRs nie spowodowało zgonu.</p> <p>Badanie FIREFISH part 2 dla RYS wykazało, że 44% samodzielnie siedziało ≥ 30 s ($p < 0.0001$). Najczęściej zgłaszanymi ADR były infekcje górnych dróg oddechowych (34%), zapalenie płuc (39%) i niewydolność oddechowa (7%).</p>
Wnioski	Podsumowując, wszystkie 3 analizowane w przeglądzie terapie (ON-A, NUS, RYS) to zatwierdzone metody leczenia SMA typu 1, które zapewniają wsparcie oraz poprawę wyników w zakresie funkcji motorycznych, statusu oddechowego, zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz poprawy przeżywalności. Niemniej jednak, nie ma pewności w zakresie długości poprawy w długim okresie czasu oraz możliwości uogólnienia wyników.

Tabela 11. Charakterystyka przeglądu systematycznego Pascual-Moreno 2023 [174]

Czasz	Charakterystyka
Cel	Przebieg systematyczny wraz z metaanalizą dotyczący oceny funkcji motorycznych po zastosowaniu terapii onasemnogenem abeparwovek (Zolgensma®) w leczeniu SMA typu 1
Przebieg przeszukiwania bazy	Bazy medyczne: Medline (PubMed), Web of Science, Scopus, Cochrane Library; Szere literatury: Google Scholar, OpenGrey, Networked Digital Library of Theses and Dissertations Rejestry badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, EudraCT Data wyodrębnienia: do sierpnia 2022 r.
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania kwalifikowane do włączenia <ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne (RCT, RCT, jednoramienną), badania extension; pre-post, badania obserwacyjne (retrospektywne, prospektywne). Wyłączano pojedyncze opisy przypadków (case report)
Liczba badań/ liczba pacjentów	Łącznie do przeglądu włączono 11 badań, z czego 4 badania do meta-analizy: <ul style="list-style-type: none"> • STRIVE-UIS (Dey 2021) • START (Menda 2017) • STRIVE-ELI (Merroni 2021) • SPINNT (Strauss 2022) Pozostałe badania zostały również uwzględnione w niniejszym raporcie HTA.
Populacja	Porównano badania włączone do przeglądu, ale nie uwzględnione w meta-analizie to badania obserwacyjne/retrospektywne: D'Silva 2022, Lee 2022, Motenkov 2021, Mirza 2021, Wadhwa 2020. Z wieś badań obserwacyjnych/retrospektywnych do raportu HTA włączono jedynie badania Wadhwa 2020. Po zostaniu zostały wyłączone na etapie selekcji abstraktów w lub pełnych tekstach w powodu nieważnej interwencji (Mirza 2021) lub populacji (D'Silva 2022, Lee 2022, Motenkov 2021).
Ocena interwencji	Dziesięć różnorodnym badaniem mięśni typu 1 (SMA typu 1)
Komparatory	Terapia genowa onasemnogenem abeparwovek
Plan My liczników	Brak danych
Plan My liczników	I-rygnowy punkt końcowy: ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND; II-rygnowy punkt końcowy: osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju motorycznego, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)

Opis	Charakterystyka	Wyniki kliniczne			
Ocena wstępna (AMSTAR II)	Niska				
Źródło finansowania	Giant z Universidad de Castilla-La Mancha (2016 CPUCJLM-7939) oraz przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego. Fundator/sponsor nie uczestniczył w pracach.				
Podtyp badania	IA				
Wyniki skuteczności ON-A (CHOP-EXTEND)					
References	Age at Onset	CHOP-EXTEND Score	CHOP-EXTEND >40	CHOP-EXTEND >50	CHOP-EXTEND >55/60
(1) Clinical trials					
Day et al. ²³	3.7	32.0	0.95 (0.78 to 0.99)	0.94 (0.43 to 0.88)	0.23 (0.10 to 0.43)
Mandel et al. ²⁴	3.4	28.2	0.92 (0.65 to 0.99)	0.43 (0.27 to 0.59)	0.09 (0.03 to 0.24)
Mascal et al. ²⁵	4.1	27.9	0.73 (0.56 to 0.85)	1.00	1.00
Strass et al. ²⁶	0.7	46.1	1.00	1.00	1.00
(2) Observational studies					
D'Silva et al. ²⁷	11.0	NA	1.00	0.80 (0.38 to 0.95)	0.38 (0.14 to 0.69)
Lee et al. ²⁸	10.6	30.8	0.88 (0.38 to 0.95)	0.80 (0.38 to 0.95)	0.40 (0.12 to 0.77)
Milesani et al. ²⁹	11.7	39.0	1.00	1.00	0.00
Miles et al. ³⁰	T ₀ : 4.0; T ₀ +14.6	20.8	0.33 (0.10 to 0.70)	0.17 (0.03 to 0.56)	0.00
Walthrop et al. ³¹	9.7	33.4	0.58 (0.15 to 0.85)	0.25 (0.05 to 0.70)	0.00

Opisar	Charakterystyka	Punkty składowe									
		Ala włączona i leczenie	Capilde, AS i włączona i leczenie	↑ AST	Capilde ↑ AST	↑ ALT	Capilde ↑ ALT	↑ transaminazy	Capilde ↑ transaminazy	↓ kramplacje	
Wyniki meta-analizy dla ON-A:	Zdarzenia niepożądane	Ouy JW et al (2021)	0,55 (0,25; 0,73)	0,34 (0,05; 0,33)	0,27 (0,13; 0,48)	0,05 (0,01; 0,22)	0,23 (0,10; 0,43)	0,05 (0,01; 0,22)	0,05 (0,02; 0,22)	0,05 (0,01; 0,22)	0,04 (0,01; 0,22)
		Mendez LS et al (2021)	0,25 (0,09; 0,53)	-	-	-	-	-	0,25 (0,09; 0,53)	-	-
		Mercout E et al (2021)	0,73 (0,55; 0,85)	0,38 (0,09; 0,34)	0,38 (0,09; 0,36)	0,08 (0,01; 0,15)	0,21 (0,11; 0,38)	0,03 (0,01; 0,15)	0,24 (0,13; 0,41)	0,08 (0,01; 0,15)	0,03 (0,01; 0,15)
		Strauss EA et al (2021)	0,71 (0,45; 0,88)	0,00	0,21 (0,08; 0,48)	-	0,07 (0,02; 0,11)	-	-	-	-
Wyniki meta-analizy	0,57 (0,37; 0,77)	0,38 (0,05; 0,38)	0,21 (0,12; 0,31)	0,04 (-0,01; 0,08)	0,26 (0,08; 0,38)	0,04 (-0,01; 0,08)	0,38 (0,08; 0,38)	0,04 (-0,01; 0,08)	0,04 (-0,01; 0,08)	0,04 (-0,01; 0,08)	

Wyniki meta-analizy wykazały statystycznie istotną poprawę o 14 punktów w skali CHOP-INTEND po 6 miesiącach od infuzji ON-A. Dodatkowo, 87% pacjentów, którzy uzyskali klinicznie istotną zmianę CHOP-INTEND >40 pkt. o raz 12% uzyskało CHOP-INTEND >58/60 pkt. Obserwowana poprawa wydawała się być silnie związana ze stadium choroby, w którym podawano lek – większość odcieków pacjentów osiągała łagodnie milowe rozwoju motorycznego, gdy lek podawano na wcześniejszym etapie choroby tj. w fazie przedobjawowej. ON-A był związany z cięższymi wystąpieniami zaburzeń czynności wątroby i kłępników, wymagających leczenia profilaktycznego z udziałem kortykosteroidów. Obserwowane zdarzenia niepożądane udało się skutecznie opóźnić, a zatem odnotowane zdarzenia niepożądane można uznać za tolerowane przez analizowaną populację pacjentów.

ALT - alanina aminotransferaza alaninowa, AST - aminotransferaza asparaginianowa.

Tabela 13. Charakterystyka przeglądu systematycznego Young 2023 [176]

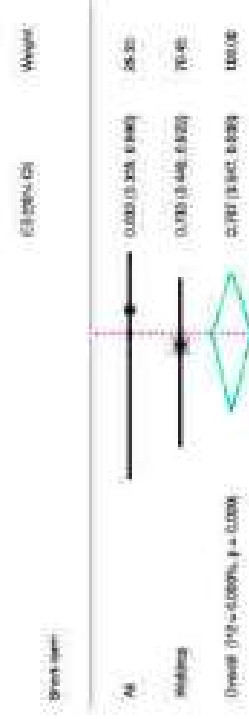
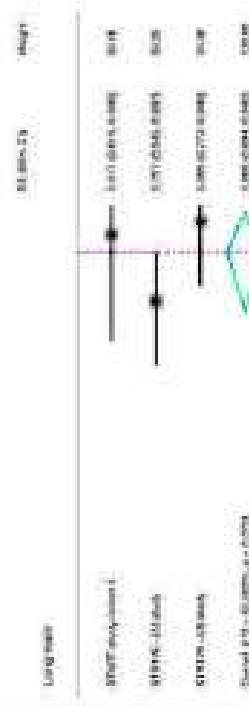
Opis	Charakterystyka
Cel	Przeegląd systematyczny wrażliwy zmianą dotyczący oceny bezpieczeństwa i skuteczności naszego leku u dorosłego wieku (Zolgensma®) w terapii SMA.
Proces literatury	PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane (do 29 marca 2022 r.), clinicaltrials.gov oraz dotychczas konferencyjne celem identyfikacji dodatkowych badań
Metody badań włączonych do przeglądu	Badania RCT, kliniczno-kontrolne, kohezyjne (retrospektywne, prospektywne), opisy serii przypadków
Liczba badań/liczba pacjentów	10 badań (START, STRIVE-US, STRIVE-EU, Waldrop 2020, Nivner-Mukhopadhyay 2021, Ali 2021, Friesz 2021, Motenaz 2021, Weiß 2022, D'Silva 2022)/250 pacjentów. W ramach analizy głównej niniejszego opracowania uwzględniono badania: STRIVE-US, STRIVE-EU, START oraz w ramach oceny efektywności praktycznej badania Waldrop 2020. Pozostałe próby kliniczne zostały wyłączone z raportu z powodu niedokładnej publikacji (wielki w momencie podania leku powyżej 6 miesięcy lub wcielenie leku do krwi NUS).
Populacja	Pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) potwierdzonym badaniem genetycznym.
Oceniana interwencja	Terapia genowa oraz noszeniem obopornym
Komparatory	Brak danych
Punkty końcowe	I-rzędowy punkt końcowy: ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND (CHOP-INTEND ≥40 pkt.; zmiana kliniczna istotna), osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego; II-rzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródła finansowania	Granty finansowe z Guangxi Science, Technology Program Project (Guilia AB17195011, Guilia A02205121), Guangxi Key Subject of Medical and Health Project
Podtyp badania	Podtyp 1A (przeegląd systematyczny z metaanalizą)

Opisar

Charakterystyka

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dot. skuteczności onkologicznego abetalowodowego u pacjentów z SMA przeprowadzonej w ramach badania Yangy 2023. Obejmuje ono stratyfikację p oparwą w skali CHOP INTEND w zakresie kamień młodych, zarówno podczas obserwacji krótko-, jak i długo-termiowej.

CHOP INTEND 240 punktów (95% CI: 69,4; 98,2, P = 62,053%)
w długim follow-up

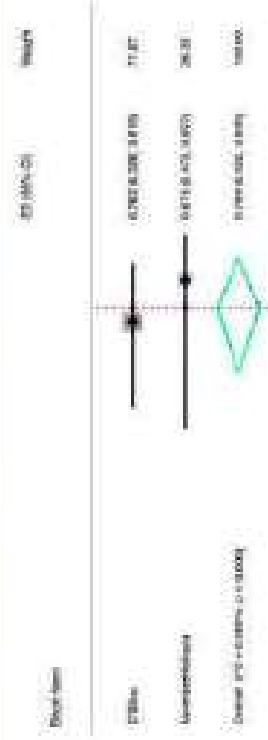


**Mediana życia
wyników dot.
skuteczności ON-A**

Osiągnięcie 21 nowego kamienia młodego rozwoju motorycznego: 85,5%
(95% CI: 75,4; 93,5, P = 0,000%) w długim follow-up



Osiągnięcie 21 nowego kamienia młodego rozwoju motorycznego: 79,9% (95% CI: 62,2; 93,5, P = 0,000%) w krótkim follow-up



Opisar	Charakterystyka																											
<p>Miejsca alfa wyników dot. bezpieczeństwa ON-A</p>	<p>Goście: 60,7% (95% CI: 50,8; 70,3; I² = 31,85%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study name</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>START study</td> <td>0,407 (0,215; 0,794)</td> <td>10,04</td> </tr> <tr> <td>STRIVE-US study</td> <td>0,595 (0,323; 0,798)</td> <td>14,39</td> </tr> <tr> <td>STRIVE-EU study</td> <td>0,607 (0,445; 0,820)</td> <td>10,80</td> </tr> <tr> <td>Wieloletni</td> <td>0,425 (0,218; 0,828)</td> <td>13,02</td> </tr> <tr> <td>Reviewing</td> <td>0,807 (0,595; 0,977)</td> <td>8,81</td> </tr> <tr> <td>Research</td> <td>0,714 (0,395; 0,982)</td> <td>6,12</td> </tr> <tr> <td>Warto</td> <td>0,819 (0,595; 0,928)</td> <td>22,15</td> </tr> <tr> <td>Overall (I² = 31,85%; n = 8,102)</td> <td>0,607 (0,352; 0,733)</td> <td>100,00</td> </tr> </tbody> </table>	Study name	OR (95% CI)	Weight	START study	0,407 (0,215; 0,794)	10,04	STRIVE-US study	0,595 (0,323; 0,798)	14,39	STRIVE-EU study	0,607 (0,445; 0,820)	10,80	Wieloletni	0,425 (0,218; 0,828)	13,02	Reviewing	0,807 (0,595; 0,977)	8,81	Research	0,714 (0,395; 0,982)	6,12	Warto	0,819 (0,595; 0,928)	22,15	Overall (I ² = 31,85%; n = 8,102)	0,607 (0,352; 0,733)	100,00
Study name	OR (95% CI)	Weight																										
START study	0,407 (0,215; 0,794)	10,04																										
STRIVE-US study	0,595 (0,323; 0,798)	14,39																										
STRIVE-EU study	0,607 (0,445; 0,820)	10,80																										
Wieloletni	0,425 (0,218; 0,828)	13,02																										
Reviewing	0,807 (0,595; 0,977)	8,81																										
Research	0,714 (0,395; 0,982)	6,12																										
Warto	0,819 (0,595; 0,928)	22,15																										
Overall (I ² = 31,85%; n = 8,102)	0,607 (0,352; 0,733)	100,00																										
<p>Witania</p>	<p>Wyniki: 28,5% (95% CI: 16,7; 41,7; I² = 32,87%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study name</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>START study</td> <td>0,207 (0,08; 0,297)</td> <td>17,38</td> </tr> <tr> <td>STRIVE-US study</td> <td>0,182 (0,08; 0,408)</td> <td>21,30</td> </tr> <tr> <td>STRIVE-EU study</td> <td>0,192 (0,11; 0,342)</td> <td>20,38</td> </tr> <tr> <td>W</td> <td>0,111 (0,03; 0,442)</td> <td>10,24</td> </tr> <tr> <td>Review</td> <td>0,207 (0,08; 0,278)</td> <td>11,20</td> </tr> <tr> <td>Research</td> <td>0,420 (0,08; 0,818)</td> <td>10,17</td> </tr> <tr> <td>Overall (I² = 32,87%; n = 8,102)</td> <td>0,285 (0,167; 0,417)</td> <td>100,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po wyżej przedstawiono miejsca alfa i wyniki dot. bezpieczeństwa oraz miejsca beta i wyniki dot. bezpieczeństwa ON-A. Najczęściej obojętne zdarzenia nieopisywane to: gorączka, wymioty, maloktyliowość i podwyższona aktywność aminotransferaz. Maloktyliowość (79,3% vs 5%) i podwyższony poziom aminotransferazy (71,7% vs 28,5%) występowały częściej u pacjentów z SMA w wieku powyżej 8 miesięcy względem pacjentów młodszych niż 8 miesięcy.</p> <p>Po mimo braku randomizowanych badań klinicznych oraz niżej jako ksi dowodów potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność onasemnogenu aseptawewel w leczeniu SMA, zidentyfikowane dane wskazują, że ON-A jest cenną opcją terapeutyczną dla pacjentów z SMA.</p>	Study name	OR (95% CI)	Weight	START study	0,207 (0,08; 0,297)	17,38	STRIVE-US study	0,182 (0,08; 0,408)	21,30	STRIVE-EU study	0,192 (0,11; 0,342)	20,38	W	0,111 (0,03; 0,442)	10,24	Review	0,207 (0,08; 0,278)	11,20	Research	0,420 (0,08; 0,818)	10,17	Overall (I ² = 32,87%; n = 8,102)	0,285 (0,167; 0,417)	100,00			
Study name	OR (95% CI)	Weight																										
START study	0,207 (0,08; 0,297)	17,38																										
STRIVE-US study	0,182 (0,08; 0,408)	21,30																										
STRIVE-EU study	0,192 (0,11; 0,342)	20,38																										
W	0,111 (0,03; 0,442)	10,24																										
Review	0,207 (0,08; 0,278)	11,20																										
Research	0,420 (0,08; 0,818)	10,17																										
Overall (I ² = 32,87%; n = 8,102)	0,285 (0,167; 0,417)	100,00																										

3. PORÓWNIANIA POŚREDNIE (MAIC, ITC, STC)

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 opublikowane badania (Ribero 2022 [183], Bischof 2021 [178, 182], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]), w których przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego tj. porównującego ON-A względem NUS (Bischof 2021, Bartoli 2020, Dabbous 2019) lub RYS (Ribero 2022) w populacji pacjentów z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA1.

Wyniki wskazanych powyżej analiz pośrednich przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1. Ribero 2022

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano przegląd systematyczny Ribero 2022 [183], w którym pośrednio porównano efektywność kliniczną ryzydylamu m.in. względem terapii genowej ON-A wśród pacjentów z SMA.

Populację w przeglądzie Ribero 2022 stanowili dorośli oraz dzieci z SMA typu 1-3. Ocenianymi interwencjami były: ryzydylam, ON-A, nusinersen, branaplam, reldesembów (CK-107) i olesoksim.

Autorzy przeglądu analizowali efektywność kliniczną ryzydylamu względem innych metod leczenia zatwierdzonych do stosowania u pacjentów z SMA.

W przeglądzie Ribero 2022 podkreślono, iż w przypadku analizy pośredniej dla RYS vs NUS analizowane populacje były zbliżone. Wykonanie analizy pośredniej dla ON-A w SMA typu 1 oraz nusinersenu w przypadku SMA typu 2/3 było utrudnione ze względu na istotne różnice w badanych populacjach chorych.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy zakwalifikowanymi do przeglądu badaniami klinicznymi w zakresie SMA oraz dostępność do danych z poziomu pacjenta (ang. *individual patient data*) w badaniach dla ryzydylamu, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym rozważano 2 metody statystyczne pozwalające na pośrednie porównanie efektywności klinicznej przedmiotowych interwencji, tj.:

- Analizę pośrednią z dopasowaniem populacji (porównanie metodą *matching-adjusted treatments comparisons*; MAIC), lub
- Porównanie pośrednie metodą symulacji (ang. *simulated treatments comparisons*; STC).

Czynnikami predykcijnymi podlegającymi dopasowaniu w analizie pośredniej były:

- Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia;
- Czas trwania objawów choroby w momencie skriningu do badania (przed rozpoczęciem terapii);
- Wyjściowa liczba punktów w skali oceniającej zaburzenia nerwowo-mięśniowe, tj. CHOP INTEND.

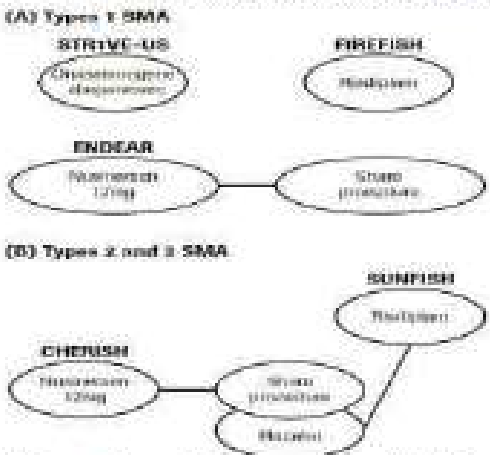
Charakterystykę przeglądu systematycznego w zakresie predefiniowanych kryteriów włączenia publikacji oraz metodologii przedstawiono dla niniejszego przeglądu ogółem, natomiast w ocenie wyników uwzględniono wyłącznie dane dla przedmiotowego wskazania, interwencji ocenianej oraz rozpatrywanych w ramach analizy skuteczności klinicznej komparatorów, tj. dzieci 56 miesięcy życia z rozpoznaniem SMA, u których zastosowano terapię genową (ON-A).

3.1.1. Charakterystyka przeglądu systematycznego

Szczegółowe dane dotyczące metodologii oraz kryterium kwalifikacji badań do przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka przeglądu Ribero 2022 [183]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena efektywności klinicznej RYS, NUS, ON-A, CK-107, bransplamu i olesoksim wśród dzieci oraz dorosłych pacjentów z SMA typu 1–3.
Przeszukiwane bazy	<p>Medyczne bazy danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Embase ➤ MEDLINE ➤ Cochrane CENTRAL <p>Doniesienia konferencyjne (2016–2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ American Academy of Neurology (AAN) ➤ European Academy of Neurology (EAN) ➤ World Muscle Society (WMS) ➤ European Paediatric Neurology Society (EPNS) ➤ Cure SMA <p>Referencje przeglądów oraz badań pierwotnych</p> <p>Szara literatura na stronach następujących agencji HTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ➤ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ➤ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ➤ La Haute Autorité de santé (HAS) ➤ Scottish Medicines Consortium (SMC) ➤ Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) ➤ Federal Joint Committee (G-BA; Gemeinsamer Bundesausschuss) ➤ Institute for Clinical and Economic Review (ICER) ➤ Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) <p>Rejestry badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ClinicalTrials.gov of the US National Institute of Health ➤ WHO meta-registry: "International Clinical Trials Registry Platform Search Portal" <p>Date wyszukiwania 01 marzec 2021.</p>
Metodyka badań włączonych do przeglądu	<p>Badania kwalifikowane do włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania RCT ➤ Badania niernormatywne ➤ Badania jednoramienne ➤ Badania obserwacyjne typu RWD (prospektywne i retrospektywne) <p>Badania niekwalifikowane do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania przekrojowe ➤ Serie przypadków/opisy przypadków <p>Włączeniu do przeglądu podlegały badania w języku angielskim.</p>
Liczba badań/liczba pacjentów	<p>Badania kliniczne włączone do porównania pośredniego (ITC):</p> <p>ON-A:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badanie jednoramienne STRIVE-US → SMA typ 1 (N=22) <p>Pozostałe badania zidentyfikowane dla ON-A: STRIVE-EU i STRIVE-AP (nie uwzględnione w porównaniu pośrednim)</p> <p>NUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badanie RCT ENDEAR (NUS vs terapia pozorowana) → SMA typ 1 (N= 122)

Obszar	Charakterystyka
	<p>➤ Badanie RCT CHERISH (NUS vs terapia pozorowana) → SMA typ 2/3 (N=126)</p> <p>Pozostałe badania zidentyfikowane dla NUS: DEVOTE, EMBRANCE, SHINE (nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim)</p> <p>RYS:</p> <p>➤ Badanie jednoramienne FIREFISH → SMA typ 1 (N=38)</p> <p>➤ Badanie RCT SUNFISH (rysdyplam vs placebo) → SMA typ 2/3 (N=231)</p>  <p>Komentarz: 4 badania nie zostały uwzględnione w analizie pośredniej ze względu na: brak opublikowanych wyników (DEVOTE, STRIVE-AP) lub ze względu na fakt, iż opublikowane dane były niewystarczające do przeprowadzenia analizy pośredniej (EMBRANCE, STRIVE-EU). Badanie SHINE również wyłączone z porównania pośredniego, gdyż przedstawiało wyniki fazy przedłużonej do badań ENDEAR i CHERISH.</p>
Populacja	<p>Dzieci oraz dorośli z SM A typu 1-3</p> <p>Nie zastosowano restrykcji pod względem rasy pacjentów zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.</p>
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rysdyplam (RYS) ➤ Onasemnogen obeparwovek (ON-A) ➤ Nusinersen (NUS) ➤ Relesemtiw (CK-107) ➤ Bransplam ➤ Olesoksim
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania porównujące ze sobą przedmiotowe interwencje lub brak leczenia (ang. standard of care, SoC) ➤ Badania oceniające interesujące interwencje bez grupy kontrolnej (badania jednoramienne)
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ CHOP-INTEND; BSID-III; HINE-2; HFMS; HFMSE; MFM32; osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego, osiągnięcie kamieni milowych wg WHO, wskaźnik przeżycia, przeżycie wolne od zdarzenia (czas do zgonu/użycie wentylacji mechanicznej), konieczność wsparcia oddechowego, parametry oddechowe, hospitalizacje ➤ Jakość życia wg HRQoL: PedsQL PedsQL (ang. Pediatric Quality of Life Inventory) ➤ Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), rezygnacja z leczenia
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	<p>Krytycznie niska</p>
Źródło finansowania	<p>F. Hoffmann-La Roche Ltd., Bazylea, Szwajcaria.</p>

Obszar	Charakterystyka
Podtyp badania	Podtyp 1A (przeгляд z statystyczną agregacją danych)

3.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych RYS vs ON-A

Charakterystykę wyjściową pacjentów uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Ribera 2022 przedstawiono z uwzględnieniem danych dla badań włączonych do analizy pośredniej, w której jedno z ramion terapeutycznych stanowi terapia genowa (dla ON-A). Inne porównywane w przeglądzie opcje leczenia, nie zawierające terapii genowej nie stanowią bowiem przedmiotu analizy skuteczności klinicznej.

W związku z powyższym charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono z uwzględnieniem danych do badania FIREFISH (ramię RYS) oraz badania STRIVE-US (ramię ON-A).

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa pacjentów dla porównania RYS vs ON-A (FIREFISH vs STRIVE-US) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; STC)

Charakterystyka wyjściowa	RYS (badanie FIREFISH)	ON-A (badanie STRIVE-US)
Liczba pacjentów	58 [†]	22
Średnia wieku w momencie zastosowania pierwszej dawki, dni [SD [zakres]]	163 (44, [68; 212])	~114 [‡] (49, [15; 180])
Płeć (kobiety, %)	57	55
Średni wzrost, wartość wyjściowa, kg (SD [zakres])	6,8 (1,2, [4,1; 10,6])	5,8 (1,1, [3,9;7,5])
Średni wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, tyg. (SD [zakres])	7,2 (3 [4;13])	~8,2 [‡] (5 [0; 17])
Mediana trwania choroby podczas skriningu, tyg. (SD [zakres])	13,0 (5,9, [1,0–23, 3])	NR
Średni wiek w momencie diagnozy, tyg. (SD [zakres])	12,7 (6 [4; 26])	~8,0 [‡] (14 [NR])
Średnia liczba punktów w skali Mean CHOP-INTEND (SD [zakres])	22,47 (6,79, [8; 37])	32,0 (9,7, [18; 52])
Pacjenci z wsparciem odżywiania (niezdolność przetykania, %)	9 [§]	0
Pacjenci z wsparciem oddechowym, %	29	0
Średnia liczba punktów wg HINE-2 score (SD [zakres])	0,93 (0,95 [0; 5])	NR
Średnia ujemna amplituda szczytowa CMAP (mV); nerw łokciowy (SD [zakres])	0,199 (0,15 [0;0,8])	NR

Czynniki podlegające dopasowaniu w analizie pośredniej zaznaczono pogrubioną czcionką

[†] Uwzględniono pacjentów z kohorty stosujące „wysoką dawkę leku” – część 1 badania (n=17) oraz wszystkich pacjentów z 2 części badania FIREFISH (n=41)

[‡] Wiek w momencie zastosowania pierwszej dawki: 3,7 miesiąca [1,6, [0,5–5,9]]; wiek w którym pojawiły się pierwsze objawy choroby: 1,9 miesiąca [1,2, [0; 4,0]]; średnia + SD, zakres; wiek w momencie diagnozy: 56,1 dnia [98,6, [NR]]

[§] Wyjściowe dane dotyczące karmienia przez zgłębniki żołądkowo-jelitowy nie były dostępne dla większości pacjentów w 1 części badania, ponieważ kwestionariusz oceny wprowadzono dopiero po 6 miesiącach od rozpoczęcia badania

CHOP-INTEND – Skala oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych CHOP-INTEND (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

CMAP – potencjał czynnościowy mięśni (ang. compound muscle action potential)

HINE-2 – skala oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammermith Infant Neurological Examination)

NR – nie odnotowano (ang. not reported)

SD – błąd standardowy (ang. standard deviation)

3.1.3. Wyniki porównania pośredniego RYS vs ON-A

W porównaniu pośrednim dla RYS vs ON-A uwzględniono następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od zdarzenia (główny punkt końcowy)
- Ocena neurorozwojowa (BSID III)
- Zaburzenia nerwowo-mięśniowe wg CHOP INTEND
- Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki analizy pośredniej dla RYS vs ON-A przedstawiono z uwzględnieniem danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) oraz z dopasowaniem danych stosując technikę statystyczną (STC; ang. *simulated treatment comparison*).

Analiza pośrednia z wykorzystaniem metodologii MAIC dla porównania RYS vs ON-A, ze względu na zakres dostępnych danych nie była możliwa do przeprowadzenia, ze względu na zbyt małą liczebność próby (ESS; *effective sample size*) po dopasowaniu danych, zgodnie z metodologią porównań pośrednich MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

3.1.4. Przeżycie wolne od zdarzenia

W oparciu o wyniki porównania pośredniego dla RYS vs ON-A, wykonanego zarówno metodą bez dopasowania danych, jak również z dopasowaniem danych metodą statystyczną STC (uwzględnienie wieku przyjęcia pierwszej dawki terapii, długości trwania objawów choroby, jak również wyjściowej punktacji w skali oceniającej zaburzenia nerwowo-mięśniowe CHOP-INTEND), należy wnioskować, iż pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów RYS vs ON-A nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu lub konieczności mechanicznego wspomaganie oddechowego. Porównywane opcje terapii (RYS vs ON-A) wykazują zbliżoną skuteczność kliniczną w zakresie ocenianego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo przeżycia 14 miesięcy w ramieniu RYS jest niższe i wynosi 91% względem 93% w grupie pacjentów stosujących terapię genową.

Autorzy przeglądu Ribero 2020 podkreślają jednak, iż ze względu na zakres dostępnych danych przeprowadzona analiza pośrednia metodą STC nie dostarczyła wystarczających dowodów aby wyciągnąć wiarygodne oraz jednoznacznie wnioski na temat względnej skuteczności klinicznej pomiędzy RYS a terapią genową (ON-A) w odniesieniu do głównego punktu końcowego czyli przeżycia wolnego od zdarzenia (zgon lub mechanicznego wsparcie oddechowego).

Dane dotyczące głównego punktu końcowego dla porównania RYS vs ON-A zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. EPS (przeżycie wolne od zdarzenia) dla porównania RYS vs ON-A (FIREFISH vs STRIVE-US) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; STC)

Punkt końcowy	Interwencje	Porównanie pośrednie bez dopasowania (ang. <i>unadjusted comparison</i>)		Porównanie pośrednie z dopasowaniem STC (ang. <i>simulated treatment comparison</i>)	
		RYS vs ON-A [N=58 vs 22]		RYS vs ON-A [N=58 vs 22]	
		Prawdopodobieństwo EPS dla wieku 14 mies.	HR (95% CI)	Prawdopodobieństwo EPS dla wieku 14 mies.	HR (95% CI)
Przeżycie wolne od zdarzenia	RYS (FIREFISH)	90%	–	93%	–
	ON-A (STRIVE-US)	91%	1,332 (0,721; 2,665)	91%	0,936 (0,033; 4,064)

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*)

STC – porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. *simulated treatment comparison*)

3.1.5. Ocena neurorozwojowa (BSID III), zaburzenia nerwowo-mięśniowe wg CHOP INTEND, zdarzenia niepożądane

Wyniki porównania pośredniego dla porównania RYS vs ON-A z zastosowaniem metody pośredniej bez dopasowania danych, jak również z uwzględnieniem metody pośredniej z dopasowaniem populacji (STC) przedstawiono w tabeli.

Tabela 16. Ocena neurorozwojowa (BSID III), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (CHOP INTEND), zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RYS vs ON-A (FIREFISH vs STRLVE-US) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; STC)

Punkty końcowe	Interwencje	Porównanie pośrednie bez dopasowania (ang. unadjusted comparison)		Porównanie pośrednie z dopasowaniem STC (ang. simulated treatment comparison)	
		RYS vs ON-A (N=58 vs 22)		RYS vs ON-A (N=58 vs 22)	
		n/N [% pts. (95%CI)]	OR (95% CI)	n/N [%pts. (95%CI)]	OR (95% CI)
BSID-III Samodzielny ślad ≥30 sekund	RYS† (FIREFISH)	11/58 (19 [10; 29])	–	30,17/58 (52[21,88])	–
	ON-A‡ (STRLVE-US)	13/22 (59 [36; 79]§)	0,162 (0,044;0,457)	13/22 (59 [36;79]§)	0,750 (0,149; 5,264)
BSID-III Kontrola głowy ≥3 sekund	RYS† (FIREFISH)	33/58 (57% [45; 69])	–	46,60/58 (80[55;97])	–
	ON-A (STRLVE-US)	19/22 (86 [65; 97]§)	0,208 (0,029;0,709)	19/22 (86 [65;97]§)	0,645 (0,067;5,375)
BSID-III Obracanie z tyłu na boki	RYS† (FIREFISH)	27/58 (47 [34; 60])	–	43,57/58 (75[46;94])	–
	ON-A (STRLVE-US)	13/22 (59 [36; 79]§)	0,603 (0,207;1,637)	13/22 (59 [36; 79]§)	2,091 (0,425;13,725)
BSID-III Stanie ze wsparciem	RYS† (FIREFISH)	3/58 (5 [0; 12])	–	11,59/58 (20[0;100])	–
	ON-A (STRLVE-US)	1/22 (5 [0; 23]§)	1,146 (0,123;5,571)	1/22 (5 [0–23]§)	5,244 (0,352; 1,677,0)
CHOP-INTEND Odpowiedź na leczenie ≥4 punktów	RYS† (FIREFISH)	52/58 (90 [81; 97])	–	57,40/58 (99 [90;100])	–
	ON-A (STRLVE-US)	19/22 (86 [65; 97]§)	1,368 (0,164;6,057)	19/22 (86 [65;97]§)	15,038 (0,697;18,366,5 12)
CHOP-INTEND Osiągnięcie ≥40 pkt.	RYS† (FIREFISH)	33/58 (57 [45; 69])	–	54,28/58 (94 [77;100])	–
	ON-A (STRLVE-US)	19/22 (86 [65; 97]§)	0,208 (0,031;0,614)	19/22 (86 [65;97]§)	2,304 (0,233;54,091)
Zdarzenia niepożądane: ogółem	RYS (FIREFISH)	33/58 (57 [43; 69])	–	2658/58 (46[19;75])	–
	ON-A (STRLVE-US)	10/22 (45 [24; 68]§)	1,584 (0,562;5,168)	10/22 (45 [24;68]§)	1,015 (0,225; 5,075)

† Osiągnięto w 12 miesiącu od wizyty wyjściowej (ang. achievement at 12 months from baseline visit)

‡ Osiągnięto w wieku 18 miesiącu, 12-15 miesięcy od wizyty wyjściowej (ang. achievement at the 18 months of age visit, 12–15 months from baseline).

§ Clopper–Pearson CI.

¶ Osiągnięto przed wizytą kontrolną w wieku 18 miesięcy (ang. achievement by the 18 months of age visit).

pacjentów którzy zmarli lub przegrali udział w badaniu przed 18 miesiącami uznawano za nieodpowiadających na leczenie

BSID-III – Skala neurorozwojowa Bayley'a wersja 3 (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition);

CHOP-INTEND – Skala oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych CHOP-INTEND (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

liczba szarych; OR: (ang. odds ratio)

STC – porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. simulated treatment comparison)

Wyniki porównania pośredniego RYS vs ON-A wg BSID III

Autorzy przeglądu systematycznego Ribera 2020 podkreślili, iż ze względu na zakres dostępnych danych przeprowadzona analiza pośrednia metodą STC nie dostarczyła wystarczających dowodów aby wyciągnąć wiarygodne oraz jednoznaczne wnioski na temat względnej skuteczności klinicznej pomiędzy RYS a terapią genową (ON-A) w odniesieniu do kamieni milowych w zakresie motoryki wg skali BSID III, takich jak samodzielny siad ≥ 30 sekund, kontrola głowy ≥ 3 sekund, obracanie z tyłu na boki oraz stanie ze wsparciem. Obliczone przez autorów przeglądu w oparciu o analizę pośrednią (RYS vs ON-A) ilorazy szans dla wszystkich ocenianych w skali BSID III punktów końcowych nie wykazują istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego RYS vs ON-A wg CHOP INTEND

Analogicznie, jak w przypadku powyższego punktu końcowego autorzy przeglądu podkreślili, iż ze względu na zakres dostępnych danych, przeprowadzona analiza pośrednia metodą STC nie dostarczyła wystarczających dowodów aby wyciągnąć wiarygodne oraz jednoznaczne wnioski na temat względnej skuteczności klinicznej pomiędzy RYS a terapią genową (ON-A) w odniesieniu do obu analizowanych punktów końcowych w zakresie skali CHOP INTEND (poprawa o ≥ 4 punkty oraz osiągnięcie ≥ 40 punktów w niniejszej skali).

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania RYS vs ON-A w zakresie oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych wg CHOP INTEND nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w szansie wystąpienia poprawy stanu zdrowia pacjentów wg skali CHOP INTEND.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy przeglądu podkreślili, iż w zakresie oceny zdarzeń niepożądanych nie analizowano wcześniej czynników prognostycznych oraz predykcyjnych. Niemniej jednak aby zapewnić zbieżność podejścia z innymi ocenianymi punktami końcowymi, uwzględniono wiek przyjęcia pierwszej dawki terapii, jak również wyjściową punktację w skali oceniającej zaburzenia nerwowo-mięśniowe wg CHOP INTEND.

Obliczony w oparciu o wyniki porównania pośredniego iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem nie jest znamieny statystycznie.

3.2. Bischof 2021

W przeglądzie systematycznym Bischof 2021 przedstawiono zarówno wyniki dla ON-A vs NUS w postaci porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), a także wyniki proste (naïwne; bez dopasowania populacji) porównania pośredniego metodą Bayesa (*Bayesian naïve indirect treatment comparison*).

Populację w przeglądzie Bischof 2021 stanowili pacjenci z SMA typu 1 oraz z dwiema kopiami genu SMN2. Porównywano efektywność kliniczną ON-A vs NUS. Przeprowadzona analiza pośrednia nie uwzględniła porównania ON-A vs rysdylam, ponieważ została przeprowadzona w marcu 2020 r., a zatem badania ukończone/opublikowane po tej dacie nie były uwzględnione w analizie.

Z uwagi, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z nusinersenem w terapii SMA1, przeprowadzono nieskorygowane porównanie pośrednie (naïve Bayesian ITT) oraz porównanie pośrednie skorygowane (MAIC) o różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów, celem oceny efektywności klinicznej porównywanych terapii. Wyniki zostały przedstawione dla 4 okresów obserwacji: 6, 12, 18 i 24 miesięcy.

W przypadku badań dla ocenianej interwencji (START: Mandel 2017, STRIVE-US: Day 2021; N=34 pacjentów) wykorzystano połączone dane z poziomu pacjenta (ang. *individual-level patient data*, IPD), natomiast w przypadku komparatora – nusinersenu korzystano ze zbiorczych danych pochodzących z badania ENDEAR/SHINE (publikacje: Castro 2018, Finkel 2019, Kirschner 2019; N=80/81 pacjentów; jedno niemowlę losowo przydzielone do grupy NUS w badaniu ENDEAR nie otrzymało dawki leku, ale podano lek w badaniu SHINE) raportowanych w ramieniu NUS. Należy podkreślić, iż badanie o akronimie SHINE (CS11) to badanie stanowiące przedłużenie wielu badań dla nusinersenu: ENDEAR, EMBRACE, CHERISH lub CS12. Do niniejszej analizy MAIC, autorzy przeglądu Bischof 2021 wykorzystywali jedynie dane pochodzące od pacjentów włączonych do badania ENDEAR dla dawki zgodnej z ChPL. Powyższe podejście jest zgodne z analizowanym problemem decyzyjnym niniejszego raportu HTA. Celem przejrzystości oraz jasności w zakresie danych uwzględnionych po stronie komparatora (NUS), cytując poniżej ww. badanie będzie stosowany zapis ENDEAR/SHINE.

Wyniki będące przedmiotem analizy MAIC oraz ITC obejmowały następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie całkowite (OS) oraz osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielne siedzenie, samodzielne chodzenie). Względne efekty leczenia wyrażono w postaci ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD) wraz z parametrem NNT. Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia zdarzenia” (OS, EFS) przedstawiono dodatkowo wyniki w postaci hazardu względnego (HR). W przypadku danych dotyczących czasu do zdarzenia, jeśli krzywa Kaplana Meiera została przedstawiona w badaniu, w którym dane na poziomie indywidualnego pacjenta (IPD) nie były dostępne, rekonstrukcja IPD była możliwa poprzez digitalizację krzywej i zastosowanie algorytmu Guyota.

W przypadku wyników analizy pośredniej MAIC wyniki przedstawiono w przedziale ufności CI (ang. *confidence interval*, CI), natomiast dla prostego porównania ITC metodą Bayesa (ang. *naïve Bayesian ITC*) wyniki przedstawiono z przedziałem wiarygodności CrI (ang. *Credible interval*, CrI). Przedstawiono zarówno 95%, jak i 99% przedziały ufności CI oraz wiarygodności CrI w zależności od zastosowanej metody pośredniej.

W przypadku analizy pośredniej MAIC oraz prostego porównania ITC metodą Bayesa przeprowadzono trzy zestawy analiz:

- Analiza podstawowa: Dane zbiorcze z badań: START i STRIVE-US
- Analiza wrażliwości 1: Dane pochodzące tylko z badania START
- Analiza wrażliwości 2: Dane pochodzące tylko z badania STRIVE-US.

Poniżej przedstawiono jedynie wyniki analiz podstawowej MAIC oraz ITC przedstawionej w przeglądzie Bischof 2021 [redacted].

3.2.1. Charakterystyka przeglądu systematycznego

Ogólną charakterystykę oraz metodykę odnalezionego przeglądu Bischof 2021 przedstawiono w poniższej tabeli. Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II (szczegóły przedstawiono w załączniku 11.7.3).

Tabela 17. Charakterystyka przeglądu systematycznego Bischof 2021 [178]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa onasemnogenu abeparwówek względem nusinersenu w leczeniu pacjentów objawowych z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 1 (SMA typu 1) w oparciu o skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) – przegląd systematyczny
Przeszukiwane bazy	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials Data wyszukiwania: do 3 marca 2020 r.
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania eksperymentalne (RCT, nRCT, jednoramienne)
Liczba badań/liczba pacjentów	4 badania: <ul style="list-style-type: none"> 2 badania dla ON-A: START (CL-101; NCT02122952) oraz STRIVE-US (CL-303; NCT03306277); 2 badania dla NUS: ENDEAR (NCT02193074) wraz z przedłużeniem w postaci badania SHINE (NCT02394124). Wskazane badania zostały również włączone do niniejszego opracowania HTA.
Populacja	Pacjenci objawowi z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 1 (SMA) oraz 2 kopiami SMN2
Interwencje	Onasemnogen abeparwówek (ON-A) oraz nusinersen (NUS)
Komparator/y	Brak ograniczeń
Punkty końcowe*	Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielne siedzenie, samodzielne chodzenie); Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Krytycznie niska
Źródło finansowania	Novartis Gene Therapies, Inc.
Podtyp badania	Podtyp 1A

3.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (ON-A vs NUS)

Charakterystykę wyjściową pacjentów uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Bischof 2021 przedstawiono z uwzględnieniem włączonych badań dla ON-A (START, STRIVE-US) oraz NUS (ENDEAR/SHINE). Autorzy przeglądu do analizy pośredniej MAIC oraz ITC wykorzystywali dla ON-A dane zbiorcze z poziomu pacjenta (ang. *individual-level patient data*, IPD), które również zostały uwzględnione w poniższej tabeli.

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów dot. badań włączonych do przeglądu Bischof 2021; ON-A vs NUS [START, STRIVE-US, ENDEAR/SHINE] w terapii pacjentów z objawowym SMA1 [178]

Charakterystyka wyjściowa	NUS		ON-A	
	ENDEAR/SHINE	START	STRIVE-US	START + STRIVE-US (analiza zbiorcza)
Liczba pacjentów, N	81*	12	22	34
Średnia wieku w momencie zastosowania pierwszej dawki, dni (zakres)	164,3 (60,8–436,3)	103,4 (27,4–240,3)	112,5 (15,2–179,5)	108,6 (15,2–240,3)
Średni wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, dni (zakres)	48,7 (0–121,7)	42,6 (0–91,3)	57,8 (0–121,7)	52,5 (0–120)

Charakterystyka wyjściowa	NUS		ON-A	
	ENDEAR/SHINE	START	STRIVE-US	START + STRIVE-US (analiza zbiorcza)
Średni wiek w momencie diagnozy potwierdzonej badaniem genetycznym, dni (zakres)	NR	60 (0–136)	63,9 (15,2–121,7)	62,3 (0–136)
Płeć żeńska, n (%)	44 (34%)	7 (32%)	12 (33%)	19 (36%)
Średnia masa ciała, kg (zakres)	NR	3,7 (3,6–8,4)	3,8 (3,9–7,3)	3,8 (3,6–8,4)
Średnia liczba punktów w skali CHOP-INTEND (zakres)	26,7 (8,1) b	28 (12–30)	32 (18–32)	30,8 (12–32)
Średnia liczba punktów wg HINE-2 (zakres)	1,3 (1,1) b	NR	NR	NR
Pacjenci ze wsparciem odżywiania (niezdolność przełykania), n (%)	NR	3 (42)	0	3 (15)
Pacjenci z wsparciem oddechowym, n (%)	NR	2 (17)	0	2 (6)

bd – brak danych; * jedno niemowlę losowo przydzielone do grupy NUS w badaniu ENDEAR nie otrzymało dawki leku, ale podano lek w badaniu SHINE; ^aodchylenie standardowe (SD)

CHOP-INTEND – Skala oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych CHOP-INTEND (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); HINE-2 – skala oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination)

NR – nie odnotowano (ang. not reported); SD – błąd standardowy (ang. standard deviation)

Czynniki (zmiennie rankingowe), które zostały zidentyfikowane *a priori* celem przeprowadzenia dopasowania populacji w analizie pośredniej MAIC to (wymienione w kolejności od największego do najmniej ważnego):

1. Średni wynik CHOP-INTEND na początku badania,
2. Odsetki pacjentów ze wsparciem odżywiania na początku badania,
3. Odsetki pacjentów ze wsparciem oddechowym (respiratora) na początku badania,
4. Wiek w momencie wystąpienia objawów,
5. Wiek w chwili rozpoczęcia badania (pierwsza dawka),
6. Wyjściowa masa ciała,
7. Numer kopii SMN2,
8. Płeć.

Algorytm osiągnął zbieżność dla dwóch największych współzmiennych rankingowych tj. wyjściowej liczby punktów w skali CHOP INTEND oraz wyjściowego odsetka pacjentów wymagających wsparcia żywieniowego. Czynniki dopasowano pomiędzy porównywane interwencje: ON-A i NUS. Szczegóły przed i po dopasowaniu charakterystyk wyjściowych o wskazane powyżej zmienne przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Podsumowanie zmiennych przed i po dopasowaniu charakterystyk uwzględnionych w analizie pośredniej MAIC dla NUS (ENDEAR/SHINE) oraz ON-A (START, STRIVE-US w oparciu o analizę zbiorczą z wykorzystaniem danych IPD) [178]

Badanie	Scenariusz	Lek	CHOP-INTEND w okresie wyjściowym	Wsparcie odżywiania w okresie wyjściowym	ESS
START + STRIVE-US (analiza danych zbiorczych)	ENDEAR/SHINE	NUS	26,7 pkt.	9%	24,6
	STRIVE-US + START (pooled) – po dopasowaniu	ON-A	26,7 pkt.	9%	
	STRIVE-US + START (pooled) – przed dopasowaniem		30,6 pkt.	13%	

Badanie	Scenariusz	Leik	CHOP-INTEND w okresie wyjściowym	Wsparcie odżywcze w okresie wyjściowym	ESS
Tylko badanie START	ENDEAR/SHINE	NUS	26,7 pkt.		
	STRIVE-US + START (pooled) – po dopasowaniu	ON-A	26,7 pkt.	DNC	11,8
	STRIVE-US + START (pooled) – przed dopasowaniem		28,2 pkt.		
Tylko badanie STRIVE-US	ENDEAR/SHINE	NUS	26,7		
	STRIVE-US + START (pooled) – po dopasowaniu	ON-A	26,7	DNC	16,4
	STRIVE-US + START (pooled) – przed dopasowaniem		32,0		

ESS – efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*); DNC – nie dopasował się z tą współmienną (ang. *did not converge with this covariate*)

3.2.3. Wyniki porównania pośredniego ON-A vs NUS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki porównań pośrednich: MAIC (z dopasowaniem) oraz ITC (proste, bez dopasowania).

Autorzy przeglądu *Bischof 2021* wskazują, że otrzymane wyniki prostej analizy pośredniej ITC metodą Bayesa (bez dopasowania) były podobne do wyników skorygowanej analizy pośredniej metodą MAIC (z dopasowaniem) w zakresie ocenianych punktów końcowych: EPS, OS oraz osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego. Mała wielkość próby ogranicza dopasowanie współmiennych do wartości wyjściowych CHOP-INTEND i wsparcia żywieniowego, co prowadzi do szerszych CI i statystycznie niejednoznacznych wyników w przypadku niektórych obserwowanych wyników.

3.2.4. Przeżycie wolne od zdarzenia oraz całkowite przeżycie

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, tj. zgonu lub konieczności mechanicznej wentylacji było istotnie statystycznie niższe wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS, zarówno przy zastosowaniu analizy pośredniej z dopasowaniem MAIC (HR=0,19; 95%CI: 0,07; 0,54), jak i ITC bez dopasowania (HR=0,09; 95%CI: 0,02; 0,37). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ON-A oraz NUS w zakresie całkowitego przeżycia (MAIC, ITC), przy czym wartość OS wskazuje na numeryczną tendencję w kierunku przewagi ON-A nad NUS. Wyniki analizy MAIC wykazały, że zastosowanie terapii ON-A redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 65%, względem pacjentów leczonych NUS (HR=0,35; 95% CI: 0,09; 1,32). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

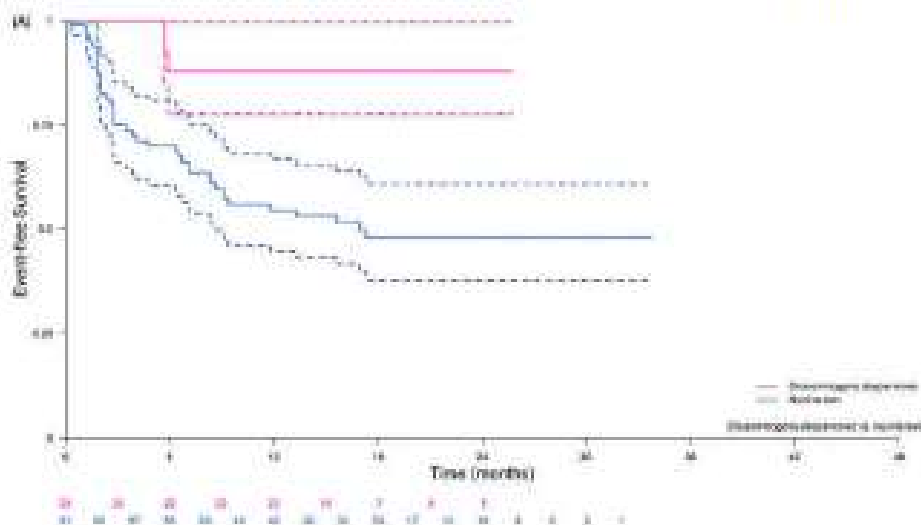
Tabela 20. HR dla przeżycia wolnego od zdarzenia^a oraz całkowitego przeżycia dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 [178, ██████]

Punkt końcowy	Badania	ON-A vs NUS	
		HR [95% CI]	HR [95% CI]
Skorygowana analiza pośrednia MAIC			
EFS	START + STRIVE-US vs. ENDEAR/SHINE	0,19 (0,07; 0,54)	0,19 (0,05; 0,74)
OS		0,33 (0,09; 1,32)	0,33 (0,06; 2,01)
████	████	████	████
████	████	████	████

^aDefinicja EFS: brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej (START: przez ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego; STRIVE-US przez ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia; ENDEAR/SHINE: ≥16 godz. na dobę przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia); ██████

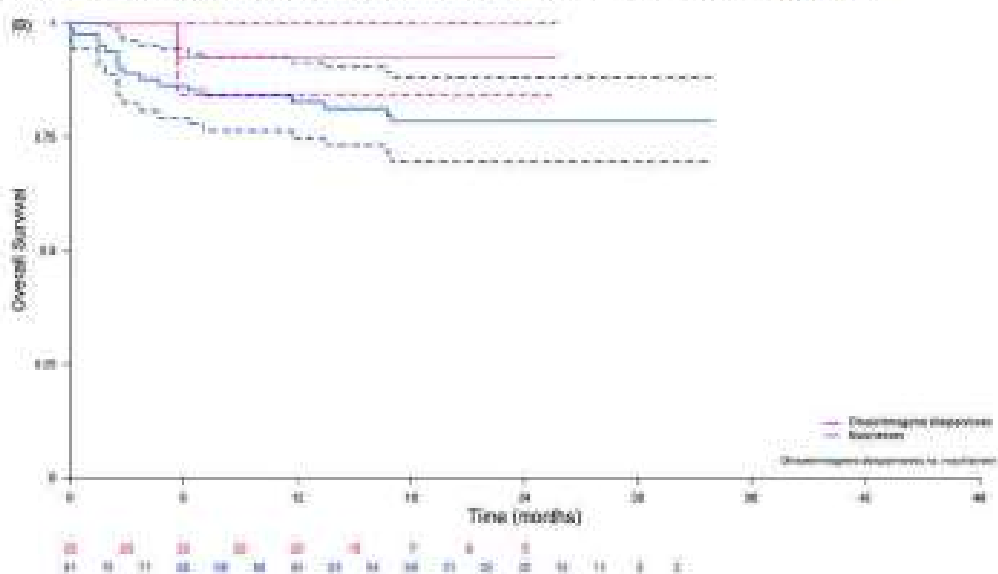
Dane dotyczące ocenianych punktów końcowych (EFS, OS) zostały przedstawione również w formie graficznej.

Wykres 1. MAIC dla EFS (wykres A); ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) [178]



Dashed lines represent 95% confidence intervals. Because STRIVE-US only followed patients until 18 months of age, patients from this trial are censored at their last date of follow-up (compared with maintenance). The Kaplan-Meier curves for ENDEAR/SHINE were digitized and reconstructed using the Guyot algorithm, which uses the published number at risk at each time point to account for censoring over the course of the study. The Kaplan-Meier curves from STRIVE-US and START were constructed directly from patient-level data.

Wykres 2. MAIC dla OS (wykres B); ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) [178]



Dashed lines represent 95% confidence intervals. Because STRIVE-US only followed patients until 24 months of age, patients from this trial are censored at their last date of follow-up (compared with enasimver). The Kaplan-Meier curves for ENDEAR/SHINE were digitized and reconstructed using the Guyot algorithm, which uses the published number at risk at each time point to account for censoring over the course of the study. The Kaplan-Meier curves from STRIVE-US and START were constructed directly from patient-level data.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy pośredniej ITC (bez dopasowania) dla ocenianych punktów końcowych (EFS, OS) w postaci zmiennych dychotomicznych (RR, RD, NNT) dla 3 analizowanych okresów obserwacji: 6, 12, 18 mies. Dane dotyczące przeżycia po 24 miesiącach dla STRIVE-US nie były dostępne, dlatego ten punkt czasowy nie został uwzględniony w analizie zbiorczej.

Tabela 21. EFS[®] oraz OS dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 (ITC) – zmienne dychotomiczne [178, █████]

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
			n/N (%) ^A	n/N (%) ^A	RR (95% CrI) (95% CrI)	RD (95% CrI) (95% CrI)	NNT (95% CrI) (95% CrI)
Prosta analiza pośrednia ITC metodą Bayesa							
EFS [®]	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	6 mies.	32/34 (94,1)	30/79 (69,6)	1,35 (1,14, 1,62) (1,08, 1,72)	0,25 (0,11, 0,37) (0,06, 0,41)	██████████
		12 mies.	32/34 (94,1)	42/78 ^f (53,8)	1,75 (1,42, 2,22) (1,33, 2,42)	██████████	██████████
		18 mies.	32/34 (94,1)	23/63 ^g (36,5)	2,59 (1,90, 3,77) (1,74, 4,30)	██████████	██████████

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
			n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR (95% CrI) (99% CrI)	RD (95% CrI) (99% CrI)	NNT (95% CrI) (99% CrI)
OS	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	18 miesięcy	10/100	10/100	1.00	0	10
		24 miesiące	15/100	10/100	1.50	5	20
		30 miesięcy	20/100	10/100	2.00	10	20

^aDefinicja EFS: Brak zgony lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej (START: przez 216 godz. dziennie przez 214 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego; STRIVE-US przez 216 godz. dziennie przez 214 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia; ENDEAR/SHINE: 216 godz. na dobę przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia); [redacted] ^bCzasowane na podstawie krzywej KM, ponieważ EFSOS specyficzne dla danego punktu czasowego nie zostało zareportowane.

Na podstawie powyższych wyników prostej analizy pośredniej ITC (bez dopasowania) można stwierdzić, że dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (po 18. miesiącach trwania badania) prawdopodobieństwo wystąpienia:

- EFS w grupie ON-A jest o 159% większe, niż w grupie NUS (RR=2,59; 95% CrI: 1,90, 3,77).
- OS w grupie ON-A jest o 39% większe, niż w grupie NUS (RR=1,39; 95% CrI: 1,18, 1,71).

Otrzymane wyniki są statystycznie istotne na korzyść ocenianej interwencji.

3.2.5. Kamienie milowe rozwoju motorycznego

Do oceny analizowanego punktu końcowego w badaniu START oraz STRIVE-US zastosowano skalę neurorozwojową Bayley'a (BSID). W przypadku badania START wyniki przedstawiono dla dwóch progów: samodzielny siad $\geq 5s$ oraz samodzielny siad $\geq 30s$, natomiast dla badania STRIVE-US jedynie dla jednego progu: samodzielny siad $\geq 30s$. W związku z powyższym wyniki przedstawiono dla dwóch wariantów:

- Scenariusz A, w którym w obu przypadkach zastosowano próg samodzielnego siadu $\geq 30s$;
- Scenariusz B, w którym dla badania START przyjęto samodzielny siad $\geq 5s$ oraz dla badania STRIVE-US samodzielny siad $\geq 30s$.

W badaniach ENDEAR/SHINE samodzielny siad zdefiniowano jako stabilne siedzenie i obracanie się wg skali HINE-2. W badaniach klinicznych dla ON-A do oceny postępu choroby w zakresie rozwoju motorycznego nie zastosowano skali HINE.

Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielny siad

Tabela 22. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielny sied dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 – zmienne dichotomiczne [178, █████]

Punkt końcowy	Badania	Odnos. obserwacji	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
			n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR (95% CrI/Ci) (99% CrI/Ci)	RO (95% CrI/Ci) (99% CrI/Ci)	NNT ^a (95% CrI) ^a (99% CrI) ^a
Scenariusz A[§]: skorygowana analiza pośrednia MAIC (z dopasowaniem populacji)							
Samodzielny sied (scenariusz A)	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	6 mies.	0,8/24,6 (3,3)	3/69 (4,6)	0,72 (0,07, 7,99) (0,03, 16,89)	-0,01 (-0,10, 0,07) (-0,13, 0,10)	-77,34 (-9,98, 13,44) (-7,83, 9,82)
		12 mies.	6,4/24,6 (26,2)	7/48 (14,6)	1,79 (0,69, 4,66) (0,51-6,28)	0,12 (-0,08, 0,32) (-0,15, 0,38)	8,64 (-11,82, 3,16) (-6,78, 2,64)
		18 mies.	13,3/24,6 (54,1)	9/31 (29)	1,86 (0,96, 3,60) (0,78, 4,43)	0,25 (-0,00, 0,30) (-0,08, 0,38)	3,99 (-320,69, 1,98) (-12,08, 1,71)
		24 mies. [†]	15,1/24,6 (61,3)	4/17 (23,5)	2,60 (1,05, 6,49) (0,78, 8,64)	0,38 (0,10, 0,66) (0,01, 0,74)	2,63 (1,52, 10,13) (1,34, 89,98)
Scenariusz A[§]: prosta analiza pośrednia ITC metodą Bayesa (bez dopasowania)							
Samodzielny sied (scenariusz A)	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	6 mies.	2/34 █████	3/69 █████	█████ (1,11, 6,18) (0,86, 8,63)	█████ (-0,10, 0,07) (-0,13, 0,10)	12,26 (-389,41, 387,40) (-1,917,02, 1,987,04)
		12 mies.	12/34 █████	7/48 █████	2,47 (1,11, 6,18) (0,86, 8,63)	█████ (-0,10, 0,07) (-0,13, 0,10)	4,77 (2,35, 24,56) (-60,86, 88,78)
		18 mies.	38,8 █████	29,0 █████	2,05 (1,16, 4,17) (0,97, 3,45)	█████ (-0,10, 0,07) (-0,13, 0,10)	3,30 (1,89, 12,98) (-16,88, 36,99)
		24 mies. [†]	67,6 █████	23,5 █████	3,00 (1,40, 9,58) (1,16, 15,61)	█████ (-0,10, 0,07) (-0,13, 0,10)	2,23 (1,49, 5,75) (1,37, 11,57)
Scenariusz B^{¶¶}: skorygowana analiza pośrednia MAIC (z dopasowaniem populacji)							
Samodzielny sied (scenariusz B)	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	6 mies.	0,8/24,6 (3,3)	3/69 (4,6)	0,72 (0,07, 7,99) (0,03, 16,89)	-0,01 (-0,10, 0,07) (-0,13, 0,10)	-77,34 (-9,98, 13,44) (-7,83, 9,82)
		12 mies.	6,4/24,6 (26,2)	7/48 (14,6)	1,79 (0,69, 4,66) (0,51, 6,28)	0,12 (-0,08, 0,32) (-0,15, 0,38)	8,64 (-11,82, 3,16) (-6,78, 2,64)
		18 mies.	13,5/24,6 (55)	9/31 (29)	1,90 (0,98, 3,63) (0,80, 4,49)	0,26 (0,01, 0,51) (-0,07, 0,39)	3,83 (153,53, 1,95) (-13,68, 1,69)
		24 mies. [†]	16,1/24,6 (63,7)	4/17 (23,5)	2,79 (1,13, 6,89) (0,83, 9,15)	0,42 (0,15, 0,70) (0,06, 0,78)	2,37 (1,44, 6,86) (1,28, 16,89)

Punkt końcowy	Badania	Odnos obserwacji	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
			n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR (95% CrI/Ci) (99% CrI/Ci)	RD (95% CrI/Ci) (99% CrI/Ci)	MNT ^a (95% CrI) ^a (99% CrI) ^a
Samodzielny sied (scenariusz B)							
	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE						

^aScenariusz A: Samodzielny sied ≥30 s w badaniach STRIVE-US i START; ^bScenariusz B: samodzielny sied ≥30 s w badaniach STRIVE-US i ≥5 s w badaniu START; ^c Wyniki dla 18-miesięcznego okresu obserwacji z badania STRIVE-US przeniesiono na okres 24. mies.; Ci (przedział ufności) w porównaniu MAIC oraz CrI (przedział wiarygodności) w porównaniu ITC metodą Bayesa.

Wyniki przeprowadzonej analizy pośredniej MAIC wykazały, że jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (po 24. miesiącach badania) oraz przy uwzględnieniu 95% przedziału wiarygodności wykazano statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem NUS. Prawdopodobieństwo wystąpienia samodzielnego siedzenia w grupie ON-A jest 2,6 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie NUS (RR=22,60; 95% CrI: 1,05, 6,49). Otrzymany wynik jest statystycznie istotny na korzyść ocenianej interwencji. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ON-A vs NUS dla wcześniejszych okresów obserwacji (6-18 mies.), przy czym wartość RR wykazuje tendencję w kierunku przewagi ON-A nad NUS (numeryczna przewaga ocenianej interwencji).

Osiganie kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielny chód

W przypadku badań dla ON-A (START oraz STRIVE-US) ocena samodzielnego chodzenia została przedstawiona wg skali Bayley (BSID), natomiast w badaniach ENDEAR/SHINE samodzielny chód bez pomocy zdefiniowano w oparciu o skalę HINE-2.

Tabela 23. Osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielny chód dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 – zmienne dichotomiczne [178, █████]

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
			n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR (95% CrI/CI) (95% CrI/CI)	RD (95% CrI/CI) (95% CrI/CI)	NNT ^b (95% CrI/CI) ^a (95% CrI/CI) ^a
Skorygowana analiza pośrednia MAIC (z dopasowaniem)							
Samodzielny chód	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	6 mies.	0/24,6 (0)	0/63 (0)	Brak zdarzeń w obu grupach. Brak możliwości przeprowadzenia analizy		
		12 mies.	0/24,6 (0)	0/48 (0)			
		18 mies.	0,6/24,6 (2,5)	0/31 [*] (0)	1,40 (0,04, 54,50) (0,01, 172,33)	1,39 (0,04, 30,16) (0,01, 114,90)	0,01 (-0,07, 0,08) (-0,09, 0,11)
		24 mies. [†]	0,6/24,6 (2,5)	0/17 [*] (0)	2,08 (0,06, 76,33) (0,02, 236,73)	2,03 (0,06, 67,02) (0,02, 201,04)	0,02 (-0,08, 0,13) (-0,12, 0,17)
Samodzielny chód	START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE	6 mies.	0/24,6 (0)	0/63 (0)	Brak zdarzeń w obu grupach. Brak możliwości przeprowadzenia analizy		
		12 mies.	0/24,6 (0)	0/48 (0)			
		18 mies.	0,6/24,6 (2,5)	0/31 [*] (0)	1,40 (0,04, 54,50) (0,01, 172,33)	1,39 (0,04, 30,16) (0,01, 114,90)	0,01 (-0,07, 0,08) (-0,09, 0,11)
		24 mies. [†]	0,6/24,6 (2,5)	0/17 [*] (0)	2,08 (0,06, 76,33) (0,02, 236,73)	2,03 (0,06, 67,02) (0,02, 201,04)	0,02 (-0,08, 0,13) (-0,12, 0,17)

[†] Wyniki dla 18-miesięcznego okresu obserwacji z badania STRIVE-US przeniesiono na okres 24. mies. ^aZastosowano korektę ciągłości; CI (przedział ufności) w porównaniu MAIC oraz CrI (przedział wiarygodności) w porównaniu ITC metodą Bayesa.

Na podstawie przeprowadzonych analiz pośrednich (MAIC, ITC) można stwierdzić, iż dla 18- i 24-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ON-A vs NUS) w ocenie samodzielnego chodu, przy czym numerycznie obserwowany kierunek wyników jest na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku wcześniejszych okresów obserwacji (6 i 12 mies.) niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej, z uwagi na brak zdarzeń w obu grupach.

3.2.6. Ocena bezpieczeństwa

Niespójności w zgłaszaniu zdarzeń niepożądanych (AEs) pomiędzy badaniami włączonymi do analizy pośredniej ITC uniemożliwiają bezpośrednie porównanie częstości obserwowanych AEs. Jednakże celem uzyskania porównania ON-A vs NUS przeprowadzono naiwne porównanie pośrednie bez dopasowania (ITC). W zakresie punktów dot. bezpieczeństwa uwzględniono jedynie: AEs związane z leczeniem, poważne AEs związane z leczeniem oraz przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem. Należy jednak zachować szczególną ostrożność przy interpretacji wyników poniższej analizy pośredniej ITC. Należy również zauważyć, że niniejsza pośrednia analiza ITC dot. bezpieczeństwa po stronie NUS uwzględnia jedynie wyniki badania ENDEAR, z uwagi na brak danych w analizowanej populacji w badaniu SHINE.

Tabela 24. ITC doł. punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 [178, ██████]

Punkt końcowy	Badania	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
		n/N (%)*	n/N (%)*	RR	OR	HR
AEs związane z leczeniem	START + STRIVE-US vs ENDEAR/ SHINE	34/34 (100)	0/81 ^a (0)	██████████	██████████	██████████
Poważne AEs związane z leczeniem		20/34 (58,8)	0/81 ^a (0)	██████████	██████████	██████████
Przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem		2/34 (5,9)	0/81 ^a (0)	██████████	██████████	██████████

* Zastosowano korektę dągloud; ██████

Na podstawie przedstawionej analizy pośredniej bez dopasowania (ITC) można stwierdzić, że zastosowanie terapii ON-A jest związane z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz przerwania leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem. Powyższe wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością wynikającą z ograniczeń metodologicznych analizy pośredniej bez dopasowania oraz znaczącej heterogeniczności populacji wyjściowej pomiędzy włączonymi badaniami.

Podsumowując wyniki analizy pośredniej MAIC przedstawionej w przeglądzie systematycznym *Bischof 2021* należy stwierdzić, że dla 24-miesięcznego follow-up terapia genowa ON-A zapewnia pacjentom trwałe korzyści pod względem przeżycia wolnego od zdarzenia, przeżycia całkowitego oraz osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielne siedzenie lub chodzenie) w porównaniu do nusinersenu.

Powyższe wnioski należy interpretować z ostrożnością wynikającą z ograniczeń obecnej analizy MAIC: mała liczebność próby (nawet w przypadku zbiorczych badań dla ON-A) oraz potencjalne różnice w czynnikach prognostycznych i czynników predykcyjnych pomiędzy włączonymi badaniami.

3.3. Bartoli 2020

Cel porównania pośredniego

W trakcie prac nad analizą kliniczną zidentyfikowano publikację *Bartoli 2020* [181], w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla ON-A, NUS oraz braku leczenia dla następującego punktu końcowego: przeżycie bez zdarzenia (ang. *event free survival*), zdefiniowanego jako zgon lub konieczność mechanicznej wentylacji u pacjentów z objawowym SMA o wczesnym początku (typ 1).

Główne kryteria kwalifikacji pacjentów do analizy pośredniej *Bartoli 2020* były następujące:

- rozpoczęcie leczenia ON-A lub NUS przed ukończeniem 3 roku życia
- ocena skuteczności terapii z wykorzystaniem punktu końcowego: zgon i/lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej
- najdłuższy dostępny okres obserwacji jeśli dostępne były ≥2 okresy obserwacji

Szczegółowe dane dotyczące zidentyfikowanego przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Charakterystyka oraz wyniki przeglądu Bortoli 2020 [181]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Pośrednia ocena skuteczności klinicznej dla ON-A, NUS oraz braku leczenia dla punktu końcowego przeżycie bez zdarzenia (ang. event free survival), u pacjentów z objawowym SMA o wczesnym początku (typ 1).
Przeszukiwane bazy	PubMed, opinia ekspertów klinicznych
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania kliniczne
Liczba badań/liczba pacjentów	<p>Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (ON-A) pochodziły z przedłużonej fazy badania START (badanie LT-001), do którego włączono 10 pacjentów z SMA 1, którzy otrzymali terapię ON-A. Okres obserwacji wynosił do 17 mies.</p> <p>Źródłem danych dla NUS było badanie II fazy o skróconym nazwie CS3A oraz badanie ENDEAR. Należy podkreślić, że badanie to zostało wykluczone z niniejszej analizy klinicznej ze względu na schemat dawkiowania NUS niezgodny z charakterystyką produktu leczniczego³. Dostępne wyniki z badania CS3A obejmowały 17 pacjentów, a okres obserwacji wynosił od 2 do 32 mies.</p> <p>Wyniki dla pacjentów nieleczonych ON-A lub NUS pochodziły z ramienia kontrolnego randomizowanego badania dla NUS (ENDEAR).</p>
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci z objawowym SMA o wczesnym początku (typ 1). ➤ Rozpoczęcie leczenia ON-A lub NUS przed ukończeniem 3 roku życia
Oceniana interwencja vs komparatory	<p>Porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ON-A vs brak leczenia ➤ NUS vs ON-A (2 okresy obserwacji) ➤ NUS vs brak leczenia
Punkty końcowe	<p>Przedmiotem analizy był parametr RMST (ang. restricted mean survival time), który został zdefiniowany jako pole powierzchni pod krzywą przeżycia, odzwierciedlające średnie przeżycie pacjentów. Zalecą przedstawienia danych w postaci parametru RMST, podobnie jak mediana jest uwzględnienie ogólnego kształtu krzywej przeżycia. Podobnie jak mediana, parametr RMST wyrażony jest w przedziale czasu.</p> <p>Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do zdarzenia, tj. zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej. Porównanie pośrednie pomiędzy 3 opcjami, ON-A, NUS lub brakiem leczenia przeprowadzono dla danych pochodzących z tego samego predefiniowanego punktu odcięcia okresu obserwacji.</p>
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Zdaniem autorów analizy, publikacja Bortoli 2020 nie spełniała kryteriów przeglądu systematycznego. W związku z powyższym ocena wiarygodności wg AMSTAR nie została przeprowadzona.
Źródło finansowania	Brak finansowania
Podtyp badania	Podtyp 1A (przeгляд z statystyczną agregacją danych)
Wyniki i wnioski	

³ NUS podawany w dawkach innych niż wskazane w CNPL. Spinaza (CNPL): w dniach 0, 14, 28, 63; badanie CS3A: w dniach 1, 15, 85, 253).

Obszar	Charakterystyka																																																																														
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	<p>Porównanie wartości RMST u pacjentów z SMA leczonych ON-A, NUS lub nieleczonych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>N</th> <th>Okres obserwacji (mies.)</th> <th>RMST (95% CI)</th> <th>Różnica RMST</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">PORÓWNIANIE NUS VS ON-A</td> </tr> <tr> <td>NUS</td> <td>17</td> <td>39</td> <td>28,63 mies. (27,34; 29,94)</td> <td>11,95 mies.^d</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>ON-A</td> <td>30</td> <td>39</td> <td>39,00 mies. [NC]^e</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">PORÓWNIANIE ON-A VS BRAK LECZENIA</td> </tr> <tr> <td>ON-A</td> <td>30</td> <td>57</td> <td>57,00 mies. [NC]^e</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Brak leczenia</td> <td>23</td> <td>57</td> <td>18,12 mies. (16,88; 19,36)</td> <td>38,88 mies.</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">PORÓWNIANIE NUS VS BRAK LECZENIA</td> </tr> <tr> <td>NUS</td> <td>17</td> <td>39</td> <td>28,13 mies. (23,12; 25,53)^f</td> <td>11,57 mies.</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Brak leczenia</td> <td>23</td> <td>33</td> <td>12,76 mies. (11,62; 13,91)^f</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">PORÓWNIANIE NUS VS ON-A DLA MAKSYMALNEGO OKRESU OBSERWACJI</td> </tr> <tr> <td>NUS</td> <td>17</td> <td>39</td> <td>28,63 mies. (27,34; 29,94)</td> <td>NC^g</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>ON-A</td> <td>30</td> <td>57</td> <td>57,00 mies. [NC]^e</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>NC – nie obliczalny (ang. not computable) a) Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej) wynosił 200%. b) Z porównań różnic w wartościach. c) Wartość podana w tabeli 1, w składowce podano wartości dla NUS: 21,05 mies. (19,88; 21,24) i dla braku leczenia 13,90 mies. (12,78; 15,04). d) Wartość raportowana w publikacji. Według obliczeń własnych: 30,81 mies.</p>	Interwencja	N	Okres obserwacji (mies.)	RMST (95% CI)	Różnica RMST	Wartość p	PORÓWNIANIE NUS VS ON-A						NUS	17	39	28,63 mies. (27,34; 29,94)	11,95 mies. ^d	NC	ON-A	30	39	39,00 mies. [NC] ^e			PORÓWNIANIE ON-A VS BRAK LECZENIA						ON-A	30	57	57,00 mies. [NC] ^e			Brak leczenia	23	57	18,12 mies. (16,88; 19,36)	38,88 mies.	NC	PORÓWNIANIE NUS VS BRAK LECZENIA						NUS	17	39	28,13 mies. (23,12; 25,53) ^f	11,57 mies.	<0,001	Brak leczenia	23	33	12,76 mies. (11,62; 13,91) ^f			PORÓWNIANIE NUS VS ON-A DLA MAKSYMALNEGO OKRESU OBSERWACJI						NUS	17	39	28,63 mies. (27,34; 29,94)	NC ^g	NC	ON-A	30	57	57,00 mies. [NC] ^e		
	Interwencja	N	Okres obserwacji (mies.)	RMST (95% CI)	Różnica RMST	Wartość p																																																																									
	PORÓWNIANIE NUS VS ON-A																																																																														
	NUS	17	39	28,63 mies. (27,34; 29,94)	11,95 mies. ^d	NC																																																																									
	ON-A	30	39	39,00 mies. [NC] ^e																																																																											
	PORÓWNIANIE ON-A VS BRAK LECZENIA																																																																														
	ON-A	30	57	57,00 mies. [NC] ^e																																																																											
	Brak leczenia	23	57	18,12 mies. (16,88; 19,36)	38,88 mies.	NC																																																																									
	PORÓWNIANIE NUS VS BRAK LECZENIA																																																																														
	NUS	17	39	28,13 mies. (23,12; 25,53) ^f	11,57 mies.	<0,001																																																																									
	Brak leczenia	23	33	12,76 mies. (11,62; 13,91) ^f																																																																											
	PORÓWNIANIE NUS VS ON-A DLA MAKSYMALNEGO OKRESU OBSERWACJI																																																																														
NUS	17	39	28,63 mies. (27,34; 29,94)	NC ^g	NC																																																																										
ON-A	30	57	57,00 mies. [NC] ^e																																																																												
Wnioski	<p>Wartości RMST były wyższe wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z NUS, zarówno dla przyjętego wspólnego punktu odcięcia okresu obserwacji (39 mies.), jak i dla maksymalnych okresów obserwacji (NUS: 39 mies., ON-A: 57 mies.). Wartość ta dla terapii ON-A była o ponad 10 mies. dłuższa niż w przypadku terapii NUS. Dla terapii ON-A wartości RMST były zawsze równe wartości predefiniowanego punktu odcięcia okresu obserwacji, co było spowodowane faktem, że w badaniu dla ON-A odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia wynosił 100%.</p>																																																																														
Ograniczenia	<p>Ograniczeniem analizy wskazywanym przez autorów publikacji Bartoli 2020 jest mała liczebność populacji, jak również różnice w długości okresów obserwacji. Dodatkowo, dane dla NUS nie pochodzą z dostępnego badania RCT (ENDEAR), a z innego badania II fazy, które zostało wykluczone z niniejszej analizy klinicznej. Wyniki dla ON-A oraz NUS pochodzą z krótkich okresów obserwacji, a obliczenia wartości RMST wykonane były w oparciu o estymowane krzywe Kaplana-Meiera.</p>																																																																														

3.4. Dabbous 2019

W ramach prac nad analizą kliniczną odnaleziono 2 publikacje prezentujące wyniki porównania pośredniego ON-A względem NUS wśród pacjentów z objawowym SMA typu 1.

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą ITC (ang. *indirect treatment comparison*) z wykorzystaniem metody Bayesa lub metody częstościowej przedstawiono w dwóch źródłach danych:

- Publikacja pełnotekstowa Dabbous 2019 [179, 180].
- Abstrakt konferencyjny Lorenzi 2018 [180].

Dane kliniczne uwzględnione w porównaniu pośrednim w obu analizowanych ramionach terapeutycznych (ON-A oraz NUS) uwzględniają medianę obserwacji wynoszącą 24 miesiące w ramieniu ON-A (badanie START) oraz 9 mies. dla NUS (badanie ENDEAR/SHINE), z wyjątkiem wyników dostępnych w doniesieniu konferencyjnym Lorenzi 2018, w którym przedstawiono dane po 12 mies. od podania ON-A lub pierwszej dawki NUS.

3.4.1. Charakterystyka przeglądu

Szczegółowe dane dotyczące metodologii oraz przedefiniowanych kryteriów włączenia badań do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Charakterystyka przeglądu Dobbous 2019 [179, 180]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Pośrednia ocena skuteczności klinicznej dla ON-A versus NUS w populacji pacjentów z SMA typu 1.
Przeszukiwane bazy	Brak danych
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Opublikowane badania kliniczne
Liczba badań/liczba pacjentów	2 badania kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badanie o skronimie START (ON-A) (N=80) ➤ Badanie o skronimie ENDEAR (NUS) (N=12)
Populacja	➤ Pacjenci z SMA typu 1
Oceniwana interwencja vs komparator	Porównanie pośrednie (ITC): <ul style="list-style-type: none"> ➤ ON-A vs NUS
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Przeżycie wolne od zdarzenia ➤ Kamienie miłowe rozwoju motorycznego ➤ Odpowiedź w skali CHOP-INTEND
Ocena wiarygodności (AMSTAR II)	Zdaniem autorów analizy publikacja nie spełniała kryteriów przeglądu systematycznego. W związku z powyższym ocena wiarygodności wg AMSTAR nie została przeprowadzona.
Źródło finansowania	Aveoic
Podtyp badania	Podtyp 1A (przeгляд systematyczny z statystyczną agregacją danych)

3.4.2. Przeżycie wolne od zdarzenia

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, tj. zgonu lub konieczności mechanicznej wentylacji było istotnie statystycznie niższe wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS.

Ponadto odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia po 12 mies. od podania ON-A lub pierwszej dawki NUS był wyższy wśród leczonych ON-A w porównaniu z terapią NUS, a różnica ta była istotna statystycznie.

Dane dotyczące punktu końcowego w zależności od długości okresu obserwacji zestawiono poniżej.

Tabela 27. Przeżycie wolne od zdarzenia* dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; ITC)

Punkt końcowy	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	NNT [95% CI]**
Porównanie pośrednie metoda częstościową					
Brak zgonu	12/12 (100%)	67/80 (84%)	1,2 [1,1; 1,3]	0,2 [0,1; 0,2]	7 [5; 13]
Brak konieczności stałej wentylacji mechanicznej	12/12 (100%)	62/80 (78%)	1,3 [1,1; 1,5]	0,2 [0,1; 0,3]	5 [4; 8]
Brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej	12/12 (100%)	49/80 (61%)	1,6 [1,4; 1,9]	0,4 [0,3; 0,5]	3 [2; 4]
Porównanie pośrednie metodą Bayesa					
Brak zgonu	12/12 (100%)	67/80 (84%)	1,2 [1,1; 1,3]	0,2 [0,1; 0,3]	7 [4; 12]
Brak konieczności stałej wentylacji mechanicznej	12/12 (100%)	62/80 (78%)	1,3 [1,2; 1,5]	0,2 [0,1; 0,3]	5 [4; 8]
Brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej	12/12 (100%)	49/80 (61%)	1,6 [1,4; 2,0]	0,4 [0,3; 0,5]	3 [2; 4]

Dane pochodzą z publikacji Dobson 2019a. Mediana okresu obserwacji: 24 mies. dla ON-A, 9 mies. dla NUS.

*Brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej (ON-A: przez ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego; NUS: ≥16 godz. na dobę przez ≥21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia).

Tabela 28. Przeżycie wolne od zdarzenia* po 12 mies. od rozpoczęcia badania dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA1 (porównanie pośrednie; ITC)

Punkt końcowy	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej	12/12 (100%)	43/80 (54%)	1,77 [1,49; 2,20]	0,44 [0,19; 0,39]	3 [2; 4]

Dane pochodzą z doświadczenia konferencyjnego Lorenzi 2018. Porównanie metodą Bayesa. *Zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej (ON-A: przez ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego; NUS: ≥16 godz. na dobę przez ≥21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia).

3.4.3. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

W badaniu START (pacjenci leczeni ON-A) w porównaniu z badaniem ENDEAR (pacjenci leczeni NUS) wyższy był odsetek pacjentów, który osiągnęli następujące kamienie milowe:

- kontrola głowy,
- obracanie z tyłu na bok,
- samodzielny siad ≥5 sekund oraz samodzielny siad ≥30 sekund

Tabela 29. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA1 (porównanie pośrednie; ITC)

Punkt końcowy (kamień milowy)	ON-A	NUS ^a	ON-A vs NUS			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	NNT [95% CI]**	
Porównanie pośrednie metodą częstościową						
Kontrola głowy	11/12 (92%)	16/73 (22%)	4,2 [2,6; 6,7]	0,7 [0,5; 0,9]	2 [2; 2]	
Obracanie z tyłu na boki	9/12 (75%)	7/73 (10%)	7,8 [3,6; 17,0]	0,7 [0,5; 0,9]	2 [2; 3]	
Samodzielny sied	Ogółem	bd	6/73 (8%)	nd	nd	
	≥5 s.	11/12 (92%)	bd	11,2 [5,1; 24,5] ^a	0,8 [0,7; 1,0] ^a	2 [2; 2] ^a
	≥10 s.	10/12 (83%)	bd	nd	nd	nd
	≥30 s.	9/12 (75%)	bd	9,1 [4,0; 21,0] ^a	0,7 [0,4; 0,9] ^a	2 [2; 3] ^a
Raczkowanie	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Podciąganie do stania	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Zdolność do stania	bd	1/73 (1%)	nd	nd	nd	
Samodzielne stanie	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Samodzielny chód	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Zdolność do mówienia	11/12 (92%)	bd	nd	nd	nd	
Przyciąganie ręki do ust	12/12 (100%)	bd	nd	nd	nd	
Sied z podparciem	11/12 (92%)	bd	nd	nd	nd	
Polykanie	11/12 (92%)	bd	nd	nd	nd	
Porównanie pośrednie metodą Bayesa						
Kontrola głowy	11/12 (92%)	16/73 (22%)	4,2 [2,7; 7,0]	0,7 [0,5; 0,8]	2 [2; 3]	
Obracanie z tyłu na boki	9/12 (75%)	7/73 (10%)	8,1 [3,8; 19,4]	0,7 [0,4; 0,9]	2 [2; 3]	
Samodzielny sied	Ogółem	bd	6/73 (8%)	nd	nd	
	≥5 s.	11/12 (92%)	bd	11,7 [5,7; 29,6] ^a	0,9 [0,6; 1,0] ^a	2 [2; 2] ^a
	≥10 s.	10/12 (83%)	bd	nd	nd	nd
	≥30 s.	9/12 (75%)	bd	9,5 [4,3; 24,7] ^a	0,7 [0,4; 0,9] ^a	2 [2; 3] ^a
Raczkowanie	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Podciąganie do stania	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Zdolność do stania	bd	1/73 (1%)	nd	nd	nd	
Samodzielne stanie	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	
Samodzielny chód	2/12 (17%)	bd	nd	nd	nd	

Punkt końcowy (kamień milowy)	ON-A	NUS ^a	ON-A vs NUS		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	NNT [95% CI]**
Zdolność do mówienia	11/12 (92%)	bd	nd	nd	nd
Przyciąganie ręki do ust	12/12 (100%)	bd	nd	nd	nd
Siad z podparciem	11/12 (92%)	bd	nd	nd	nd
Potykanie	11/12 (92%)	bd	nd	nd	nd

Dane pochodzą z publikacji Dobson 2019a. Mediana okresu obserwacji: 24 mies. dla ON-A, 9 mies. dla NUS.

^aOceniane wyłącznie u pacjentów, dla których czas od pierwszego podania NUS wyniósł ≥6 mies.

bd) Do porównania przyjęto wyniki dla samodzielnego szlaku ogólnie dla NUS.

3.4.4. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w skali CHOP-INTEND zdefiniowanej jako wzrost o ≥4 pkt było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów otrzymujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Odpowiedź w skali CHOP-INTEND^a dla porównania ON-A vs NUS [START vs ENDEAR] w terapii objawowego SMA1 (ITC)

Odpowiedź w skali CHOP-INTEND ^a	ON-A	NUS	ON-A vs NUS		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	NNT [95% CI]**
Porównanie pośrednie metodą częstościową					
W momencie ostatniej wizyty	12/12 (100%)	52/73 (71%)	1,4 [1,2; 1,6]	0,3 [0,2; 0,4]	4 [3; 6]
W 9. mies. trwania badania	12/12 (100%)	52/73 (71%)	1,4 [1,2; 1,6]	0,3 [0,2; 0,4]	4 [3; 6]
Porównanie pośrednie metodą Bayesa					
W momencie ostatniej wizyty	12/12 (100%)	52/73 (71%)	1,4 [1,2; 1,7]	0,3 [0,2; 0,4]	4 [3; 6]
W 9. mies. trwania badania	12/12 (100%)	52/73 (71%)	1,4 [1,2; 1,7]	0,3 [0,2; 0,4]	4 [3; 6]
W 12. mies. trwania badania	bd	bd	1,40 [1,23; 1,65]	0,28 [0,18; 0,40]	4 [3; 6]

Dane pochodzą z publikacji Dobson 2019a, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 24 mies. dla ON-A, 9 mies. dla NUS.

^aWzrost o ≥4 pkt. względem wartości początkowej.

** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Lorenzi 2018.

5.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczba pacjentów, u których zastosowano interwencje oddechową			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. WYNIKI WYSZUKIWANIA

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparawovek podawanego w monoterapii (produkt leczniczy Zolgensma®) w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego: „B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [13]. Komparatorem dla terapii genowej Zolgensma® (onasemnogen abeparawovek) we wnioskowanej populacji docelowej jest nusinersen (Spinraza®) oraz rysdyplam (Evrysdi®). Oba leki są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1). Powyższy wybór nusinersenu oraz rysdyplamu jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [16, 17], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów).

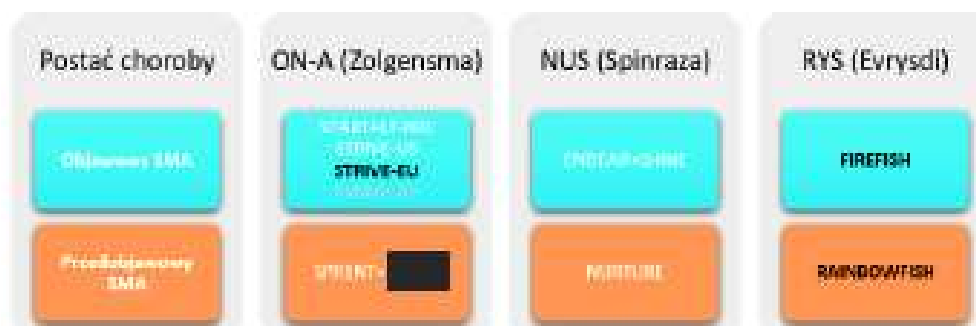
Należy zauważyć, iż zakres wskazań refundacyjnych dla nusinersenu oraz rysdyplamu (potencjalnych technologii alternatywnych dla ON-A) jest szerszy niż dla ocenianej interwencji i obejmuje m.in. populację pacjentów dorosłych, nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.

Wyniki wyszukiwania

W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, źródłem informacji o efektywności klinicznej ON-A w docelowej populacji pacjentów są badania: START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP (pacjenci z objawowym SMA typu 1) oraz SPR1NT (pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2) oraz ich przedłużenia: LT-001, [REDACTED]

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, praktykę kliniczną, jak również dostępne dowody naukowe w analizie efektywności klinicznej uwzględniono:

- Ocenę efektywności klinicznej onasemnogen abeparawovek (ON-A) w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA oraz obecnością 2 lub 3 kopii SMN2 – SPR1NT i jego przedłużenie [REDACTED]
- Ocenę efektywności klinicznej onasemnogen abeparawovek (ON-A) w populacji pacjentów z objawowym SMA – START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP wraz z długoterminowymi badaniami LT-001, [REDACTED]
- Zestawienie danych bez dopasowania w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA dla ON-A (SPR1NT, [REDACTED]) vs NUS (NURTURE) oraz dla ON-A vs RYS (RAINBOWFISH),
- Zestawienie danych bez dopasowania w populacji pacjentów z objawowym SMA dla ON-A (START i jego przedłużenie LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR i jego przedłużenie SHINE) oraz dla ON-A vs RYS (FIREFISH wraz z fazą extension).



Mając na uwadze fakt, że porównania pośrednie bez dostosowania cechują się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, dodatkowo przedstawiono porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) w oparciu o analizy opublikowane (Ribero 2022 [183], Bischof 2021 [178, █████], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]) lub ██████████

Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano rejestr badań klinicznych RESTORE, 3 programy wczesnego dostępu (ATU, MAP, GMAP), 2 badania obserwacyjne (Waldrop 2020, Lotzer 2023), prospektywne badanie pilotażowe Zang 2023 oraz analizę bezpieczeństwa dla opcji terapeutycznych stosowanych wśród pacjentów z SMA przedstawioną w publikacji Zhuang 2023.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla Zolgensma®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W POPULACJI PACJENTÓW Z PRZEDOBJAWOWYM SMA – ANALIZA GŁÓWNA

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne, wielośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy SPRINT, w którym analizowano zastosowanie pojedynczej dawki onasemnogenu abeparaweku podawanego dożylnie (ON-A), u niemowląt w wieku do 6 tygodni z przedobjawową postacią SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2.

Wyniki badania SPRINT uwzględniającym dane dla populacji docelowej tj. pacjentów przedobjawowych SMA przedstawione zostały dla różnych okresów obserwacji:

➤ Wyniki dla analiz okresowych (ang. *interim analysis*):

Przedstawione w postaci: posterów/abstraktów konferencyjnych [25, 26, 27, 28, 29, 30], danych dostępnych w rejestrach klinicznych [31, 32, 33], informacji na stronie EMA [34], jak również danych

➤ Wyniki końcowe/finalne (data odcięcia danych: czerwiec 2021 r.):

Wyniki końcowe dla daty odcięcia danych cut-off czerwiec 2021 r. zostały przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 (Strauss 2022a [23] oraz Strauss 2022b [24]). Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej terapii genowej ON-A przedstawione zostały w materiałach

Należy podkreślić, iż jedynie wyniki badania SPRINT pochodzące z najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji (wyniki końcowe) zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 (Strauss 2022a [23] oraz Strauss 2022b [24]), stanowiących najbardziej wiarygodne źródło danych.

Wyniki fazy przedłużonej do badania SPRINT →

W wyniku niniejszej aktualizacji analizy (wyszukiwanie przeprowadzone do grudnia 2023 roku) zidentyfikowano również abstrakty/doniesienia konferencyjne do badania SPRINT [261 - 270], niemniej jednak nie przedstawiały one dodatkowych danych, innych niż zidentyfikowane w postaci publikacji pełnotekstowych lub nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (dane pochodzące z analiz *post-hoc*).

W oparciu o informacje przedstawione w publikacjach pełnotekstowych Strauss 2022 [23, 24] dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. *final results*) do badania SPRINT włączono:

- 14 pacjentów z 2 kopiami genu SMN2 (kohorta 1) [23];
- 15 pacjentów z 3 kopiami genu SMN2 (kohorta 2) [24].

W przypadku wszystkich wcześniejszych analiz okresowych, w których uwzględniono dane dla krótszych okresów obserwacji badania SPRINT [REDACTED] nie były dostępne dane w postaci publikacji pełnotekstowych.

Szczegółowe informacje dotyczące źródeł oraz zakresu danych do badania SPRINT z uwzględnieniem różnych okresów obserwacji (analiz okresowych) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Źródła danych do badania SPRINT oraz [REDACTED]

Okresy obserwacji (data odjęcia danych)	Populacja pacjentów, n		Mediana wieku pacjentów w momencie cut-off (zakres)		Mediana czasu trwania badania w momencie cut-off (zakres)	
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
Dane źródłowe wykorzystane w AKL opracowanej przez [REDACTED] [25–37]						
29 czerwca 2018 roku ^a	1 ^a	0 ^a	bd	nd	bd	bd
27 września 2018 roku	6	1	bd	bd	bd	bd
28 stycznia 2019 roku ^a	[REDACTED]	[REDACTED]	bd	bd	bd	bd
8 marca 2019 roku	8	9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22 marca 2019 roku	8	12	bd	bd	bd	bd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dane źródłowe zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu (2024 rok) [23, 24]						
Czerwiec 2021 roku	14 ^{AA}	15 ^{AA}	bd	bd	bd	bd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

bd – brak danych;

^a Postery/abstrakty konferencyjne, dane z rejestrów badań klinicznych, dane dostępne na stronie EMA, [REDACTED]

^{AA} Dane opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych Strass 2022 [23, 24]; [REDACTED]

5.2. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania

Populację badania SPRINT stanowiły niemowlęta do 6 miesiąca życia (≤ 42 dni) w momencie rozpoczęcia leczenia, przed pojawieniem się objawów SMA (ang. *presymptomatic*) oraz z 2 lub 3 kopiami genu SMN2.

Głównymi kryteriami włączenia pacjentów do badania były:

- Zdolność do przełykania płynów udowodniona z wykorzystaniem formalnego przytłózkowego testu przełykania;
- Złożony potencjał czynnościowy mięśni (CMAP) ≥ 2mV;
- Wiek ciążowy 35–42 tygodnie

Kryterium wyłączenia pacjentów z badania były m.in.:

- Masa ciała w momencie skriningu wynosząca < 2 kg;

- Hipoksemia (saturacja <96% w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddychowego) w momencie skringingu lub saturacja <92% dla wysokości >1000 m w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddychowego w momencie badań przesiewowych;
- Objawy lub symptomy w momencie skringingu sugerujące SMA;
- Tracheostomia lub aktualne profilaktyczne stosowanie lub konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie przez dowolny okres przed lub w momencie skringingu;
- Otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego produktu (w tym nusinersenu) stosowanego z intencją wyleczenia SMA.

Charakterystykę pacjentów w badaniu SPR1NT, w zależności od liczby kopii genu SMN2, dla kluczowych cech demograficznych i klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SPR1NT (kluczowe cechy demograficzne i kliniczne) [23–37]

Charakterystyka wyjściowa		DN-A	
		2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
Liczebność grup		14	15
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w dniach ^b	Średnia (SD)	20,6 (7,5)	28,7 (11,68)
	Mediana (zakres)	21 (8–34)	32,0 (9–43)
Masa ciała w kilogramach: średnia (SD)		3,6 (0,39)	4,1 (0,52)
Płeć męska (%)		29	40
Wiek ciążowy w momencie urodzenia w tygodniach, średnia (SD)		38,2 (1,42)	38,8 (1,47)
Osiągnięte kamienie milowe (%)	Kontrola głowy ^a		
	Mediana (zakres)		–

NI – nie raportowano

a) Żaden pacjent nie osiągnął innego kamienia milowego (poza kontrolą głowy) w momencie włączenia do badania

b) Wynik w skali 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie

c) Zgodnie z protokołem do badania oceny w skali CHOP-INTEND nie przeprowadzono w kohorcie pacjentów z 3 kopiami SMN2 (skala CHOP-INTEND dedykowana jest pacjentom z SMA 1).

Liczebność populacji z przedobjawowym SMA bez względu na liczbę kopii genu SMN2 jest zbliżona (2 kopie: 14 pacjentów vs 3 kopie genu: 15 pacjentów).

Wśród noworodków z 2 kopiami SMN2 odnotowano niższą względem pacjentów z 3 kopiami genu SMN2 medianę wieku (21 dni vs 31 dni). Mediana wieku w momencie diagnozy w obu populacjach pacjentów wynosiła 8 dni.

Masa ciała dzieci z 2 kopiami genu była niższa względem pacjentów z 3 kopiami (3,6 kg vs 4,1 kg). Zdecydowaną większość pacjentów z 3 kopiami genu względem osób z 2 kopiami stanowili chłopcy (40% vs 29%). Wiek ciążowy w momencie urodzenia niemowląt był zbliżony, bez względu na liczbę kopii genu. Mediana wyniku w skali CHOP-INTEND wynosiła: 48,5 punktów (zakres: 28–57) wśród dzieci z 2 kopiami SMN2, natomiast w przypadku noworodków z 3 kopiami SMN2 nie przeprowadzono oceny w niniejszej skali.

5.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu stosowano jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 11 x 10¹⁴ vg/kg mc. Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego dla terapii genowej Zolgensma® [12].

Okres obserwacji wynosił do 18 mies. życia dziecka od podania ON-A dla pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz do 24 mies. życia dziecka od podania leku dla pacjentów z 3 kopiami SMN2. Po zakończeniu badania SPRINT pacjentów zakwalifikowano do fazy przedłużonej.

5.4. skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego w definicji BSID-III (Bayley'a) i WHO-MGRS;
- Przeżycie wolne od zdarzenia;
- Przeżycie całkowite;
- Status oddechowy oraz odżywiania;
- Utrzymanie prawidłowej masy ciała;
- Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP INTEND
- Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju;
- Zdolność przełykania;
- Ocena rozwojowa w skali BSID-III (Bayley'a);
- Wynik skalowany ≥ 4 w neuronorozwojowej skali BSID-III (Bayley'a);

Wyniki badania SPRINT przedstawiono z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji, określonych w oparciu o daty odcięcia danych (ang. *data cut-off*; DCO):

- Data odcięcia danych *cut-off* czerwiec 2021 r.:

Dane przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 [23, 24]. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej terapii genowej ON-A przedstawione zostały w materiałach nieopublikowanych udostępnionych przez Zleceniodawcę *Pre-symptomatic Global Value Dossier, Zolgensma (onasemnogene obeparvovec)* [45]. Ocena kluczowych punktów końcowych przeprowadzono do wieku 18 lub 24 miesięcy, kolejno pacjentów z 2 lub 3 kopiami genu SMN2.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania SPRINT, u których zastosowano terapię genową ON-A (14 osób w kohorcie z 2 kopiami SMN2 i 15 pacjentów z 3 kopiami SMN2).

Dodatkowe dane dla ON-A np. w zakresie oceny

złożonego mięśniowy potencjał czynnościowy (CMAP) przedstawiono w załączniku 16.6

5.4.1. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

W badaniu SPRINT analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe w rozwoju ruchowym wg definicji BSID-III (Bayle'a), jak również wg kryteriów WHO-MGRS. Analizowano również medianę wieku pacjentów, w którym najwcześniej osiągnięto dane kamienie milowe, jak również moment osiągnięcia lub nieosiągnięcia przez pacjentów danego kamienia milowego.

Definicja WHO-MGRS określa prawidłowy rozwój motoryczny niemowląt jako 99 percentyl, tj. oznacza górną granicę, tzw. okno dla prawidłowego rozwoju każdego kamienia milowego w rozwoju motorycznym: 1) siedzenie bez wsparcia – 279 dni, 2) rączkowanie z wykorzystaniem rąk i nóg (kolana) – 409 dni, 3) stanie z pomocą – 348 dni, 4) chodzenie z pomocą – 418 dni, 5) samodzielne stanie – 514 dni, 6) samodzielne chodzenie – 534 dni.

Wyniki dla ocenianych kamieni milowych w rozwoju ruchowym przedstawiono odrębnie dla populacji niemowląt z:

- 2 kopiami genu SMN2, osiągniętymi do 18 miesiąca życia dzieci (kohorta 1) [23, 38];
- 3 kopiami genu SMN2 osiągniętymi do 24 miesiąca życia dzieci (kohorta 2) [24, 38].

Głównym punktem końcowym w populacji z 2 kopiami genu SMN2 była umiejętność siedzenie bez podparcia przez 30 sekundy wg definicji BSID-III, natomiast u pacjentów z 3 kopiami SMN2 umiejętność stania przez \geq 3 sekundy wg definicji WHO-MGRS.

Dodatkowo w zakresie oceny kamieni milowych rozwoju motorycznego przedstawiono dane dla pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badania SPRINT, ■■■■■■■■■■

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego w badaniu SPRINT oraz w badaniu [REDACTED] dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.

Kamienie milowe rozwoju motorycznego wg kryteriów BSID-III i WMO-ABCES		SPRINT OCS: czerwiec 2021 r.	
		3 kopie SMN2 Osiągnięta do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięta do wieku 24 mies. [N=15]
CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW			
Wiek pacjentów w momencie diagnozy	Mediana; dzień (zakres)	8 (1;14)	8 (2;26)
Wiek pacjentów w momencie podania ON-A	Średnia, miesiąc (SD)	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas od podania ON-A	Mediana; dzień (zakres)	21 (8; 34)	32 (9;43)
	Średnia, miesiąc (SD)	bd	bd
Czas od podania ON-A	Mediana; dzień (zakres)	bd	bd
	Średnia, miesiąc (SD)	bd	bd
PUNKT KOŃCOWY: OSIĄGNIĘCIE KAMIENI MILOWYCH W RZEWOLU MOTORYCZNYM WG DEFINICJI BSID-III (BAYLEYA)			
Średni czas 2-30 sekund	n/N (%)	14/14 (100)	14/15 (93)
	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień milowy, [dnie (95% CI) (zakres)]# lub miesiąc [zakres; mIn; max]#	265 (216; 277) [172; 354]#	[REDACTED]
	Moment osiągnięcia kamienia milowego*, n (%)	99 procentyl poza 99 procentylam	11 (79) 3 (21)
Średni czas 3-3 sekund	Nie osiągnięto	0 (0)	bd
	n/N (%)	11/14 (79)	15/15 (100)
Średni czas 3-3 sekund	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień milowy, [dnie (95% CI) (zakres)]# lub miesiąc [zakres; mIn; max]#	459 (402; 513) [327; 564]#	377 [284; 549]#

		SP RUMY	
		DGS: czerwiec 2021 r.	
Kamienie młotowe na woju motorycznego wg kryteriów SMD-III i WHO-MGCS	2 kopie SMD2	3 kopie SMD2	
	Osiągnięta do wieku 18 mies. [N=14]	Osiągnięta do wieku 24 mies. [N=15]	
Kontrola głowy 2-3 sekund	Moment osiągnięcia kamienia młotowego*, n (%)	7 (50)	
	99百分位		
	p.oza 99百分位	4 (29)	bd
	Nie osiągnięto	3 (21)	bd
n/N (%)	9/9 (100)*		
Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młotowy, [dł (95% CI) zakres]# lub miesiąc [zakres; mł; max]##	5,6 (4,8; 6,6) [3,5;10,2]#		
Kontrola głowy 2-3 sekund	Moment osiągnięcia kamienia młotowego*, n (%)	bd	bd
	99百分位		
	p.oza 99百分位	bd	bd
	Nie osiągnięto	bd	bd
n/N (%)	13/13 (100)*		
Obracanie szyi na bok#	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młotowy, [dł (95% CI) zakres]# lub miesiąc [zakres; mł; max]##	2,68 (2,14; 3,55) [1,18; 5,51]#	
	Moment osiągnięcia kamienia młotowego*, n (%)	bd	bd
	99百分位	bd	bd
	p.oza 99百分位	bd	bd
Nie osiągnięto	bd	bd	
n/N (%)	14/14 (100)		
Stanie z podparciem c	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młotowy, [dł (95% CI) zakres]# lub miesiąc [zakres; mł; max]##	4,11 (3,14; 4,70) [1,90; 5,64]#	

		SP RUMY	
		DGS: czerwiec 2021 r.	
		2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
		Osiągnięta do wieku 18 mies. [N=14]	Osiągnięta do wieku 24 mies. [N=15]
Kamienie młowe rozwoju motorycznego wg kryteriów 6810-01 i WHO-4GCS	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	99 percentyl poważ 99 percentylem	
	n/N (%)	6 (43)	
	Nie osiągnięto	8 (57)	bd
		0 (0)	bd
	n/N (%)	9/14 (64)	
Razie leżenie z 5 stopni*	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dł (95% CI) [zakres]]# lub miesiąc [zakres; min; max]##	431 (316; 446) [268; 459]#	
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	99 percentyl poważ 99 percentylem	
	n/N (%)	4 (29)	
	Nie osiągnięto	5 (36)	bd
	n/N (%)	5 (36)	bd
Podążanie do siebie	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dł (95% CI) [zakres]]# lub miesiąc [zakres; min; max]##	11/14 (79)	
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	99 percentyl poważ 99 percentylem	
	n/N (%)	3/6 (50; 457) [268; 555]#	
	Nie osiągnięto	6 (43)	NR*
	n/N (%)	5 (36)	bd
	n/N (%)	3 (21)	bd
Chód i podpieranie*	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dł (95% CI) [zakres]]# lub miesiąc [zakres; min; max]##	376 (356; 457) [268; 555]#	
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	99 percentyl poważ 99 percentylem	
	n/N (%)	11/14 (79)	
	n/N (%)	6 (43)	
	n/N (%)	5 (36)	
	n/N (%)	3 (21)	

		SPRINT	
		DGS: czerwiec 2021 r.	
Kamienie młowe nowo wyją motorycznego wg kryteriów 85D-8I i WHO-MGCS	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	5 (36)	bd
		3 (21)	bd
		9/14 (64)	14/18 (80)
		5/26 (42%) (367; 564)†	bd
Samodzielny chód z 5 kroków	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dł (95% CI) [zakres]† lub miesiąc [zakres; mł; max]†	5 (35,7)†	bd
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	bd	bd
		bd	bd
		bd	bd
PUNKT KOŃCOWY: OSIĄGNIĘCIE KAMIENI MŁOWYCH PODWOJU MOTORYCZNYM WSKRZESZ W WHO-MGCS			
Samodzielny ślad	n (%)	14 (100)	14 (83,3)
	(97,5%-CI) p	(7); 100); p < 0,0001	bd
	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dł (95% CI) [zakres]† lub miesiąc [zakres; mł; max]†	271 (230, 334) [90, 555]†	bd
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	10 (73)	10 (66,7)
	4 (29)	bd	
	0 (0)	bd	
Bardzo ciężki*	n (%)	10 (73)	14 (83,3)
	(97,5%-CI) p	(4); 92); p = 0,0001	bd

		SPRINT	
		DGS: czerwiec 2021 r.	
		2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
		Osiągnięta do wieku 18 mies. [N=14]	Osiągnięta do wieku 24 mies. [N=15]
Kamienie młotowe nowo wyją modyfikowanego wg kryteriów 8510-01 i WHO-4MGCS	Mediana wieku w którym najwcześniej osiagnięto kamień młotowy, [dnia (95% CI) (zakres)]# lub miesiąc [zakres; min; max]##	402 (317, 448) [250, 501]#	[redacted]
	Moment osiągnięcia kamienia młotowego*, n (%)	5 (36)	[redacted]
	99 percentyl p oza 99 percentyłem	5 (36)	bd
	Nie osiągnięto n (%)	4 (29)	bd
Stwierdzenie podparcia	Mediana wieku w którym najwcześniej osiagnięto kamień młotowy, [dnia (95% CI) (zakres)]# lub miesiąc [zakres; min; max]##	14 (100) (77; 100); p < 0,0001	14 (93,3)
	Moment osiągnięcia kamienia młotowego*, n (%)	5 (36)	[redacted]
	99 percentyl p oza 99 percentyłem	9 (54)	bd
	Nie osiągnięto n (%)	0 (0)	bd
Chód z podparciem	Mediana wieku w którym najwcześniej osiagnięto kamień młotowy, [dnia (95% CI) (zakres)]# lub miesiąc [zakres; min; max]##	388 (332, 459) [266, 555]#	[redacted]
	Moment osiągnięcia kamienia młotowego*, n (%)	5 (36)	[redacted]
	99 percentyl p oza 99 percentyłem	9 (54)	bd
	Nie osiągnięto n (%)	0 (0)	bd
		12 (86) (57; 98); p < 0,0001	14 (93,3)
		447 (400, 493) [367, 555]#	[redacted]
		5 (36)	[redacted]
		7 (50)	bd

		SPRINT	
		DGS: czerwiec 2021 r.	
Kamienie młowe nowo wyją modyfikowanego wg kryteriów ISID-III i WHO-IGCS	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	2 (14)	bd
	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dol (95% CI) [zakres]]# lub miesiąc [zakres; mł; mas]##	493 (439, 541) [367, 564]#	[zakres]
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	5 (36)	bd
Samodzielne stania*	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	4 (29)	bd
	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dol (95% CI) [zakres]]# lub miesiąc [zakres; mł; mas]##	10 (71)	14 (93,3)
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	10 (71)	bd
Samodzielny chód	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	5 (43)	bd
	Mediana wieku w którym najwcześniej osiągnięto kamień młowy, [dol (95% CI) [zakres]]# lub miesiąc [zakres; mł; mas]##	493 (439, 537) [367, 564]#	[zakres]
	Moment osiągnięcia kamienia młowego*, n (%)	4 (29)	bd
PUNKT KORONOWY: NAJWIĘZSZY OSIĄGNIĘTY KAMIEŃ MŁOWY (ang. Ngła t młwinowes achieweł)		4 (29)	bd
Skala ISID-III	Stanie i podparciem	2 (14)	bd

Kamienie milowe na woju merytorycznego wg kryteriów SMD-III i WHO-MGCS		SPRINT	
		2 kopie SMM2 Osiągnięta do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMM2 Osiągnięta do wieku 24 mies. [N=15]
Definicja WHO-MGCS	Chód z podparciem	n (%)	bd
	Stanie bez wspierania	n (%)	bd
	Samodzielny chód	n (%)	bd
	Stanie z podparciem	n (%)	bd
Chód z podparciem	Chód z podparciem	n (%)	bd
	Samodzielny chód	n (%)	bd

bd – brak danych; MB – nie raportowano

[REDACTED]

a) U 5 pacjentów odlegnięcie kamienia milowego zostało kontroliglowy oraz obrótu z tyłu na boki przed zastosowaniem dawki leku (ON-A)

b) Obróca się z tyłu na przawy i lewy bok

c) Utrzymuje własną wagę przez 2 s., używając dwóch rąk do utrzymania równowagi

d) Porusza się do przodu o 25 stóp na stojąc na kolanach i dłoniach

e) Podnosi się do pozycji stojącej korytarze z łóżka lub innego wygodnego przedmiotu do podparcia

f) Chodzi z pomocą wykonując ukonyrowanie, naprzemiennie ruchy krobowe

g) Wykonuje co najmniej 5 kroków, wykonując się z kontynuacją i równowagą

h) Porusza się do przodu i tyłu naciskając na kolanach i dłoniach, brzoach nie dotyka podłogi, wykonuje 25 chęps i konsultowane ruchy z zgięciem

i) Dłonie stoi w pozycji wyprostowanej na obu nogach, trzymając się dłońmi stabilnego przedmiotu (np. mebla). Bez oparcia się o niego. Celem nie dotyka stabilnego przedmiotu, a nogi podtrzymują większość ciężaru ciała. Dłonie stoi w ten sposób z pomocą przez 210 sekund

- j) Dziecko w pozycji przonożnej, z prostymi plecami. Dziecko wykonuje kroki w bok lub do przodu, trzymając się jednej lub obu rąk stabilnego przedmiotu (np. mebla). Jedna noga porusza się do przodu, druga podtrzymuje ciężar ciała.
k) Dziecko stoi w pozycji wyprostowanej, na obu stopach (nie na palcach), z wyprostowanymi plecami. Może utrzymać 100% ciężaru ciała, nie ma kontaktu z oporą ani przedmiotem. Dziecko stoi samo przez co najmniej 30 sekund.
- l) Samodzielne chodzenie. Dziecko samodzielnie wykonuje 25 kroków w pozycji przonożnej, z wyprostowanymi plecami. Jedna noga porusza się do przodu, podczas gdy druga utrzymuje większość ciężaru ciała. Nie ma kontaktu z oporą ani przedmiotem.
- m) Według definicji rozwoju motorycznego danej WHO-MGAS dotyczącej przewidywanego rozwoju niemowlę, około dnia przewidzianego rozwoju każdego kamienia milowego w rozwoju motorycznym gradientowa się następująco: zabalenie błękitnizacji – 279 dni, naciąganie z wykozystaniem rękiozd (kotan) – 409 dni, stanie z pomocą – 345 dni, chodzenie z pomocą – 438 dni, samodzielne stanie – 534 dni, samodzielne chodzenie – 534 dni.

OŚIĄGNIĘCIE KAMIENI MIŁOWYCH W ROZWOJU RUCHOWYM WG DEFINICJI BSID-III

Siedzenie bez podparcia przez 30 sekund – główny punkt końcowy w populacji dzieci z 2 kopiami genu SMN1

- Pacjenci z 2 kopiami genu SMN2: U wszystkich przedobjawowych pacjentów z SMA i 2 kopiami genu (100% pacjentów) odnotowano wystąpienie głównego punktu końcowego czyli umiejętności samodzielnego siedzenia u niemowląt przez ≥ 30 sekund wg definicji BSIRD-III na dowolnej wizycie kontrolnej do osiągnięcia wieku 18 miesięcy. 11 z 14 pacjentów z 2 kopiami genu (79%) było w stanie siedzieć samodzielnie w wieku 265 dni (mediana) lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99 percentyl dla osiągnięcia tego kamienia milowego.
- Pacjenci z 3 kopiami genu SMN2: 93% pacjentów z przedobjawowym SMA i 3 kopiami genu SMN2 (14/15 pacjentów) osiągnęło zdolność samodzielnego siedzenia ≥ 30 sekund na dowolnej wizycie do osiągnięcia wieku 24 miesięcy. 11 z 15 pacjentów było w stanie samodzielnie siedzieć w wieku 7,6 miesiąca (mediana) lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99 percentyl dla osiągnięcia tego kamienia milowego.

Umiejętność stania przez co najmniej 3 sekundy – główny punkt końcowy w populacji dzieci z 3 kopiami genu SMN2

- Pacjenci z 2 kopiami genu SMN2: U 11/14 (79%) osiągnięto kamień milowy w postaci umiejętności samodzielnego stania u niemowląt przez ≥ 3 sekundy wg definicji BSID-III na dowolnej wizycie kontrolnej do osiągnięcia wieku 18 miesięcy. 7 z 14 pacjentów z 2 kopiami genu (50%) było w stanie stać samodzielnie w wieku 459 dni (mediana) lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99 percentyl dla osiągnięcia tego kamienia milowego.
- Pacjenci z 3 kopiami genu SMN2: u wszystkich osób z 3 kopiami SMN2 (15/15) wystąpił główny punkt końcowy czyli zdolność samodzielnego stania ≥ 3 sekund na dowolnej wizycie do osiągnięcia wieku 24 miesięcy. 14/15 pacjentów (93,3%) było w stanie samodzielnie stać w wieku 377 dni (mediana) lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99 percentyl dla osiągnięcia tego kamienia milowego.

U wszystkich przedobjawowych pacjentów z SMA, bez względu na liczbę kopii genu SMN2 odnotowano wystąpienie następujących kamieni milowych ocenianych wg definicji BSIRD-III:

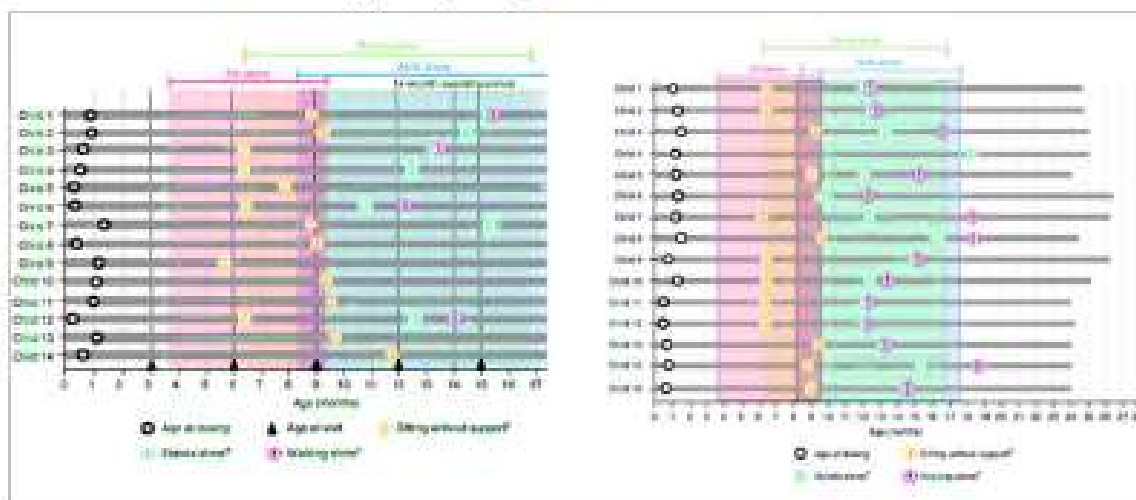
- Kontrola głowy ≥ 3 sekund – 100% pacjentów
- Obracanie się dzieci z tyłu na boki – 100% pacjentów

Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli pozostałe kamienie milowe rozwoju motorycznego według definicji BSID-III na dowolnej wizycie kontrolnej do osiągnięcia wieku 18 lub 24 miesięcy są następujące:

- Umiejętność stania z podparciem: 14/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (100%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93,3%);
- Raczkowanie ≥ 5 stóp: 9/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (64%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93,3%);
- Podciąganie do stania: 11/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (79%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93,3%);
- Chód z podparciem: 11/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (79%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93,3%);
- Samodzielny chód: 9/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (64%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93%)

Wyniki dla głównych punktów końcowych badania SPRINT (samodzielne siedzenie, samodzielne stanie) oraz dla samodzielnego chodu w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, w tym dla głównych punktów końcowych w badaniu SPRINT dla ON-A w terapii przedobojawowego SMA



OSIĄGNIĘCIE KAMIENI MIŁOWYCH WG DEFINICJI WHO-MGRS

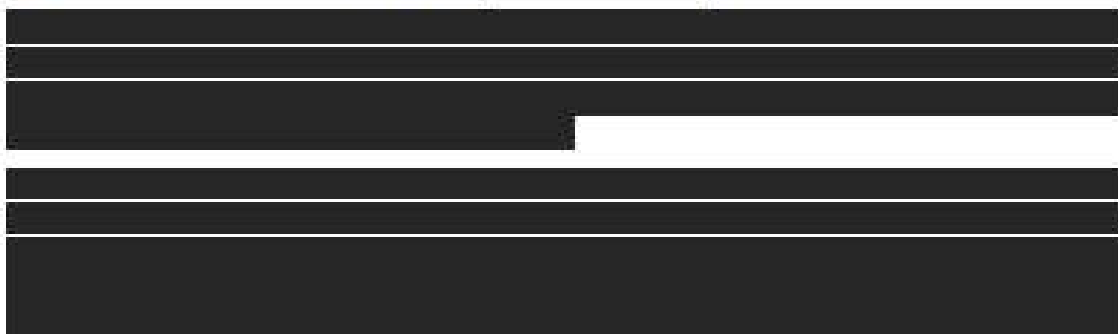
Pacjenci z 2 kopiami genu SMN2: U wszystkich przedobojawowych pacjentów z SMA i 2 kopiami genu (14/14 osób) obserwowano zdolność do samodzielnego siedzenia wg definicji WHO-MGRS na dowolnej wizycie kontrolnej do osiągnięcia wieku 18 miesięcy. 71% pacjentów z 2 kopiami genu było w stanie siedzieć samodzielnie w wieku 271 dni (mediana) lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99百分il dla osiągnięcia tego kamienia milowego.

Pacjenci z 3 kopiami genu SMN2: 93,3% pacjentów z przedobojawowym SMA i 3 kopiami genu SMN2 (14/15) osiągnęło zdolność samodzielnego siedzenia na dowolnej wizycie do osiągnięcia wieku 24 miesięcy. 10.15 pacjentów (66,7%) osiągnęło zdolność do samodzielnego siedzenia w wieku 8,8 miesiąca (mediana) lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99百分il dla osiągnięcia tego kamienia milowego.

Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe według definicji WHO-MGRS na dowolnej wizycie kontrolnej do osiągnięcia wieku 24 miesięcy są następujące:

- **Raczkanie:** 14/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (100%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93,3%);
- **Stanie z podparciem:** 11/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (79%) i 15/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (100%) zaczęło uzyskać umiejętność samodzielnego
- **Chód z podparciem:** 12/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (86%) i 14/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (93,3%)
- **Samodzielny chód:** 10/14 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (71%) i 15/15 pacjentów z 3 kopiami SMN2 (100%).

Wyniki fazy przedłużonej do badania SPRINT



[REDAKTOWANE]

Zastosowanie terapii genowej ON-A stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną w populacji niemowląt \leq 6 miesięcy życia z przedobjawową postacią SMA w zakresie rozwoju motorycznego wg definicji BSID-III oraz WHO-MGRS.

5.4.2. Przeżycie wolne od zdarzenia

W badaniu SPRINT analizowano liczby oraz odsetki pacjentów pozostających przy życiu i niewymagających stałej wentylacji mechanicznej (przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia) [34].

Przeżycie wolne od zdarzenia oceniano u pacjentów którzy przeżyli, nie wymagali stałej wentylacji i nie zostali wycofani z badania do 14 miesiąca życia, tj. od dnia 1 do 14 miesięcy życia pacjentów. Dodatkowo niniejszy punkt końcowy analizowano wśród pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badania SPRINT, czyli w badaniu [REDAKTOWANE]. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36 Przeżycie wolne od zdarzenia w badaniu SPRINT oraz w [REDAKTOWANE] dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA

Przeżycie wolne od zdarzenia	SPRINT		[REDAKTOWANE]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[REDAKTOWANE]	
	2 kopie SMN2 do 18 msc. życia [N=14]	3 kopie SMN2 do 24 msc. życia [N=15]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Brak zgonu i konieczności stałej wentylacji mechanicznej, n (%)	14/14 (100)	13/13 (100)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zgon, n (%)	0 (0)	0 (0)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Konieczność stałej wentylacji mechanicznej, n (%)	0 (0)	0 (0)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wszystkie (100%) dzieci, zarówno w kohorcie z dwoma, jak i trzema kopiami SMN2 żyły i nie wymagały stałej wentylacji w wieku 14 miesięcy oraz wyniki terapii zostały utrzymane do końca badania (18 mies. dla 2 kopii SMN2 oraz 24 mies. dla 3 kopii SMN2).

Wśród pacjentów leczonych ON-A z przedobjawową postacią SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2 nie odnotowano przypadków zgonu oraz konieczności stałej wentylacji mechanicznej od 1 dnia do 14-ego miesiąca życia dzieci (badanie SPRINT). [REDAKTOWANE]

5.4.3. Przeżycie całkowite

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37 Przecięcie całkowite w badaniu SPRINT oraz w badaniu [REDAKTOWANE] dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA

Punkt końcowy	SPRINT		[REDAKTOWANE]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[REDAKTOWANE]	
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Do 18 msc. życia [N=14]	Do 24 msc. życia [N=15]		
Zgon	0 (0)	0 (0)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wśród pacjentów leczonych ON-A z przedobjawową postacią SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2 nie odnotowano przypadków zgonu od dnia 1 dnia do 14-ego miesiąca życia dzieci (badanie SPRINT).

[REDAKTOWANE]

5.4.4. Status oddechowy oraz odżywiania

W badaniu SPRINT analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wymagane było zastosowanie wspomaganie oddechowego w postaci m.in. asystora kaszlu pozwalającego na nieinwazyjne oczyszczanie dróg oddechowych, wspomaganie oddechu stałym dodatnim ciśnieniem lub metodami inwazyjnymi.

Oceniano również częstość wspomaganie odżywiania z zastosowaniem akcesori do karmienia dojelitowego np. sondy. Powyższe punkty końcowe analizowano podczas całego okresu badania SPRINT oraz podczas fazy przedłużonej [REDAKTOWANE]. Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Status oddechowy oraz odżywiania w badaniu SPRINT oraz [REDAKTOWANE] dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA

Status oddechowy oraz odżywiania	SPRINT		[REDAKTOWANE]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[REDAKTOWANE]	
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Do 18 msc. życia [N=14]	Do 24 msc. życia [N=15]		
Konieczność wspomaganie oddechowego, n (%)	0 (0)	0 (0)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Konieczność wspomaganie odżywiania, n (%)	0 (0)	0 (0)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

bd= brak danych; [REDAKTOWANE]

Wśród pacjentów leczonych ON-A z przedobjawową postacią SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2 nie odnotowano przypadków konieczności wsparcia wspomaganie oddechowego, jak również wspomaganie oddychania podczas całego okresu obserwacji. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

5.4.5. Utrzymanie prawidłowej masy ciała

Autorzy badania SPRINT analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas okresu badania utrzymano prawidłową masę ciała zdefiniowaną jako masa ciała \geq 3 centyla zgodnie z normami rozwojowymi WHO lub brak doustnego/mechanicznego wspomagania odżywiania podczas każdej wizyty kontrolnej do wieku 18 i 24 miesięcy.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39 Utrzymanie prawidłowej masy ciała w badaniu SPRINT oraz w badaniu dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA

Utrzymanie prawidłowej masy ciała	SPRINT			
	DCS: czerwiec 2021 r.			
	2 kopie SMN2 do 18msc. życia [N=14]	3 kopie SMN2 do 24 msc. życia [N=15]		
Masa ciała \geq 3 centyla	13 (93)	10 (67)		

bd- brak danych

Prawidłowa masa ciała zgodnie z kryteriami WHO, tj. \geq 3 centyla, dopasowanymi do wieku pacjentów uczestniczących w badaniu została zachowana u 93% pacjentów z 2 kopiami genu SMN2, jak również u 67% dzieci z 3 kopiami genu podczas wszystkich wizyt kontrolnych do wieku 18 lub 24 miesięcy.

5.4.6. Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP INTED

Autorzy badania SPRINT oceniali zaburzenia nerwowo-mięśniowe u niemowląt z przedobjawową postacią SMA oraz 2 kopiami genu SMN2.

W przypadku populacji z 3 kopiami genu (zgodnie z protokołem badania) oraz nie analizowano niniejszego punktu końcowego.

Skala CHOP INTED obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn w skali od 0 do 4 punktów oddzielnie dla strony lewej i prawej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w niniejszej skali to 64 punkty.

Im wyższy wynik w skali tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa.

Dane dotyczące punktu końcowego ocenianego do 18 miesiąca życia dzieci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40 Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP INTEND w badaniu SPRINT oraz w [REDACTED] dla ON-A w terapii przedobojawowego SMA

Skala CHOP INTEND		SPRINT		[REDACTED]	
		DCS: czerwiec 2021 r.		[REDACTED]	
		2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	[REDACTED]	[REDACTED]
		do 18 msc. życia [N=14]	do 24 msc. życia [N=15]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba punktów \geq 40 pkt.	n (%)	14 (100)	bd	■	■
	97,5% CI; p	(77; 100); p<0,001	bd	■	■
Liczba punktów \geq 50 pkt.	n (%)	14 (100)	bd	■	■
	97,5% CI; p	(77; 100); p<0,001	bd	■	■
Liczba punktów \geq 58 pkt.	n (%)	14 (100)	bd	■	■
	97,5% CI; p	(77; 100); p<0,001	bd	■	■

bd= brak danych

U wszystkich pacjentów \leq 6 miesiąca życia z przedobojawową postacią SMA i 2 kopiami genu SMN2 obserwowano poprawę w zakresie sprawności mięśniowo-nerwowej w skali CHOP-INTEND, zdefiniowanej poprzez uzyskanie przez pacjentów odpowiednio \geq 40 pkt., \geq 50 pkt. oraz \geq 58 punktów w niniejszej skali.

Zastosowanie terapii genowej ON-A w docelowej populacji chorych znacząco poprawia sprawność mięśniowo-nerwową. Należy podkreślić, iż wszystkie niemowlęta z przedobojawową postacią SMA i 2 kopiami genu SMN2 uzyskało \geq 58 punktów na 64 możliwych do zdobycia w niniejszej skali, co świadczy o pozytywnym wpływie terapii genowej na redukcję zaburzeń nerwowo-mięśniowych w docelowej populacji chorych.

5.4.7. Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju

Ocena zdolności dzieci do prawidłowego rozwoju przeprowadzona została wyłącznie wśród pacjentów z przedobojawową postacią SMA i 2 kopiami genu SMN2. W próbie klinicznej SPRINT oceniano liczby oraz odsetki pacjentów, u których zdolność do prawidłowego rozwoju dzieci w wieku 18 miesięcy została zachowana.

Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju ogółem zdefiniowano jako spełnienie łącznie wszystkich wymienionych poniżej kryteriów w dniach 540-569:

- Zdolność do przełykania płynów potwierdzona z zastosowaniem formalnego przyłóżkowego testu przełykania (oceniało konsystencję rzadką lub bardzo rzadką, natomiast wynikiem testu było określenie czy sposób połykania jest był prawidłowy lub zdefiniowany jako „functional swallow” lub bezpieczny do połykania);
- Brak mechanicznego wsparcia odżywiania (poprzez rurkę gastrostomijną);
- Utrzymanie masy ciała \geq 3 centyla podczas oceny rozwoju fizycznego pacjentów (siatki centylowe), uwzględniając normy odpowiednie dla wieku oraz płci dzieci zgodnie z wytycznymi WHO w momencie oceny.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 41 Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju w badaniu SPRINT oraz dla ON-A w terapii przedobjawowej SMA

Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju		SPRINT		ON-A	
		DCS: czerwiec 2021 r.		DCS: czerwiec 2021 r.	
		2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
		Do 18 msc. życia [N=14]	Do 24 msc. życia [N=15]	Do 18 msc. życia [N=14]	Do 24 msc. życia [N=15]
Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju ogółem	n (%) 97,5% CI; p	12 (86) (57; 98); <0,0001	bd	12 (86)	bd
Zdolność do przetykania	n (%)	13 (93)	bd	13 (93)	bd
Zdolność do przetykania płynów i utrzymywanie masy ciała	n (%)	12 (86)	bd	12 (86)	bd
Brak mechanicznego wsparcia odżywiania	n (%)	14 (100)	bd	14 (100)	bd
Utrzymanie masy ciała ≥ 3 centyla	n (%)	13 (93)	bd	13 (93)	bd

bd – brak danych

U 86% pacjentów (12/14 osób) w wieku do 18 miesięcy utrzymano zdolność do prawidłowego rozwoju uwzględniając: 1) zdolność do przetykania płynów, 2) brak mechanicznego wsparcia oddychania oraz 3) utrzymanie masy ciała ≥ 3 centyla. W przypadku 93% pacjentów obserwowano zdolność do przetykania płynów, a w przypadku 86% pacjentów odnotowano zdolność do przetykania płynów + utrzymania masy ciała ≥ 3 centyla zgodnie z wytycznymi WHO. U wszystkich niemowląt z przedobjawową postacią SMA oraz 2 kopiami genu SMN2 nie było konieczności mechanicznego wsparcia odżywiania.

[Redacted content]

Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju		SPRINT		ON-A	
		DCS: czerwiec 2021 r.		DCS: czerwiec 2021 r.	
		2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
		Do 18 msc. życia [N=14]	Do 24 msc. życia [N=15]	Do 18 msc. życia [N=14]	Do 24 msc. życia [N=15]
Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju ogółem	n (%)	12 (86)	bd	12 (86)	bd
Zdolność do przetykania	n (%)	13 (93)	bd	13 (93)	bd
Zdolność do przetykania płynów i utrzymywanie masy ciała	n (%)	12 (86)	bd	12 (86)	bd
Brak mechanicznego wsparcia odżywiania	n (%)	14 (100)	bd	14 (100)	bd
Utrzymanie masy ciała ≥ 3 centyla	n (%)	13 (93)	bd	13 (93)	bd

[REDACTED]

5.4.9. Ocena rozwojowa w skali BSID-III (Bayley’a)

W badaniu SPRINT przeprowadzono ocenę motoryki małej oraz dużej wg skali BSID-III. Jest to skala pozwalająca na określenie opóźnień rozwojowych. Maksymalna liczba punktów wynosi 100. Wynik poniżej 85 punktów wskazuje na łagodne upośledzenie, natomiast niższy niż 70 na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie.

W zakresie oceny motoryki małej oceniana jest np. koordynacja wzrokowo-ruchowa, jakość chwytu, natomiast w przypadku motoryki dużej np. kontrola postawy czy jakość ruchów.

Wyniki w niniejszej skali przedstawiono w podziale na ocenę rozwojową uwzględniającą motorykę małą (ang. fine) i dużą (ang. gross) w postaci różnicy średnich zmian (wskaźnik surowy; ang. raw) oraz różnicy median (wskaźnik skalowany; ang. scaled), po zakończeniu obserwacji względem wartości wyjściowej.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego z uwzględnieniem motoryki małej i dużej w obu populacjach chorych (niemowlęta z 2 lub 3 kopiami genu SMN2) przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

Tabela 43. Zmiana liczby punktów w skali neurozwojowej BSID-II (ang. Bayley Scales for Infant and Toddler Development), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej w badaniu SPRINT oraz w [REDACTED] dla ON-A w tempie przedoijnego SMA

		SPRINT										
		2 kopie SMA2					3 kopie SMA2					
		DCS: czerwiec 2021 r.										
Różnica zmian względem wartości wyjściwej		Wartość surowa		Wartość składowa*		Wartość surowa		Wartość składowa*		Wartość składowa*		
n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	
Motoryka mała	13	2,9 (1,35)	3,0 (0; 6)	8,8 (1,53)	9,0 (5; 12)	14	3,1 (1,60)	3,0 (0; 6)	9,6 (3,99)	9,0 (5; 19)	■	
Motoryka duża	14	5,1 (2,76)	5,0 (2; 11)	9,6 (2,21)	10 (7; 14)	14	6,0 (2; 9)	5,0 (2; 12)	10,3 (1,98)	10,0 (7; 4)	■	
Doświ 30 / 1. mac.		13	1,5 (2,18)	1,0 (-1; 7)	1,1 (2,5)	1,0 (-2; 8)	14	1,6 (1,94)	2,0 (-2; 5)	0,4 (3,91)	2,0 (-10; 4)	■
Motoryka mała	14	0,9 (1,94)	1,0 (-3; 4)	-0,2 (1,63)	-0,5 (-3; 2)	13	2,6 (2,26)	2,0 (-2; 7)	0,4 (1,98)	1,0 (-5; 3)	■	
Motoryka duża	3	4,0 (2,65)	5,0 (1; 6)	3,0 (2,65)	4,0 (0; 5)	4	4,3 (1,50)	4,0 (3; 6)	3,8 (2,06)	3,5 (2; 6)	■	
2. mac.		3	6,0 (1,73)	5,0 (5; 8)	2,0 (1,00)	2,0 (1; 3)	4	6,5 (3,00)	6,0 (4; 10)	2,3 (2,63)	2,0 (0; 5)	■
Motoryka mała	13	4,5 (0,97)	4,0 (3; 6)	1,5 (1,20)	1,0 (0; 4)	13	5,3 (2,56)	6,0 (1; 10)	1,5 (3,62)	1,0 (-6; 7)	■	
3. mac.		13	5,7 (3,52)	5,0 (-1; 12)	-0,2 (3; 17)	0,0 (-6; 5)	13	7,7 (3,06)	9,0 (2; 12)	1,4 (2,22)	1,0 (-3; 5)	■
Motoryka duża	14	15,7 (2,87)	16,5 (10; 19)	0,4 (2,79)	1,0 (-5; 4)	13	15,6 (3,84)	16,0 (7; 21)	-0,2 (4,64)	0,0 (-8; 7)	■	
Motoryka mała												

Różnica zmian względem wartości wyjściowej		SPRINT												
		2 kopie SMN2				3 kopie SMN2				Wartość składowa*				
		Wartość surowa			Wartość składowa*			Wartość surowa			Wartość składowa**			
n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)
Miotonyleś duża	14	14,3 (5,22)	15,5 (3; 23)	-3,3 (4,05)	-2,5 (-12; 4)	13	16,6 (4,25)	17,0 (11;24)	-1,5 (3,26)	-1,0 (-6; 4)	■			
Miotonyleś mała	14	20,9 (3,08)	20,5 (16; 25)	0,1 (3;18)	-0,5 (-6; 5)	13	20,5 (2,40)	20,0 (17;25)	-0,9 (4,42)	-1,0 (-13; 5)	■			
Miotonyleś duża	14	22,4 (5,75)	23,0 (14; 33)	-4,4 (3,52)	-4,5 (-9; 3)	13	26,1 (4,11)	25,0 (21;32)	-2,2 (2,79)	-3,0 (-6; 2)	■			
Miotonyleś mała	10	25,1 (3,48)	25,5 (18; 31)	0,5 (3,50)	0,0 (-6; 7)	9	25,7 (2,74)	26,0 (19;28)	0,0 (4,69)	1,0 (-10; 4)	■			
Miotonyleś duża	10	26,6 (8,50)	26,0 (13;43)	-5,0 (4,32)	-6,0 (-9; 5)	9	33,6 (5,25)	34,0 (26;41)	-1,8 (3,93)	-2,0 (-8; 4)	■			
Miotonyleś mała	13	28,6 (1,98)	29,0 (25;31)	1,6 (2,02)	2,0 (-2;5)	8	30,1 (2,10)	31,0 (26;32)	2,3 (3,73)	3,5 (-5; 6)	■			
Miotonyleś duża	13	31,7 (6,36)	33,0 (22;45)	-5,4 (3,43)	-6,0 (-9; 3)	8	38,9 (2,36)	38,5 (36;43)	-1,8 (1,90)	-1,5 (-5;1)	■			
Miotonyleś mała	13	31,9 (2,82)	32,0 (28;38)	2,0 (3,04)	2,0 (-2; 9)	8	30,6 (2,26)	30,5 (28;35)	0,9 (2,59)	0,5 (-2; 6)	■			
Miotonyleś duża	14	37,1 (7,74)	39,0 (20;48)	-4,1 (3,25)	-4,0 (-8; 2)	6	43,1 (3,87)	43,5 (37;48)	-1,5 (2,79)	-1,0 (-6;2)	■			
Miotonyleś mała	bd	bd	bd	bd	bd	10	34,7 (2,26)	34,0 (32;38)	2,7 (2,45)	2,0 (0;-7)	■			

		SPRINT							
		DCS: czerwiec 2021 r.							
Różnica zmian względem wartości wyjściowej		2 kopie SMN2		3 kopie SMN2		Wartość skubien ^a			
		Wartość surowa		Wartość skubowana*		Wartość surowa			
n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	n	Średnia(SD)	Mediana (min; max)		
Miotonilia duża	bd	bd	bd	bd	10	44,9 (2,56)	45,5 (41,5-50)	-1,9 (1,91)	-1,5 (-5;1)
Miotonilia mała	bd	bd	bd	bd	10	37,0 (2,05)	36,5 (33-40)	1,5 (3,27)	1,5 (-6; 5)
Miotonilia duża	bd	bd	bd	bd	10	48,3 (3,13)	47,0 (40-54)	-1,6 (2,12)	-2,5 (-6; 2)

*Wartość skubowana przekształcona w celu oddzielenia wyników ustalonych przed i po podjęciu decyzji o podjęciu terapii SMA do wyników uwzględniających normy neurofizjologiczne powstające przy użyciu dla dzieci

2 kopie genu SMN2

U wszystkich 14 dzieci (100%) obserwowano stopniowe postępy w zakresie neurorozwoju wg skali BSID-III w poszczególnych okresach obserwacji, względem wartości wyjściowej. U wszystkich pacjentów wystąpiła co najmniej 15 punktowa poprawa w niniejszej skali, względem wartości wyjściowej podczas dowolnej wizyty do wieku pacjentów wynoszącego 18 miesięcy. Różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali BSID-III dla wieku 18 miesięcy względem wartości wyjściowej w zakresie motoryki małej i dużej wynosiła kolejno: 31,9 punkta oraz 37,1 punkta (wskaźniki surowe). Autorzy badania podkreślają, iż wyniki dla motoryki dużej wg BSID-III były zróżnicowane u dzieci w 18 miesięcy, a pięcioro z nich miało wynik poniżej prawidłowych zakresów dla oceny neurorozwoju (1sd).

2 kopie genu SMN2

U wszystkich 15 dzieci (100%) obserwowano stopniowe postępy w zakresie neurorozwoju wg skali BSID-III w poszczególnych okresach obserwacji, względem wartości wyjściowej.

Różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali BSID-III dla wieku 24 miesięcy względem wartości wyjściowej w zakresie motoryki małej i dużej wynosiła kolejno: 37,09 punkta oraz 48,3 punkta (wskaźniki surowe).

Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż terapia genowa wśród pacjentów z przedobojawową postacią choroby stanowi skuteczną opcję terapii umożliwiającą systematyczną poprawę stanu zdrowia dzieci obserwowaną w czasie po podaniu ON-A wg skali BSID-III.

5.4.10. Wynik skalowany ≥ 4 w neurorozwojowej skali BSID-III (Bayley'a)

W badaniu SPRINT analizowano liczby oraz odsetki pacjentów z przedobojawową postacią SMA, u których obserwowano poprawę w neurorozwoju wg skali BSID-III (Bayley'a) z uwzględnieniem poszczególnych okresów obserwacji, w zależności od wieku pacjentów po podaniu terapii genowej (ON-A).

Punkt końcowy zdefiniowano jako uzyskanie wyniku skalowanego ≥ 4 w modułach oceniających motorykę małą i dużą w obrębie dwóch odchyłeń standardowych od średniej dla wieku, raportowanych podczas dowolnej wizyty po rozpoczęciu badania do wieku 18. lub 24. miesięcy.

Wartość surowa uzyskana w badaniu została przeskalowana w celu odniesienia wyników uzyskanych wśród dzieci z przedobojawową postacią SMA do wyników uwzględniających normy neurorozwojowe powszechnie przyjęte dla dzieci zdrowych.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Osiągnięcie wyniku skalowanego ≥ 4 dla motoryki małej i dużej wg BSID-III w badaniu SPRINT oraz dla ON-A w terapii przedobojawowego SMA

Osiągnięcie wyniku skalowanego ≥ 4 dla motoryki małej i dużej wg BSID-III	SPRINT		ON-A	
	DCS: czerwiec 2021 r.		DCS: czerwiec 2021 r.	
	2 kopie SMN2 Do 18 msc. życia {N=14}	3 kopie SMN2 Do 24 msc. życia {N=15}**	2 kopie SMN2 Do 18 msc. życia {N=14}	3 kopie SMN2 Do 24 msc. życia {N=15}
Na którejkolwiek wizycie kontrolnej, n/N (%)	14/14 (100)	13/13 (100)	14/14 (100)	13/13 (100)
Na wszystkich wizytach kontrolnych, n/N (%)	bd	0/2 (0)	14/14 (100)	13/13 (100)
Wiek: 30 dni, n/N (%)	bd	14/14 (100)	14/14 (100)	13/13 (100)

Osiągnięcie wyniku skalowanego $\geq 4^{\text{e}}$ dla motoryki malej i dużej wg BSID-III	SPRINT			
	DCS: czerwiec 2023 r.			
	2 kopie SMN2 Do 18 msc. życia [N=14]	3 kopie SMN2 Do 24 msc. życia [N=15]**		
Wiek: 2 miesiące, n/N (%)	bd	4/4 (100)	■	■
Wiek: 3 miesiące, n/N (%)	bd	14/14 (100)	■	■
Wiek: 6 miesięcy, n/N (%)	bd	11/14 (79)	■	■
Wiek: 9 miesięcy, n/N (%)	bd	14/14 (100)	■	■
Wiek: 12 miesięcy, n/N (%)	bd	9/10 (90)	■	■
Wiek: 15 miesięcy, n/N (%)	bd	8/8 (100)	■	■
Wiek: 18 miesięcy, n/N (%)	9/14 (64)	9/9 (100)	■	■
Wiek: 21 miesięcy, n/N (%)	bd	11/11 (100)	■	■
Wiek: 24 miesiące, n/N (%)	bd	10/10 (100)	■	■

bd – brak danych

*Wartość surowa została przekształcona w celu odniesienia wyników uzyskanych wśród dzieci z przedobojawową postacią SMA do wyników uwzględniających normy neurorozwojowe powszechnie przyjęte dla dzieci zdrowych

** Średnia wieku pacjentów w momencie przyjęcia terapii genowej to 28,7 dnia (SD:11,68)

Wszyscy pacjenci z przedobojawową postacią SMA i 2 lub 3 kopiami genu, u których oceniano niniejszy punkt końcowy osiągnęli wynik skalowany ≥ 4 w modułach skali BSID-III w obrębie 2 odchyżeń standardowych od średniej dla wieku podczas dowolnej wizyty kontrolnej, po rozpoczęciu udziału w badaniu do wieku 18 lub 24 miesięcy włącznie.

5.5. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa ON-A przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane podczas badania (TEAE) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas badania (sTEAE) i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE);
- Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do wycofania z badania;
- Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane związanych z leczeniem (TRAE) wg klasyfikacji narządów i organów *Common Terminology Criteria for Adverse Events*;
- Zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania (AESI);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania SPRINT, u których zastosowano terapię genową ON-A.

W badaniu SPRINT analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których podczas leczenia (ang. *treatment emergent*) wystąpiły zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania (ang. *AESI; adverse event of special interest*), pogrupowane w ramach 5 kategorii:

- Hepatotoksyczność;
- Trombocytopenia;

- Sercowe zdarzenia niepożądane;
- Zaburzenia czucia wskazujące na ganglinopatię;
- Mikroangiopatia zakrzepowa.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI), przedstawiono odrębnie dla pacjentów z przedobojawową postacią SMA oraz obecnością dwóch i trzech kopii genu SMN2.

5.5.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu SPRI^{NT} analizowano zdarzenia niepożądane występujące podczas badania (ang. TEAEs; *treatment related adverse events*), jak również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ON-A (ang. TRAEs; *treatment related adverse events*).

Przedmiotem oceny były ciężkie zdarzenia niepożądane podczas badania (sTEAEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAEs). Ocenie podlegały również zdarzenia niepożądane (TEAEs), prowadzące do wycofania z badania lub TEAEs prowadzące do zgonu.

Autorzy badania oceniali również częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) wg klasyfikacji narządów i organów *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Wyniki dla powyższych punktów końcowych przedstawiono odrębnie u pacjentów z 2 lub 3 kopiami genu SMN2 podczas badania SPRI^{NT}.

Tabela 45. Zdarzenia niepożądane występujące podczas badania (TEAEs, sTEAEs, TRAEs, sTRAEs oraz poszczególne zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i układów (TEAE) w badaniu SPRI^{NT} oraz w badaniu [REDACTED] dla ON-A w terapii przedobojawowego SMA

Zdarzenie niepożądane	SPRI ^{NT}		[REDACTED]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[REDACTED]	
	2 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania lub zgonu				
Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (100)	15 (100)	■	■
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	10 (71)	8 (53)	■	■

Zdarzenie niepożądane	SPRINT		[REDACTED]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[REDACTED]	
	2 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (36)	3 (20)	■	■
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0 (0)	0 (0)	■	■
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	0 (0)	0 (0)	■	■
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)	■	■
TRAEs: Badania diagnostyczne wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	6 (43)	7 (47)	■	■
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej (ASPAT)	3 (21)	4 (27)	■	■
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT)	1 (7)	3 (20)	■	■
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej MB we krwi	1 (7)	2 (13)	■	■
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (7)	1 (7)	■	■
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	1 (7)	1 (7)	■	■
Zmniejszenie poziomu płytek krwi	1 (7)	bd	■	■
Wzrost poziomu płytek krwi	1 (7)	1 (7)	■	■
Podwyższone stężenie tropiny	1 (7)	2 (13)	■	■
TRAEs: Zaburzenia żołądka i jelit wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	3 (36)	3 (36)	■	■
Wymioty	3 (21)	1 (7)	■	■
Zaparcia	1 (7)	bd	■	■
Biegunka	1 (7)	bd	■	■
Refluks żołądkowo-jelitowy	1 (7)	2 (13)	■	■
TRAEs: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	2 (14)	3 (20)	■	■
Wysypka	2 (14)	1 (7)	■	■
Odpietuszkowe zapalenie skóry	bd	1 (7)	■	■
Lipohipotonia	bd	1 (7)	■	■
Świąd	bd	1 (7)	■	■
Wysypka plamista	bd	1 (7)	■	■

Zdarzenie niepożądane	SPRINT			
	DCS: czerwiec 2021 r.			
	2 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]		
TRAEs: Zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	1 (7)	1 (7)	■	■
Trombocytopenia	1(7)	bd	■	■
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	bd	1 (1)	■	■
TRAEs: Zaburzenia oka wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	1 (7)	bd	■	■
Wydzielinę z oka	1(7)	bd	■	■
TRAEs: Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	1 (7)	1 (7)	■	■
Złe samopoczucie	1(7)	bd	■	■
Gorączka	bd	1 (7)	■	■
TRAEs: Zaburzenia układu nerwowego wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	1 (7)	bd	■	■
Opóźnienie rozwoju motorycznego	1(7)	bd	■	■
TRAEs: Zaburzenia metabolizmu i odżywiania wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	bd	2 (13)	■	■
Brak apetytu (ang. poor feeding)	bd	1 (7)	■	■
Słaby przyrost masy ciała	bd	1 (7)	■	■
TRAE: Zaburzenia psychiczne wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	bd	1 (7)	■	■
Rozdrażnienie (ang. agitation)	bd	1 (7)	■	■
TRAEs: Zaburzenia psychiczne wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	bd	1 (7)	■	■
Rozdrażnienie (ang. agitation)	bd	1 (7)	■	■
TRAEs: Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	bd	1 (7)	■	■
Kaszel	bd	1 (7)	■	■
TRAEs: Zaburzenia układu endokrynologicznego wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				
łącznie	bd	1 (7)	■	■
Objawy zespołu Cushinga	bd	1 (7)	■	■
TRAEs: Infekcje i zakażenia wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events				

Zdarzenie niepożądane	SPRINT		[redacted]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[redacted]	
	2 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]	[redacted]	[redacted]
łącznie	bd	1 (7)	■	■
Zapalenie nosogardzieli	bd	1 (7)	■	■

bd-brak danych

Zdarzenia niepożądane ogółem

U wszystkich pacjentów z przedobjawową postacią SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2 odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ON-A (TRAE) częściej raportowano w grupie dzieci z 2 kopiami genu SMN2 względem populacji z 3 kopiami genu (71% vs 53% pacjentów).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 36% osób z 2 kopiami genu oraz u 20% dzieci z 3 SMN2. W żadnej z grup dzieci nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania lub prowadzące do zgonu

Autorzy badania SPRINT w żadnej z ocenianych grup chorych (2 vs 3 kopie genu SMN2) nie rejestrowali wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych skutkujących wycofaniem pacjentów z badania lub zgonem.

Zdarzenia niepożądane występujące podczas badania wg klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Wśród dzieci z przedobjawową postacią SMA do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, bez względu na liczbę kopii genu były:

- **Kategoria – badania diagnostyczne** (wzrost poziomu ASPAT, ALAT, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej MB we krwi, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi wzrost poziomu gamma-glutamylu-transferazy, wzrost/spadek poziomu płytek krwi, podwyższone stężenie tropiny) – 43% w populacji 2SMN2 vs 47% wśród dzieci 3SMN2;
- **Kategoria – zaburzenia żołądka i jelit** (wymioty, zaparcia, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy) – 36% w populacji 2SMN2 vs 36% wśród dzieci 3SMN2;
- **Kategoria – zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** (wysypka, odpieluszkowe zapalenie skóry, lipohipotermia, świąd oraz wysypka plamista – 14% w populacji 2SMN2 vs 12% wśród dzieci 3SMN2.

5.5.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych AESI zagregowanych w ramach 5 kategorii przedstawiono poniżej.

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) w badaniu SPRINT oraz w badaniu dla ON-A w terapii przedobojawowego SMA

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (TEAE, AESI)	SPRINT			
	DCS: czerwiec 2021 r.			
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2		
	Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]		
HEPATOTOKSYCZNOŚĆ, n (%)				
Ogółem	3 (21)	4 (27)	■	■
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej [ASPART]	3 (21)	4 (27)	■	■
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej [ALAT]	1 (7)	3 (20)	■	■
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	1 (1)	1 (7)	■	■
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	bd	1 (7)	■	■
TROMBOCYTOPENIA, n (%)				
Ogółem	3 (21)	2 (13)	■	■
Trombocytopenia	1 (7)	1 (7)	■	■
Siniak w miejscu wkłucia	1 (7)	1 (7)	■	■
Wzrost poziomu płytek krwi	1 (7)	1 (7)	■	■
SERCOWE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE, n (%)				
Ogółem	2 (14)	3 (20)	■	■
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej MB we krwi	1 (7)	2 (13)	■	■
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (7)	bd	■	■
Wzrost poziomu troponiny	1 (7)	2 (13)	■	■
ZABURZENIA CZUCIA WSKAZUJĄCE NA GANGLINOPATIE, n (%)				
Ogółem	3 (21)	1 (7)	■	■
Arefleksja	2 (14)	1 (7)	■	■
Hiporefleksja	1 (7)	bd	■	■
MIKROANGIOPATIA ZAKRZEPOWA, n (%)				
Ogółem	2 (14)	0 (0)	■	■
Trombocytopenia	1 (7)	0 (0)	■	■
Spadek poziomu płytek krwi	1 (7)	bd	■	■

bd-brak danych

Wśród pacjentów z przedobojawową postacią SMA do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) należała hepatotoksyczność. Częstość występowania hepatologicznych zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych była zbliżona, bez względu na liczbę kopii genu SMN2

i wynosiła 21% w populacji 2SMN2 vs 27% wśród dzieci z 3SMN2, a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w niniejszej kategorii był wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej (ASPAT) oraz aminotransferazy alaninowej (ALAT).

Wśród osób z 2 kopiami genu znacznie częściej względem osób z 3 SMN2 raportowano wystąpienie trombocytopenii (21% vs 13%) oraz zaburzeń czucia wskazujących na ganglinopatię (21% vs 7%).

Natomiast w grupie 2SMN2 znacznie rzadziej względem osób z 3 kopiami genu rejestrowano występowanie sercowych zdarzeń niepożądanych (14% vs 20% pacjentów). Mikropatię zakrzepową obserwowano u 14% z 2SMN2 i u żadnego z pacjentów w populacji 3SMN2.

5.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAEs)

Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas badania SPRINT zestawiono poniżej.

Tabela 47. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące podczas badania SPRINT oraz ██████████ dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA

Zdarzenie niepożądane podczas badania (TEAE)	SPRINT		██████████	
	DCS: czerwiec 2021 r.		██████████	
	2 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]	██████████	██████████
Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (100)	15 (100)	██████████	██████████
Gorączka	7 (50)	11 (73)	██████████	██████████
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (36)	9 (60)	██████████	██████████
Kaszleł	bd	4 (27)	██████████	██████████
Zaparcia	4 (29)	bd	██████████	██████████
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	3 (21)	bd	██████████	██████████
Wysypka	3 (21)	2 (13)	██████████	██████████
Hipotonia	3 (21)	2 (13)	██████████	██████████
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej (ASPAT)	3 (21)	4 (27)	██████████	██████████
Świąd	3 (21)	4 (27)	██████████	██████████
Drżenie	3 (21)	bd	██████████	██████████
Refluks żołądkowo-jelitowy	3 (21)	3 (20)	██████████	██████████
Mimowolne skurcze mięśni	3 (21)	bd	██████████	██████████
Zatkany nos (nasal congestion)	3 (21)	2 (13)	██████████	██████████
Wymioty	3 (21)	2 (13)	██████████	██████████
Infekcje ucha	2 (14)	bd	██████████	██████████
Zapalenie nosogardzieli (jamy gardłowo-nosowe)	2 (14)	3 (20)	██████████	██████████

Zdarzenie niepożądane podczas badania (TEAE)	SPRINT			
	DCS: czerwiec 2021 r.			
	2 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 18 mies. [N=14]	3 kopie SMN2 Osiągnięte do wieku 24 mies. [N=15]		
Arefleksja	2 (14)	bd	■	■
Egzema	2 (14)	bd	■	■
Grypa	2 (14)	bd	■	■
Zakażenie rinowirusem	2 (14)	bd	■	■
Ząbkowanie	2 (14)	3 (33)	■	■
Pieluszkowe zapalenie skóry	bd	3 (20)	■	■
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT)	bd	3 (20)	■	■
Zapalenie ucha środkowego	bd	3 (20)	■	■
Zwiększone stężenie wapnia we krwi	bd	2 (13)	■	■
Zwiększone MB fosforanu kreatyniny we krwi	bd	2 (13)	■	■
Niedokrwistość mikrocytarna	bd	2 (13)	■	■
Zapalenie żołądka i jelit	bd	2 (13)	■	■
Choroba bostońska	bd	2 (13)	■	■
Wzrost poziomu troponiny	bd	2 (13)	■	■
Infekcje układu moczowego	bd	2 (13)	■	■

bd – brak danych

U wszystkich pacjentów z przedobjawową postacią SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2 odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u dzieci z 2 kopiami genu SMN2 należały: gorączka (50% pacjentów), infekcje górnych dróg oddechowych (36% pacjentów) oraz zaparcia (29% pacjentów).

W populacji pacjentów z przedobjawową postacią SMA oraz 3 kopiami genu SMN2 najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka (73% pacjentów), zakażenia górnych dróg oddechowych (60% pacjentów), ząbkowanie (33% pacjentów) oraz kaszel, wzrost poziomu ASPAT i biegunka (27% dzieci).

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNANIU Z NUS W POPULACJI PRZEDOBJAWOWYCH SMA – ZESTAWIENIE DANYCH

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (onasemnogen abeparwovek, ON-A) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem: nusinersenem (NUS) w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów przedobjawowych z SMA, którzy mają nie więcej niż 3 kopie genu SMN2.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem jest identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla NUS w medycznych bazach danych celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania ON-A vs NUS. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano wieloośrodkowe badania kliniczne bez grup kontrolnych:

- dla ON-A: SPRINT + i jego [REDACTED]
- dla NUS: NURTURE.

Odnalezione w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań dla ON-A oraz NUS, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy homogeniczności (Rozdział 6.2) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace SPRINT [REDACTED] oraz NURTURE stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z NUS.

Dostępne dowody kliniczne umożliwiają zatem przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym, tj. porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę zestawień tabelarycznych wyników badań dla ON-A i NUS.

Badanie SPRINT zostało już zakończone oraz dostępne są wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 (Strauss 2022a [23] oraz Strauss 2022b [24]), w związku z czym jego wyniki zostały przedstawione w dokumencie głównym niniejszej analizy i stanowi podstawę do przeprowadzenia porównania pośredniego o charakterze jakościowym. Okres obserwacji badania wynosił 18 mies. od podania ON-A dla pacjentów z 2 kopiami SMN2 (Strauss 2022a [23]) oraz 24 mies. od podania ON-A dla pacjentów z 3 kopiami SMN2 (Strauss 2022b [24]).

[REDACTED] Szczegóły dotyczące liczby oraz wieku pacjentów włączonych do badania SPRINT dla poszczególnych analiz okresowych przedstawiono w poprzednim rozdziale (Rozdział 5.1).

Celem badania NURTURE była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa NUS w terapii dzieci z przedobjawowym SMA z obecnością 2 lub 3 kopii genu SMN2. Badanie II fazy stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną, do której włączano pacjentów w wieku 56 tyg. z bialleliczną mutacją SMN1.

Wyniki badania NURTURE zostały dla różnych okresów obserwacji. Źródła danych uwzględnione [REDACTED] zawierały: 1 publikację pełnotekstową De Vivo 2019 [40], abstrakty konferencyjne [48-56], dane dostępne w rejestrach klinicznych [42, 43, 44], raport ICER [45] oraz dane na stronach EMA i FDA

[46, 47]. W ramach aktualizacji niniejszej analizy włączono dodatkowo 1 publikację pełnotekstową Crawford 2023 [58]. Natomiast zidentyfikowane abstrakty konferencyjne zostały wyłączone z powodu braku dodatkowych/nowych danych.

W ramach badania NURTURE przeprowadzono szereg analiz okresowych (szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 16.3.2). Najdłuższy dostępny okres obserwacji pochodzi z analizy okresowej przedstawionej w publikacji pełnotekstowej Crawford 2023 [51] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 4,9 roku (cut-off: 15.02.2021 r.) z medianą wieku pacjentów w momencie punktu odcięcia danych wynoszącą 60,4 mies. W postaci publikacji pełnotekstowej De Vivo 2019 [40] dostępna jest również poprzednia analiza okresowa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,9 roku oraz medianą wieku wynoszącą 33,9 mies. [REDACTED]

Warto podkreślić, że [REDACTED] stwierdzono m.in. znaczące różnice pomiędzy badaniami dla ON-A oraz NUS w odniesieniu do okresu obserwacji (SPRINT: 9,9 mies dla 2 kopii SMN2 oraz 9,0 mies. dla 3 kopii SMN2 vs NURTURE: 33,9 mies.). Dzieci w badaniu SPRINT były znacznie młodsze i na wcześniejszym etapie rozwoju, niż dzieci w badaniu NURTURE. Powyższe heterogeniczności znacząco ograniczały wnioskowanie z przeprowadzonego porównania, ponieważ dzieci z badania SPRINT były w części przypadków w zbyt młodym wieku, by mogły osiągać część z kamieni milowych rozwoju.

W związku z powyższym, autorzy przeglądu zdecydowali się na zestawienie danych dla ON-A vs NUS w populacji pacjentów bezobjawowych SMA w zależności od liczby kopii genu SMN2 (osobno dla grupy z dwiema oraz trzema kopiami genu SMN2), uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji tj.

- SPRINT (*final analysis*):
 - 2 kopie SMN2: 18 mies. od podania leku (Strauss 2022a [23]).
 - 3 kopie SMN2: 24 mies. od podania leku (Strauss 2022b [24]).

- NURTURE (cut-off: 29.03.2019): 34,8 mies. (De Vivo 2019 [40]).

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych oraz zasadnych punktów końcowych oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonano zestawienie danych ON-A vs NUS z wykorzystaniem najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 4,9 roku; cut-off: 15.02.2021 r.) po stronie NUS (Crawford 2023).

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych SPRINT [REDACTED] oraz NURTURE, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)⁵. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (ON-A oraz NUS) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

⁵ HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Mając na uwadze fakt, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

[REDACTED]

6.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku (Rozdział 16.3.1 oraz 16.3.2). W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań: SPRINT, [REDACTED] vs NURTURE (ON-A vs NUS)) celem oceny heterogeniczności porównywanych terapii.

Tabela 48. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (SPRINT, [REDACTED]) vs NU-5 (NURTURE) – zestawienie danych

Badanie	Typ badania	Zaślepienie (do ubie-blied)	Kierunek obserwacji	Liczba osób populacji	Okres obserwacji: cut-off		Analiza ITT	Ocena efektywności
					2 ko-pla SMN2	3 ko-pla SMN2		
SPRINT (NCT03505099)	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy	NIE	Pro-spektywne	N=29 ¹	Uliczenie 18 mies. bycia (zwrzawiec 2021 r.) ^a	Uliczenie 24 mies. bycia (zwrzawiec 2021 r.) ^a	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NURTURE (NCT02385553)	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy	NIE	Pro-spektywne	N=25 ¹	Dla cut-off: 29-03-2029 (publikacja De Vivo 2019): <ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji (zakres): **; 33,9 mies. (25,3–45,1) Mediana wieku (zakres): 34,8 mies. (zakres: 25,7–45,4) Dla cut-off: 15 luty 2021 (publikacja Crowford 2023): <ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji (zakres)**; 4,9 roku (3,9; 5,7 lat) Mediana wieku (zakres): 4,90 lat (3,8; 5,5) dane w mies.: 60,4 mies. (48,9–68,6) 		TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.

^a Najdłuższy dostępny cut-off starszy niż data zakończenia badania, **Mediana czasu trwania badania (ang. median time on study)

¹ SPRINT: N=24 pła. dla ko-horty z 2 ko-plami SMN2 oraz N=15 pła. dla ko-horty z 3 ko-plami SMN2 oraz N=10 pła. dla ko-horty z 3 ko-plami SMN2

Tabela 49. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT, [REDAKTOWANE]) vs NUS (NURTURE) – zestawienie danych

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia (główne)
SPRINT (NCT03505099)	<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 56 tyg. (542 dni) w dniu podania ON-A; Zdolność do przełykania płynów udoświadczona z wykorzystaniem formalnego próby biowego testu pociągania; CAMP > 2 mV*; Wiek ciążowy 35-42 tyg.; Brak liczącej mutacji SMN1 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G>C); 2 lub 3 kopie SMN2. 	<ul style="list-style-type: none"> Masa ciała < 2 kg w momencie badań przesiewowych Hipoksemia* Obawy lub symptomy w momencie badań przesiewowych lub występujące natychmiast po podaniu leku, które w opinii badacza mogą sugerować SMA Tracheostomia lub inne urządzenie do wentylacji mechanicznej lub konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie przed dowolny okres przed lub w momencie badań przesiewowych Obawy aspiracji/choroby układu oddechowego do przyłapania płynu w Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznaných za istotne klinicznie Chorzy w trakcie badania lub komarzyni/dostępnego produktu (w tym wusternemu) stosowanego z interwencją wyłączenia SMA Pacjent, którego masa ciała w stosunku do wieku jest poniżej 3 percentyla w oparciu o standardy wzrostowe WHO
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
NURTURE (NCT03665533)	<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 56 tyg. w dniu podania pierwszej dawki NUS; CAMP > 2 mV*; Wiek ciążowy 37-42 tyg. w przypadku osób pojedynczych, 34-42 tyg. w przypadku ciąg bliźniaczych; Genetyczna diagnoza SMA (homozygotyczna delecja lub heterozygotyczna delecja lub mutacji genu SMN1) 2 lub 3 kopie SMN2. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoksemia Obawy lub symptomy w momencie badań przesiewowych lub występujące natychmiast po podaniu pierwszej dawki leku, które w opinii badacza mogą sugerować SMA Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznaných za istotne klinicznie; Leczenie z wykorzystaniem leku eksperymentalnego stosowanego w celu wyłączenia SMA, lekiem biologicznym lub urzadzeniem Wzrostająca terapia genowa, terapia oligonukleotydami antysensownym lub przeszczepienie kości

*Satracja < 95% w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddychawego lub satracja < 92% dla wyśokości > 3000 m w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddychawego w momencie badań przesiewowych; *P-saturaacja < 88% w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddychawego; *CAMP nowo sformułowany; *CAMP nowo sformułowany

Tabela 50. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT, [REDACTED] vs NUS (NURTURE) – zestawienie danych wyjściowych

Parametry	SPRINT				NURTURE	
	DSC: czerwiec 2021					
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	15	15	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
Liczba pacjentów, N	14	15	15	15	15	10
Wiek pacjentów w momencie podania terapii	Średnia (SD), 20,6 dni (7,9)	28,7 dni (11,68)	[REDACTED]	[REDACTED]	19,5 dni (9,29)	22,3 dni (12,45)
Wiek w momencie cut-off	Mediana (zakres) 21,0 dni (8–34)	32,0 dni (9–48)	[REDACTED]	[REDACTED]	19,0 dni (8–43)	23,0 dni (9–42)
Wiek w momencie cut-off	Mediana (zakres) 18 mies.	24 mies.	[REDACTED]	[REDACTED]	cut-off: 29.03.2019 → 34,8 mies. (25,7–45,4) cut-off: 15.02.2021 → 60,4 mies. (48,9–68,6)	
Amplituda OMAP nerwu siarżowego, mV	Średnia (SD) 3,71 (1,228)	4,26 (1,075)	[REDACTED]	[REDACTED]	3,52 (2,159)	3,75 (2,188)
	Mediana (zakres) 3,85 (2,1–6,3)	4,10 (2,7–7,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	3,2 (1,1–9,7)	4,0 (0,2–7,0)
Wynik CHOP-INTEND	Średnia (SD) 46,1 (8,77)	nd*	[REDACTED]	[REDACTED]	47,0 (10,04)	51,9 (6,10)
	Mediana (zakres) 48,5 (28–57)		[REDACTED]	[REDACTED]	45,0 (25,0–60,0)	53,5 (40,0–60,0)
Wynik BSSD-III – mo torcja m. ab.	Średnia (SD) 2,9 (1,35)	3,1 (1,68)	[REDACTED]	[REDACTED]	bd	bd
	Mediana (zakres) 3,0 (0; 6)	3,0 (0; 6)	[REDACTED]	[REDACTED]	bd	bd
Wynik BSSD-III – mo torcja d. ub.	Średnia (SD) 5,1 (2,76)	6,0 (2; 91)	[REDACTED]	[REDACTED]	bd	bd
	Mediana (zakres) 5,0 (2; 11)	5,0 (2; 12)	[REDACTED]	[REDACTED]	bd	bd
Wynik HINE-2	Średnia (SD) bd	bd	[REDACTED]	[REDACTED]	2,7 (1,59)	3,2 (1,87)
	Mediana (zakres) bd	bd	[REDACTED]	[REDACTED]	3,0 (0–5)	3,0 (0–7)

nd – nie dotyczy; * zgodnie z protokołem badania ceny w skali CHOP-INTEND nie przeprowadzono w kohordzie pacjentów z 3 kopiami SMN2 (skala CHOP-INTEND definiowana jest pacjentem z SMA 1).

Heterogeniczności metodologiczne

Celem obu włączonych do analizy badań (SPRINT, NURTURE) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii w populacji pacjentów z przedobojawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2.

Oba badania (SPRINT, NURTURE) stanowiły wielośrodkowe, jednoramienne próby kliniczne o charakterze prospektywnym oraz zbliżonej liczebności (SPRINT: 29 pts. vs NURTURE: 25 pts.), przy czym różniące się fazą badania (SPRINT: III faza vs NURTURE: II faza).

Jakość badań SPRINT oraz NURTURE oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badania SPRINT oraz NURTURE (odpowiednio dla ON-A oraz NUS) uzyskały 7 pkt. na 8 pkt. Jeden punkt odjęto w każdym z badań z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny. Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się zatem zbliżoną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie NICE. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania (SPRINT oraz NURTURE) są względem siebie homogenne.

Badania dla ON-A oraz NUS różniły się jednak w zakresie dostępnych, a zarazem najdłuższych okresów obserwacji:

- SPRINT (*final analysis*; data zakończenia badania: czerwiec 2021 r.):
 - 2 kopie SMN2: 18 mies. od podania ON-A (Strauss 2022a),
 - 3 kopie SMN2: 24 mies. od podania ON-A (Strauss 2022b),
- NURTURE (*cut-off*: 15.02.2021 r.): 4,9 roku (Crowford 2023).

Zidentyfikowane dane (ON-A vs NUS) pochodzące z najdłuższych okresów obserwacji nie są względem siebie zbliżone (homogenne). Dzieci w badaniu SPRINT są młodsze oraz na wcześniejszym etapie rozwoju niż dzieci w badaniu NURTURE.

Celem zminimalizowania wskazanej heterogeniczności w zakresie różnic dot. okresów obserwacji (a tym samym również wieku porównywanych populacji pacjentów), autorzy raportu zdecydowali o uwzględnieniu po stronie NUS danych dla wcześniejszego okresu obserwacji (*cut-off*: 29.03.2019) wynoszącego 2,9 lat (34,8 miesięcy).

W ocenie efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwie) reguła ITT została zachowana w badaniu SPRINT oraz NURTURE. Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów zakwalifikowanych, odpowiednio do badania SPRINT (N=29 pts.; 14 pts. w kohorcie z 2 kopiami SMN2 + 15 pts. w kohorcie z 3 kopiami SMN2) lub NURTURE (N=25 pts.; 14 pts. w kohorcie z 2 kopiami SMN2 + 15 pts. w kohorcie z 3 kopiami SMN2).

Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów ze wszystkich włączonych badań zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Populację docelową w obu badaniach stanowili pacjenci w wieku ≤ 6 tyg. w momencie podania pierwszej dawki leku (ON-A lub NUS) z bialleliczną mutacją SMN1 oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2. Pomiedzy badaniami zidentyfikowano różnice w kryteriach włączenia w zakresie przyjętego progu złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP): w badaniu SPRINT włączano dzieci z CMAP ≥ 2 mV, natomiast w badaniu NURTURE ≥ 1 mV.

Z obu badań wykluczano pacjentów z: (1) hipoksemią, (2) objawami występującymi w momencie badań przesiewowych lub natychmiast po podaniu leku, które w opinii badacza sugerują obecność SMA, a także (3) nieprawidłowymi (klinicznie istotnymi) wynikami badań laboratoryjnych.

Natomiast, jeśli chodzi o kryterium dotyczące stosowanego uprzednio leczenia, zarówno wśród pacjentów w badaniu SPR1NT, jak również NURTURE wyłączano pacjentów uprzednio otrzymujących leczenie stosowane z intencją wyleczenia SMA, co jest niezwykle istotne w kontekście dalszego porównywania ON-A względem NUS (pacjenci naïve).

Ponadto, do badania dla ON-A (SPR1NT) włączano pacjentów, którzy posiadają zdolność do przełykania płynów (na podstawie formalnego przyłóżkowego testu przełykania). Brak powyższego kryterium włączenia w przypadku badania NURTURE dla NUS.

Odnotowano różnice pomiędzy badaniami dla ON-A i NUS w kryteriach wykluczenia w zakresie konieczności stosowania wspomaganie oddechowego. W przeciwieństwie do badania NURTURE, z badania SPR1NT wykluczano pacjentów, którzy wymagali tracheostomii lub stosowali nieinwazyjną wentylację mechaniczną, w tym profilaktyczną. W związku z tym pacjenci włączani do badania SPR1NT potencjalnie mogli charakteryzować się lepszym statusem oddechowym, niż dzieci leczone w ramach badania NURTURE.

Pacjenci w badaniu SPR1NT w momencie podania terapii byli nieznacznie starsi, niż pacjenci w badaniu NURTURE w momencie podania pierwszej dawki NUS:

- 2 kopie SMN2: średnia 20,6 dnia vs 19,5 dnia,
- 3 kopie SMN2: średnia 28,7 dnia vs 22,3 dnia.

Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie włączenia do badania były porównywalne w obu badaniach w przypadku pacjentów z 2 kopiami SMN2. Średni wynik w skali CHOP-INTEND w badaniu SPR1NT wynosił 46,1 pkt., natomiast w badaniu NURTURE 47 pkt. Zgodnie z protokołem do badania SPR1NT w populacji pacjentów z 3 kopiami SMN2 nie przeprowadzono oceny w skali CHOP-INTEND.

Wyjściowe wyniki mediany amplitudy CMAP były nieznacznie wyższe u pacjentów z badania SPR1NT, niż u pacjentów z badania NURTURE, zwłaszcza u pacjentów z 2 kopiami SMN2:

- 2 kopie SMN2: mediana 3,9 mV vs 3,2 mV,
- 3 kopie SMN2: średnia 4,1 mV vs 4,0 mV.

Do oceny rozwoju funkcji motorycznych dzieci z 2 lub 3 kopiami SMN2 leczonych ON-A stosowano dodatkowo skalę BSID-III (Bayley), natomiast wśród dzieci otrzymujących NUS skalę HINE-2. Aktualne wyniki w skali BSID-III w momencie rozpoczęcia leczenia ON-A są dostępne zarówno w postaci danych surowych, jak również w postaci danych przeskalowanych⁶. W związku z powyższym porównanie stopnia rozwoju dzieci z 3 kopiami SMN2 włączonych do badań dla ON-A i NUS jest możliwe do przeprowadzenia.

Jak wspomniano powyżej, dzieci w badaniu SPR1NT są znacznie młodsze i na wcześniejszym etapie rozwoju, niż dzieci w badaniu NURTURE, co ma znaczny wpływ na porównanie i interpretację uzyskanych wyników obu badań. W momencie zakończenia badania SPR1NT, mediana wieku pacjentów wynosiła 18 i 24 miesiące odpowiednio dla 2 oraz 3 kopii SMN2. Natomiast dla najbardziej dopasowanej analizy okresowej (cut-off 29.03.2019 r.) badania NURTURE – mediana wieku pacjentów wyniosła 34,8 mies. [REDACTED]

W badaniu SPR1NT zastosowano jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 11×10^{14} vg/kg mc, natomiast w badaniu NURTURE zastosowano leczenie NUS w dawce 12 mg podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa)

⁶ Wynik przeskalowany mieści się w zakresie od 1 do 19 pkt, a wynik 8-12 pkt. uznawany jest za średnią u dzieci z prawidłowym rozwojem.

w dniach 1., 15., 29., 64., a następnie co 119 dni przez kolejne 5 lat (dawki podtrzymujące). Schematy dawkowania ON-A oraz NUS zastosowane we włączonych badaniach są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Spinraza® [19]. Terapia ON A jest podawana jednorazowo, natomiast leczenie NUS wymaga wielokrotnych dawek stosowanych do końca życia.

Badania różniły się w odniesieniu do I-rzędowych punktów końcowych, które w badaniu SP1NT stanowiły samodzielny siad przez ≥ 30 sekund wg BSID-III oraz samodzielne stanie przez ≥ 3 sekundy wg WHO-MGRS, odpowiednio dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz 3 kopiami SMN2. Z kolei w badaniu NURTURE I-rzędowy punkt końcowy stanowił czas do zgonu lub interwencji oddychowej, zdefiniowanej jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja przez 26 godz. dziennie przez przynajmniej 7 kolejnych dni lub tracheostomia.

W badaniu SP1NT przyjęto definicje kamieni milowych rozwoju ruchowego zgodne z definicjami WHO-MGRS, jak również wg kryteriów definicji w skali BSID-III (Bayle'a). Z kolei w badaniu NURTURE stosowano wyłącznie definicje kamieni milowych zgodne z definicjami WHO. Do oceny postępów choroby wśród pacjentów leczonych ON-A zastosowano skalę CHOP-INTEND oraz skalę BSID-III (Bayle'a), natomiast w badaniu NURTURE wykorzystano skalę CHOP-INTEND oraz skalę HINE-2. W związku z powyższym możliwe jest porównanie skuteczności leczenia ON-A i NUS wyłącznie w odniesieniu do wybranych kamieni milowych oraz wyniku w skali CHOP-INTEND.

Ponadto, pomiędzy badaniami dla ON-A oraz NUS zidentyfikowano różnice w definicji trwałej (mechanicznej) wentylacji, jak również definicji wspomagania oddychowego. Za trwałą wentylację uznawano:

- w badaniu SP1NT dla ON-A: konieczność wentylacji mechanicznej przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia,
- w badaniu NURTURE dla NUS: konieczność wentylacji mechanicznej przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia.

Natomiast zastosowanie wspomagania oddychowego zdefiniowano jako:

- SP1NT: zastosowania wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjnej m.in. asystorem kaszlu pozwalającym na nieinwazyjne oczyszczanie dróg oddychowych oraz wspomaganie oddechu stałym dodatkim ciśnieniem;
- NURTURE: zastosowanie wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjnej przez ≥ 6 godzin/dobę przez ≥ 7 kolejnych dni lub tracheostomia.

W obu badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów. Natomiast wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione w badaniu SP1NT oraz NURTURE w oparciu o takie punkty końcowe jak: zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem, poszczególne AEs oraz SAEs, AEs uznane za związane z leczeniem (SP1NT) lub AEs uznane za prawdopodobnie związane z procedurą nakłucia lędźwiowego (NURTURE).

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace SP1NT [12] oraz NURTURE stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z NUS. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

6.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (SP1NT + [REDACTED]) vs NUS (NURTURE)

Zestawienie danych ON-A vs NUS zostało przeprowadzone, zarówno dla punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa, osobno dla kohorty pacjentów z dwoma lub trzema kopiami genu SMN2. Wyniki dla ON-A oraz NUS pochodzące odpowiednio z badań SP1NT oraz NURTURE przedstawiono dla populacji ITT.

W przeprowadzonym zestawieniu danych w przypadku badania SPRINT zostały uwzględnione końcowe wyniki ON-A pochodzące z publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 (Strauss 2022a [23] oraz Strauss 2022b [24])

Natomiast w przypadku danych dla NUS uwzględniono w analizie podstawowej dane pochodzące z publikacji pełnotekstowej De Vivo 2019 [46] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,9 roku (cut-off: 29.03.2019). Ponadto, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe dane dla NUS pochodzące z wykorzystaniem najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 4,9 roku; cut-off: 15.02.2021 r.) po stronie NUS (Crawford 2023).

6.3.1. Przeżycie wolne od zdarzenia

Zarówno w badaniu SPRINT, jak również NURTURE, analizowano przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) zdefiniowane jako czas do wystąpienia zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej.

W badaniu SPRINT analizowano odsetki pacjentów pozostających przy życiu i niewymagających stałej wentylacji mechanicznej zdefiniowanej jako ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia. Natomiast w badaniu NURTURE za trwałą wentylację uznawano konieczność wentylacji mechanicznej przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia. Pomiedzy badaniami zidentyfikowano zatem nieznaczne różnice w definicji stałej (trwałej) wentylacji mechanicznej).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego (EFS) we wnioskowanej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Przeżycie wolne od zdarzenia^a w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)

Przeżycie wolne od zdarzenia	ON-A				NUS	
	SPRINT [23, 24]		[redacted]		NURTURE [40]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		[redacted]		Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	[redacted]	[redacted]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Brak zgonu i konieczności stałej wentylacji mechanicznej, n/N (%)	14/14 (100)	15/15 (100)	[redacted]	[redacted]	15/15 (100)	10/10 (100)
Brak zgonu, n (%)	14 (100)	15 (100)	[redacted]	[redacted]	15 (100)	10 (100)
Brak konieczności stałej wentylacji mechanicznej, n (%)	14 (100)	15 (100)	[redacted]	[redacted]	15 (100)	10 (100)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiąca życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; LT-002 – 43,2 mies. dla kohorty z 2 kopiami SMN2 oraz 39,6 mies. z 3 kopiami SMN2; (2) NURTURE – 33,9 mies.

Zarówno w badaniu SPRINT + [redacted] dla ON-A, jak i w badaniu NURTURE dla NUS, u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej. Przy interpretacji wyników, należy pamiętać o zidentyfikowanych różnicach pomiędzy badaniami dotyczących zastosowanych okresów obserwacji oraz definicji trwałej wentylacji.

Analiza wrażliwości: podczas najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla NUS (cut-off: 15.02.2021 r.) wynoszącego 4,9 roku, efekt zastosowanej terapii NUS w postaci przeżycia wolnego od zdarzenia został podtrzymany: u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon (0%) lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej

(0%) [41].

6.3.2. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite oceniano zarówno w badaniach dla ON-A (SPRINT, ██████), jak i NUS (NURTURE). W poniższej tabeli przedstawiono odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla zastosowanych okresów obserwacji.

Tabela 52. Przeżycie całkowite^a w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, ██████, NURTURE)

Przeżycie całkowite	ON-A				NUS	
	SPRINT (23, 24)		██████		NURTURE (40)	
	DCS: czerwiec 2021 r.		██████		Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14] ^a	3 kopie SMN2 [N=15] ^a	██████	██████	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Brak zgonu, n (%)	14 (100)	15 (100)	██████	██████	15 (100)	10 (100)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiąca życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; LT-002 – 43,2 mies. dla kohorty z 2 kopiami SMN2 oraz 39,6 mies. z 3 kopiami SMN2; (3) NURTURE – 33,9 mies.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymujący terapię ON-A w badaniu SPRINT, ██████ oraz NUS w badaniu NURTURE pozostawali przy życiu (100%), zarówno w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2, jak i w grupie pacjentów z 3 kopiami SMN2.

Dodatkowo, przeprowadzona analiza wrażliwości, w której uwzględniono wyniki NUS dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 4,9 roku) potwierdziła wyniki analizy podstawowej [47].

6.3.3. Status oddechowy oraz odżywiania

We włączonych badaniach przedstawiono również porównanie ON-A względem NUS w zakresie statusu oddechowego oraz żywieniowego. Przy interpretacji prezentowanych w poniższej tabeli wyników należy mieć na uwadze różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych.

Status oddechowy (zastosowanie interwencji oddechowej/wspomagania oddechowego), czyli odsetek pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie wspomaganie oddechowego zdefiniowanego jako:

- SPRINT i ██████: zastosowania wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjnej (m.in. asystorem kaszlu pozwalającym na nieinwazyjne oczyszczanie dróg oddechowych oraz wspomaganie oddechu stałym dodatnim ciśnieniem);
- NURTURE: zastosowanie wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjna przez 26 godzin/dobę przez 27 kolejnych dni lub tracheostomia.

Status żywieniowy, czyli odsetek pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie wspomaganie żywieniowego zdefiniowanego jako:

- SPRINT i ██████: wspomaganie odżywiania z zastosowaniem akcesorii do karmienia dojłowego np. sondy;
- NURTURE: wspomaganie odżywiania z zastosowaniem rurki gastrostomijnej.

Zdolność do przełykania zdefiniowano jako:

- SPRINT: zdolność do przełykania płynów potwierdzona za pomocą formalnego przyłóżkowego tetu

przełykania (oceniało konsystencję rzadką lub bardzo rzadką, natomiast wynikiem testu było określenie czy sposób połykania jest był prawidłowy lub zdefiniowany jako „functional swallow” lub bezpieczny do połknięcia);

- NURTURE: zdolność do przełykania w badaniu NURTURE zdefiniowano jako prawidłowe ssanie i przełykanie (zgodnie z oceną w skali HINE-1), czyli oznacza uzyskanie maksymalnej liczby punktów w skali HINE-1 tj. 3 pkt. (prawidłowe ssanie i połykanie).

Tabela 53. Status oddechowy oraz odżywiania^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)

Status oddechowy oraz odżywiania	ON-A				NUS	
	SPRINT [23, 24]				NURTURE [40]	
	DCS: czerwiec 2021 r.				Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]			2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Konieczność wspomagania oddechowego, n (%)	0 (0)	0 (0)			4 (27 ^b)*	0 (0)
Konieczność wspomagania odżywiania, n (%)	0 (0)	0 (0)			3 (20)	0 (0)
Prawidłowe przełykanie	13/14 (93)	bd			12 ^c /15 (80)	10/10 (100)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; LT-002 – 43,2 mies. dla kohorty z 2 kopiami SMN2 oraz 39,6 mies. z 3 kopiami SMN2; (3) NURTURE – 33,9 mies.; * U 4 pacjentów (27%) zastosowano interwencję oddechową przez 26 godz. dziennie przez 27 kolejnych dni, jednak u wszystkich pacjentów przyczyną była ostra, odwracalna choroba. W momencie cut-off u 3 pacjentów interwencja oddechowa nie była już stosowana, u pozostałych 2 pacjentów była stosowana przez 2 oraz 10 godz. dziennie; ^bObliczono na podstawie dostępnych danych; ^c Pozostałych (nieuwzględnionych) 3 pacjentów z podgrupy z dwiema kopiami SMN2 uzyskało 1 pkt wg HINE-1 (słabe ssanie i/lub połknięcie); każdy z tych trzech pacjentów miał umieszczoną rurkę gastrostomijną.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zastosowanie ocenianej interwencji w populacji przedobjawowych pacjentów z SMA oraz dwoma kopiami genu SMN2 charakteryzuje się lepszym statusem oddechowym oraz odżywiania względem grupy dzieci stosujących NUS.

U żadnego z pacjentów w badaniu dla ON-A (SPRINT,) nie wymagane było zastosowanie wspomagania oddechowego, natomiast w przypadku badania dla NUS (NURTURE) u 27% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wystąpiła konieczność wspomagania oddechowego przez 26 godz. dziennie przez 27 kolejnych dni. W przypadku kohorty przedobjawowych pacjentów z 3 kopiami SMN2 u żadnego z pacjentów w badaniu dla ON-A oraz NUS nie wymagane było wspomaganie oddechowe.

Żaden z pacjentów w badaniu dla ON-A (zarówno w kohorcie z dwoma, jak i trzema kopiami genu SMN2) nie wymagał wspomagania żywieniowego, podczas gdy w badaniu dla NUS u 20% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wymagane było stosowanie rurki gastrostomijnej.

W ramach analizy wrażliwości (follow up: 4,9 lat) nie zidentyfikowano dodatkowych/nowych pacjentów otrzymujących NUS, u których wymagane było zastosowanie interwencji oddechowej [51]. Dla punktu odcięcia danych (cut-off: 15.02.2021 r.) u jednego pacjenta dwa razy dziennie środek wspomagający kaszel celem profilaktycznego wspomagania oddychania, bez konieczności interwencji oddechowej od 3,3 roku życia. Pozostała trójka dzieci otrzymywała wentylację nieinwazyjną przez 9–10 godzin dziennie w celu profilaktycznego wspomagania oddychania (n = 2) lub leczenia mikroaspiracyjnego (n = 1). Natomiast w przypadku wspomagania żywieniowego, dodatkowo u 2 pacjentów wystąpiła konieczność założenia przezskórnej rurki gastrostomijnej, co daje łącznie pięcioro dzieci, w których wymagane było zastosowanie rurki gastrostomijnej (wszystkie w kohorcie pacjentów z 2 kopiami SMN2). Rurka gastrostomijna została założona

pacjentom w wieku 5,9, 19,4, 22,5, 41,9 i 50,1 miesiący życia, a przyczyną założenia rurki była dysfagia (n = 3) i niska masa ciała (n = 2).

6.3.4. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

We włączonych badaniach analizowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe w rozwoju ruchowym. W badaniu SPRINT wyniki przedstawiono zarówno wg definicji BSID-III (Bayle'a), jak również wg kryteriów WHO (ang. *WHO Multicenter Growth Reference Study; WHO-MGRS*). W badaniu NURTURE ocena niniejszego punktu końcowego została przedstawiona wg definicji WHO. A zatem, celem zachowania jak największej zgodności pomiędzy porównywanymi grupami w poniższym zestawieniu uwzględniono skalę WHO (WHO-MGRS). Definicje prezentowanych w poniższej tabeli kamieni milowych wg WHO są następujące:

- Samodzielny sied:** Samodzielnie siedzi prosto z wyprostowaną głową przez ≥ 10 s., nie używa ramion i dłoni do utrzymania równowagi lub wsparcia.
- Raczkanie:** Porusza się do przodu i tyłu raczkując na kolanach i dłoniach, brzuch nie dotyka podłoża, wykonuje ≥ 3 ciągle i konsekutywne ruchy z rzędu.
- Stanie z podparciem:** Stoi przez ≥ 10 s. w pozycji wyprostowanej na obu stopach trzymając się obiema rękami stabilnego obiektu (np. mebli) nie opierając się na nim.
- Samodzielne stanie:** Samodzielnie stoi w pozycji wyprostowanej na obu stopach przez ≥ 10 s.
- Chód z podparciem:** Utrzymuje wyprostowaną postawę w trakcie chodu i porusza się do przodu lub do tyłu trzymając się stabilnego obiektu wykonując ≥ 5 kroków.
- Samodzielny chód:** Wykonuje samodzielnie 25 kroków w wyprostowanej pozycji bez kontaktu z osobą lub obiektem.

Tabela 54. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg WHO® w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, ██████████, NURTURE)

Osiągnięte kamienie milowe, n (%)	ON-A				NUS	
	SPRINT (23, 24)		██████████		NURTURE (40)	
	DCS: czerwiec 2021 r.		██████████		Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	██████████	██████████	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Samodzielny sied	14 (100)	14 (93)	██████████	██████████	13 (100)	10 (100)
Raczkanie	10 (71)	14 (93)	██████████	██████████	13 (87)	10 (100)
Stanie z podparciem	14 (100)	14 (93)	██████████	██████████	13 (100)	10 (100)
Samodzielne stanie	10 (71)	15 (100)	██████████	██████████	12 (80)	10 (100)
Chód z podparciem	12 (86)	14 (93)	██████████	██████████	13 (87)	10 (100)
Samodzielny chód	10 (71)	14 (93)	██████████	██████████	12 (80)	10 (100)

██████████ * Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; ██████████; (2) NURTURE – 33,9 mies.

Odsetki pacjentów leczonych ON-A oraz NUS osiągających analizowane powyżej kamienie milowe rozwoju motorycznego wg WHO były większe w przypadku kohorty z dwoma kopiami SMN2, niż w kohorcie z trzema kopiami SMN2.

W kohorcie dzieci z 3 kopiami SMN2 otrzymujących terapię:

- ON-A: 100% pacjentów osiągnęło samodzielne stanie oraz 93% osiągnęło pozostałe kamienie milowe (tj. samodzielny siad, raczkowanie, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielny chód);
- NUS: 100% dzieci osiągnęło wszystkie oceniane kamienie milowe (samodzielny siad, raczkowanie, stanie z podparciem, samodzielne stanie, chód z podparciem, samodzielny chód).

Natomiast w kohorcie pacjentów z 2 kopiami SMN2 otrzymujących terapię:

- ON-A: 100% dzieci siedziało samodzielnie oraz stało z podparciem; 86% chodziło z podparciem oraz 71% raczkowała, samodzielnie stała oraz chodziła;
- NUS: 100% dzieci siedziało samodzielnie oraz stało z podparciem; 87% chodziło z podparciem oraz raczkowała; 80% samodzielnie stała oraz chodziła.

W przypadku analizowanego punktu końcowego autorzy raportu nie analizowali danych dla NUS pochodzących z dłuższego follow-up. Wprowadzenie dodatkowej heterogeniczności spowodowanej dłuższym okresem obserwacji przy ocenie analizowanego punktu końcowego może prowadzić do błędnych interpretacji.

6.3.5. Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND

W badaniu SPRINT ocena postępu choroby dot. zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND była wyłącznie przeprowadzona u pacjentów z 2 kopiami SMN2 (brak oceny w kohorcie z 3 kopiami SMN2).

W przypadku badania NURTURE dla NUS ocena wg skali CHOP-INTEND została przeprowadzona w obu analizowanych kohortach pacjentów tj. z dwoma lub trzema kopiami SMN2.

Szczegółowe dane zestawiające wyniki ON-A vs NUS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Ocena postępu choroby w skali CHOP INTEND^a w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)

Skala CHOP INTEND ^a , n (%)	ON-A SPRINT (23, 24) DCS: czerwiec 2021 r.		NUS NURTURE (40) Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
	CHOP-INTEND ≥ 40 pkt.	14 (100)	Nie dotyczy ^b	bd
CHOP-INTEND ≥ 50 pkt.	14 (100)	Nie dotyczy ^b	bd	10 (100)
CHOP-INTEND ≥ 58 pkt. ¹ lub 64 pkt. ²	14 (100) ¹	Nie dotyczy ^b	10 (67) ¹	10 (100) ²

^a Wyniki w skali 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie; ^b Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2 oraz 39,6 mies. z 3 kopiami SMN2; (2) NURTURE – 33,9 mies.; ¹ Dotyczy danych z badania SPRINT; ² dotyczy danych z badania NURTURE; ^c Zgodnie z protokołem badania SPRINT ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND nie była przeprowadzana u pacjentów z 3 kopiami SMN2

W kohorcie pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥58 punktów, natomiast u 67% pacjentów otrzymujących NUS uzyskano wynik ≥60 pkt. Ponadto, w badaniu NURTURE dla NUS w populacji pacjentów z 3 kopiami SMN2 wszyscy pacjenci uzyskali wynik 64 pkt. (wynik maksymalny), a zatem spełniający również niższe progi punktowe raportowane w badaniu dla ON-A.

W ramach analizy wrażliwości (follow up: 4,9 lat) dodatkowych 2 pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących NUS osiągnęło maksymalną liczbę punktów w skali CHOP-INTEND (łącznie 12/15 pts, 80%).

6.3.6. Przerwanie badania/leczenia

Ze względu na charakter terapii genowej ON-A tj. jednorazowe podanie, w badaniu SPR1NT (ON-A) nie oceniano przerwania terapii. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu SPR1NT przedstawiono dane dotyczące przerwania badania (rezygnacji z badania). Natomiast, w przypadku badania NURTURE przedstawiono dane dotyczące zarówno przerwania badania (ang. *withdrawn from the study*), jak i przerwania leczenia (rezygnacji z leczenia).

Celem wiarygodnego oraz spójnego porównania ON-A vs NUS w poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące przerwania/rezygnacji pacjentów z badania.

Tabela 56. Przerwanie badania^a w populacji z przedobserwowym SMA: ON-A vs NUS (SPR1NT, NURTURE)

Punkt końcowy	ON-A		NUS			
	SPR1NT [23, 24]		NURTURE [40, 41]			
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 29.03.2019 r.		Cut-off: 15.02.2021 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Przerwanie badania, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPR1NT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) NURTURE – 33,9 mies. (cut-off: 29.03.2019 r.) oraz 60,4 mies. (cut-off: 12.02.2021 r.)

Bez względu na zidentyfikowane pomiędzy porównywanymi badaniami (SPR1NT vs NURTURE) różnice w okresach obserwacji, w obu porównywanych grupach terapeutycznych (ON-A vs NUS) nie odnotowano przypadków przerwania badania.

6.3.7. Bezpieczeństwo terapii

W obu włączonych badaniach dla ON-A oraz NUS analizowano częstość występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania i/lub leczenia (ON-A: AEs prowadzące do przerwania badania vs NUS: AEs prowadzące do przerwania badania i/lub leczenia) oraz zgonów.

W oparciu o informacje przedstawione w badaniu NURTURE, uwzględniającym dane dla ramienia NUS, analizowano wyłącznie punkty końcowe dot. bezpieczeństwa, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu SPR1NT dla ramienia ON-A.

Ocena poszczególnych zdarzeń niepożądanych ON-A vs NUS dotyczyła odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: gorączki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia jamy gardłowo-nosowej, wymiotów, zatkanego nos, zapalenie ucha środkowego, biegunki, grypy, drżenia, zaparć oraz pieluszkowego zapalenia skóry.

Szczegółowe dane przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem)^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A SPRINT [23, 24]		NUS NURTURE [40]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 29 marca 2019 roku	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (100)	15 (100)	15 (100)	10 (100)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu ^b i/lub terapii	0 (0) ^c	0 (0) ^c	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem	10 (71) ^a	8 (53) ^a	0 (0)	0 (0)
AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem	10 (71) ^a	8 (53) ^a	4 (27)	4 (40)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (36)	3 (20)	9 (60)	3 (30)
Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) NURTURE – 33,9 mies. (cut-off: 29.03.2019 r.); ^b AE zostało uznane za związane z leczeniem (treatment related) w opinii badacza, jeśli zdarzenie zostało sklasyfikowane jako: niezamierzone, możliwe, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem.

Tabela 58. Poszczególne zdarzenia niepożądane^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A SPRINT [23, 24]		NUS NURTURE [40]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Gorączka	7 (50)	11 (73)	14 (93)	7 (70)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (36)	9 (60)	12 (80)	7 (70)
Kaszel	bd	4 (27)	8 (53)	3 (30)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	2 (14)	3 (20)	9 (60)	4 (40)
Wymioty	3 (21)	2 (13)	7 (47)	3 (30)
Zatłakany nos (nasal congestion)	3 (21)	2 (13)	5 (33)	3 (30)
Zapalenie ucha środkowego	bd	3 (20)	4 (27)	4 (40)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A SPRINT [23, 24]		NUS NURTURE [40]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 29 marzec 2019 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]
Biegunka	3 (21)	4 (27)	2 (13)	3 (30)
Grypa	2 (14)	bd	4 (27)	3 (30)
Drżenie	3 (21)	bd	7 (47)	0 (0)
Zaparcia	4 (29)	bd	3 (33)	1 (10)
Pieluszkowe zapalenie skóry	bd	3 (20)	3 (20)	2 (20)

* Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący była odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) NURTURE – 33,9 mies. (cut-off: 29.03.2019 r.)

Zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON A (53% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z NUS (AEs uznane za związane z leczeniem: 0%, AEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: 27%–40%).

Z kolei odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był niższy w grupie ON-A (20% dla 3 kopii SMN2 oraz 36% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z NUS (30% dla 3 kopii SMN2 oraz 60% dla 2 kopii SMN2). Zarówno wśród pacjentów leczonych ON-A, jak i pacjentów leczonych NUS nie odnotowano wystąpienia: (1) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz (3) zgonów.

Wyniki porównania ON-A vs NUS dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2 wskazują, że w grupie ON-A odnotowano niższą niż w grupie NUS częstość wystąpienia:

- Gorączki (50% vs 93%);
- Zakażeń górnych dróg oddechowych (36% vs 80%),
- Biegunki (21% vs 13%),
- Zapalenie jamy gardłowo-nosowej (14% vs 60%),
- Wymiotów (21% vs 47%),
- Zatkanego nosa (21% vs 33%),
- Grypy (14% vs 27%),
- Drżenia (21% vs 47%),
- Zaparcia (29% vs 33%).

Jedynie w przypadku częstości występowania biegunki, obserwowany odsetek pacjentów z 2 kopiami SMN2 był wyższy w grupie ON-A, niż w grupie NUS (21% vs 13%).

Dla kohorty pacjentów z 3 kopiami SMN2 przedstawione wyniki porównania ON-A vs NUS wskazują, że w grupie ON-A odnotowano niższą niż w grupie NUS częstość wystąpienia:

- Zakażeń górnych dróg oddechowych (60% vs 70%),
- Kaszlu (27% vs 50%),
- Zapalenie jamy gardłowo-nosowej (20% vs 40%),
- Wymiotów (13% vs 30%),
- Zatkanego nosa (13% vs 30%),

- Zapalenia ucha środkowego (20% vs 40%).
- Biegunki (27% vs 50%).

Jedynie w przypadku częstości wystąpienia gorączki, obserwowany odsetek pacjentów z 3 kopiami SMN2 był nieznacznie wyższy w grupie ON-A niż w grupie NUS (73% vs 70%). Natomiast pieluszkowe zapalenie skóry obserwowano u 20% dzieci z 3 kopiami SMN2, zarówno w ON-A, jak i NUS.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNIANIU Z RYS W POPULACJI PRZEDOBJAWOWYCH SMA – ZESTAWIENIE DANYCH

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (onasemnogen abeparwovek, ON-A) z wybranym w ramach analizy problemem decyzyjnym komparatorem: rysdyplaniem (RYS) w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów przedobjawowych z SMA, którzy mają 2 lub 3 kopie genu SMN2.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem jest identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla RYS w medycznych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania do dn. 18.12.2023 r.) celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania ON-A vs RYS. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano wieloośrodkowe badania kliniczne bez grup kontrolnych:

- dla ON-A: SPRINT + [REDAKTOWANE]
- dla RYS: RAINBOWFISH.

Odnalezione w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań dla ON-A oraz RYS, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy homogeniczności (Rozdział 6.2) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania SPRINT oraz RAINBOWFISH stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z RYS. Dostępne dowody kliniczne umożliwiają zatem przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym, tj. porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę zestawień tabelarycznych wyników badań dla ON-A i RYS.

Badanie SPRINT zostało już zakończone oraz dostępne są wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych Strauss 2022 (Strauss 2022a [23] oraz Strauss 2022b [24]), w związku z czym jego wyniki zostały przedstawione w dokumencie głównym niniejszej analizy i stanowi podstawę do przeprowadzenia porównania pośredniego o charakterze jakościowym. Okres obserwacji badania wynosił 18 mies. od podania ON-A dla pacjentów z 2 kopiami SMN2 (Strauss 2022a) oraz 24 mies. od podania ON-A dla pacjentów z 3 kopiami SMN2 (Strauss 2022b). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Szczegóły dotyczące liczby oraz wieku pacjentów włączonych do badania SPRINT dla poszczególnych analiz okresowych przedstawiono w poprzednim rozdziale (Rozdział 5.1).

Celem badania RAINBOWFISH była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysdyplamu u niemowląt z genetycznie rozpoznanym SMA w stadium przedobjawowym. Badanie II fazy stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną, do której włączano pacjentów w wieku 56 tyg. z bialleliczną mutacją SMN1.

Wyniki badania RAINBOWFISH nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, ale zakończony został już etap rekrutacji pacjentów do badania oraz dostępne są dane dla finalnej liczby pacjentów – 26 pacjentów. Badanie RAINBOWFISH stanowiło również podstawę dopuszczenia leku do obrotu w UE [20] analizowanej populacji docelowej pacjentów przedobjawowych z SMA.

Zidentyfikowane źródła danych dla badania RAINBOWFISH zawierają postery i/lub prezentacje lub abstrakty konferencyjne (Finkel 2023a [61], Finkel 2023b [62], Polfreeman 2023 [63], Finkel 2022a [64], Finkel 2022b [65], Finkel 2022c [66], Finkel 2022d [67], Servais 2022 [68], Bertini 2021 [69], Finkel 2021a [70], Finkel 2021b [71], Finkel 2021c [72]) dane dostępne w rejestrze badań klinicznych NCT03779334 [73], raport EMA 2023 [73]. Część zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych zostały wyłączone z raportu powodu braku wyników dla ocenianych punktów końcowych [376 - 382].

W ramach badania RAINBOWFISH przeprowadzono szereg analiz okresowych (szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 13.3.3), przy czym jedynie najbardziej aktualna analiza dla cut-off: 20 luty 2023 r. zawiera wyniki dla finalnej liczby pacjentów (N=26). Wcześniejsze analizy okresowe nie przedstawiają pełnej oceny badania, ponieważ zawierają niepełne dane (wyniki dla części chorych, którzy zostali zrekrutowani do badania dla danego cut-off). A zatem, w przypadku badania RAINBOWFISH wykorzystano dane pochodzące z posteru konferencyjnego Finkel 2023 [61] (pozostałe zidentyfikowane dane wykorzystywano w zakresie metodologii badania), w którym raportowane są wyniki dla najnowszego punktu odcięcia (DCO): 20 luty 2023. Wyniki dla RYS zostały przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

W związku z powyższym, autorzy przeglądu zdecydowali się na zestawienie danych dla ON-A vs RYS w populacji pacjentów bezobjawowych SMA w zależności od liczby kopii genu SMN2 (w zależności od dostępnych danych), uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji tj.

- SPR1NT (final analysis):
 - 2 kopie SMN2: 18 mies. od podania leku (Strauss 2022a [23]),
 - 3 kopie SMN2: 24 mies. od podania leku (Strauss 2022b [24]),
- RAINBOWFISH (cut-off: 20.02.2023): 12 miesięcy (Finkel 2023 [61]).

Należy zauważyć, iż po stronie ON-A zostały uwzględnione wyniki final analysis pochodzące z badania SPR1NT, ponieważ są to najbardziej wiarygodne źródła danych stanowiące podstawę analizy głównej ON-A. Po stronie RYS uwzględniono aktualnie dostępne dane dla najdłuższego dostępnego follow-up (cut-off: 20.02.2023) zawierającego finalną liczbę pacjentów włączonych do badania. [REDACTED]

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. unadjusted comparison), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych SPR1NT oraz RAINBOWFISH, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)⁷. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (ON-A oraz RYS) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

7.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do zestawienia znajdują się w załączniku (Rozdział 16.3.1 oraz 16.3.4). W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań: SPR1NT vs RAINBOWFISH (ON-A vs RYS) celem oceny heterogeniczności porównywanych terapii.

⁷ HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Tabela 59. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (SP RUMT) vs RYS (RAIN BOWFISH) – zestawienie danych

Badanie	Typ badania	Zadzielenie (futile-blind)	Kierunek obserwacji	Uczestnicząca populacja	Ocena obserwacji/ocena out-off		Analiza ITT	Ocena wiarygodności
					2 kopie SMN2	3-4 kopie SMN2		
SP RUMT [23, 24] (NCT03505099)	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy	NIE	Prospektywne	N=20 ¹	Uliczanie 18 mies. życia (czerwiec 2021 r. ^a)	Uliczanie 24 mies. życia (czerwiec 2021 r. ^a)	Nie dotyczy	Skala NICE: 7/8 pkt.
RAINBOWFISH [51, 73, 73] (NCT03779334)	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy	NIE	Prospektywne	N=26 ²	Punkty odcięcia danych (cut-off): 20.02.2023 (Rimel) 2023: <ul style="list-style-type: none"> Ocena obserwacji: 12 miesięcy 			Skala NICE: 7/8 pkt.

^a Najbardziej obszerny cut-off stanowiący datę zakończenia badania SP RUMT: N=24 pts. dla kohorty z 2 kopiami SMN2 oraz N=15 pts. dla kohorty z 3 kopiami SMN2 z 3 kopiami SMN2 i 3 kopiami SMN2 oraz N=15 pts. dla kohorty z 2 kopiami SMN2 oraz N=15 pts. dla kohorty z 3 kopiami SMN2 i 3 kopiami SMN2. ^b Analiza ITT zachowana, za wyjątkiem 1 przypadku punktu końcowego oceny skuteczności tj. odsetka pacjentów, które osiągnęły samodzielną chodzenie przez 5 sekund w 12 miesiącu wg skali HOP-8 w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą OAMP 21,5 ms (N=6), przy czym ten punkt końcowy nie został uwzględniony w testach dwuch ON-A vs RYS; Skrupa nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy

Tabela 60. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SP RUMT) vs RYS (RAIN BOWFISH) – zestawienie danych

Kryteria włączenia	SP RUMT [23, 24] (NCT03505099)	RAINBOWFISH [51, 73, 73] (NCT03779334)
	Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 35 Tyg. (±42 dni) w dniu podania ON-A. Zdolność do przebiegania płynnie ułożeniowa z wykośnieniem formalnego przedmiotowego testu przebiegania CAMP 2,2 mV¹. Wiek ciężkowy 35-42 Tyg. Brakliczna mutacja SMN1 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G>C). 2 lub 3 kopie SMN2.

Kryteria	SPRINT (B3, 24) (NCT03505099)	SAMBONFISH (B1, 73, 75) (NCT03779334)
	<ul style="list-style-type: none"> Masa ciała <2 kg w momencie badań przesiewowych; Pacjent, którego masa ciała w stosunku do wieku jest poniżej 3 procentyla w o porównaniu do standardy wzrostowe WHO; Hipoksemia*; Tracheostomia lub sytuacja profilaktyczne stosowanie lub konieczność stosowania niemiędzywej wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie przed lub w momencie badań przesiewowych; Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie w opinii badacza lub monitora medycznego; Objawy lub symptomy w momencie badań przesiewowych lub występujące natychmiast po podaniu leku, które w opinii badacza mogą sugerować SMA; Obraz wybrane badania lub laboratoryjne dostępnego produktu (w tym nasilenie) stosowanego z intencją wyłączenia SMA (dotyczy także testów genowych, terapii oligonukleotydami antysensownymi lub przeszczepienia komórek); Objawy aspiracji/trafik z dołżnicą do przełykania płynów w udo wodzone i wykorzystaniem formalnego testu przełykania lub pojęciaści u których stosowane jest kamienie metodą inną niż doustną; Aktywne infekcje wirusowe u biologicznej matki pacjenta (w tym HIV lub dodatni wynik serologiczny dla HCV lub HBV); Ciepła choroba tętna lub choroba układu oddechowego, wymagająca leczenia systemowego i/lub hospitalizacji w ciągu 2tyg przed badaniami przesiewowymi lub infekcja dolnych lub górnych dróg oddechowych wymagająca uwagi lub interwencji medycznej lub zwiększenie opieki w ciągu 4 tyg. przed podaniem leku; Ciepła infekcja tętna lub obejmująca płuc a lub układ oddechowy w ciągu 4 tyg. przed podaniem leku lub choroby wywołującej, które w opinii badacza lub monitora medycznego sponosora stwarza niepotrzebne ryzyko dla testów genowych; Znana alergja lub nadwrażliwość na prednizon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze; Wcześniej, planowany lub przewidywany poważny zabieg chirurgiczny (w tym zabieg związane ze skoliozą); Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia migotli lub neuropatii, cukrzycy, leków immunosupresyjnych, przeciwzakrzepowych, leków immunomodulujących (np. adalimumab), leków immunosupresyjnych w ciągu 4 tyg. przed podaniem leku; Międno przeciwciał anti-AAV9 >1:50 określone z wykorzystaniem testu ELISA; Brak zgodny biologicznej matki na conczenie między przeciwciał anti-AAV9 przed podaniem leku. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoksemia (SaO₂ <95%) i/ bez stosowania respiratora); Konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej, tracheostomii lub wentylacji niemiędzywej; Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oraz uczestwienie uczestniczenie w badaniu klinicznym w dowolnym momencie; Obecność chorób lub zespołów uznanych za klinicznie istotne przez badacza; Jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie anty-sensownego oligonukleotydu ukierunkowanego na SMN2, modyfikatora splicingu SMN2 lub terapii genowej w ramach badania klinicznego lub w ramach opieki medycznej; Trudność w pobraniu krwi żyłkowej i/lub żywej na potrzeby badania (w opinii badacza); Przykurcze i/ lub podwichnięcie lub zwłóknienie biodra po urodzeniu; Wyjątkowo skutecznego lub rodzucowego ciśnienia krwi lub tętna uznana za klinicznie istotne przez badacza; Obecność klinicznie istotnych nieprawidłowości w EKG przed podaniem RTG; Przyjmowanie (przez niemowlę i matkę, jeśli karml piersią) jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 w ciągu 2 tygodni, jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 w ciągu 4 tygodni, wszelkich substratów OCT 2 i MATE w ciągu 2 tygodni oraz inhibitorów lub substratów P-glicy lub P-glicy; Stwierdzenie lub domniemana nadwrażliwość na RTG; Leczenie doustnym salbutamolem lub innym agonistą receptora β2-adrenergicznego wdrożone w związku z SMA; Choroba off-aimologiczna w wywiadzie; Przyjmowanie leków o znanym działaniu toksycznym na składowe.
<p>Kryteria wyłączenia</p>		

*Satracja <96% w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddechowego) w momencie badań przesiewowych lub satracja <92% dla wysokości >1000 m w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomagania oddechowego w momencie badań przesiewowych

Tabela 61. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT) vs RTS (RAW BOWFISH) – zestawienie danych wyjściowych

Parametr	SPRINT (23, 34) (NCT03505099)		RAW BOWFISH (61, 73) (NCT03779314)	
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2
Liczba pacjentów, N	14	15	8	13
Wiek pacjentów w momencie podania terapii	20,6 dni (7,9)	28,7 dni (11,68)	bd	bd
Wiek w momencie cut-off	21,0 dni (8–34)	32,0 dni (9–43)	23,5 (16–35)	28,0 (20–41)
Mediana (zakres)	18 mies.	24 mies.	bd	bd
Średnia (SD)	3,71 (1,228)	4,26 (1,075)	bd	bd
Mediana (zakres)	3,85 (2,1–6,1)	4,10 (2,7–7,0)	2,0 (0,5–3,8)	4,6 (2,1–6,7)
Średnia (SD)	46,1 (8,77)	nd ^a	bd	bd
Mediana (zakres)	48,5 (28–57)	46,5 (35,0–62,0)	55,0 (44,0–62,0)	50,0 (44,0–62,0)
Wynik HINE-2	bd	bd	2,0 (0,0–4,0)	3,0 (1,0–6,0)
Mediana (zakres)	bd	bd	2,0 (0,0–4,0)	1,0 (1,0–4,0)

bd – nie dotyczy; ^a Zgodnie z protokołem badania oceny w skali CHOP-INTEND nie przeprowadzono w kohortach pacjentów z 3 kopiami SMN2 (skala CHOP-INTEND kodowana jest pacjentom z 3 SMN 2). * Grupa nie kwalifikująca się do badania w skali CHOP-INTEND – ustalony potencjał czynnościowy mierzony w międzynarodowej skali CHOP-INTEND – The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hammermith Infant Neurological Examination 2

Heterogeniczności metodologiczna

Celem obu włączonych do analizy badań (SPRINT, RAINBOWFISH) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii w populacji pacjentów z przedobojawowym SMA. W badaniu SPRINT włączano tylko dzieci z obecnością 2 lub 3 kopie SMN2, natomiast w próbie klinicznej RAINBOWFISH nie było ograniczeń w zakresie liczby kopii SMN2 (populacja badania zawiera pacjentów z 2, 3 oraz ≥ 4 kopiami genu SMN2).

Oba badania (SPRINT, RAINBOWFISH) stanowiły wieloośrodkowe, jednoramienne próby kliniczne o charakterze prospektywnym oraz zbliżonej liczebności (SPRINT: 29 pts. vs RAINBOWFISH: 26 pts.), przy czym różniące się fazą badania (SPRINT: III faza vs RAINBOWFISH: II faza).

Jakość badań SPRINT oraz RAINBOWFISH oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badania SPRINT oraz RAINBOWFISH (odpowiednio dla ON-A oraz RYS) uzyskały 7 pkt. na 8 pkt. Jeden punkt odjęto w każdym z badań z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny. Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się zatem zbliżoną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie NICE i można przyjąć, że są względem siebie homogenne. Dodatkowo, na obniżoną wiarygodność badania RAINBOWFISH wpływa również brak publikacji pełnotekstowej.

Zidentyfikowano różnice pomiędzy badaniami dla ON-A oraz RYS w zakresie okresów obserwacji fazy podstawowej badania:

- SPRINT (*final analysis*; data zakończenia badania: czerwiec 2021 r.):
 - 2 kopie SMN2: 18 mies. od podania ON-A (Strauss 2022a),
 - 3 kopie SMN2: 24 mies. od podania ON-A (Strauss 2022b),
- RAINBOWFISH (*cut-off*: 20.02.2023): 12 miesięcy (Finkiel 2023).

Dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2 różnice w okresach obserwacji (ON-A vs RYS) są mniejsze (18 mies. vs 12 mies.), niż w przypadku pacjentów z ≥ 3 kopiami SMN2 (24 mies. vs 12 mies.). Dzieci w badaniu RAINBOWFISH są nieznacznie młodsze oraz na wcześniejszym etapie rozwoju, niż dzieci w badaniu SPRINT.

Pomimo wskazanej heterogeniczności w zakresie różnic dot. okresów obserwacji (z tym samym również wieku porównywanych populacji pacjentów), autorzy raportu zdecydowali o uwzględnieniu po stronie ON-A danych tj. pochodzących z *final analysis*, ponieważ są to najbardziej wiarygodne źródła danych stanowiące podstawę analizy ON-A w populacji pacjentów przedobojawowych.

W obu włączonych badaniach (SPRINT, RAINBOWFISH) wyniki analizowanych punktów końcowych uwzględnionych w zestawieniu ON-A vs RYS przedstawiono na populację ITT⁸. Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów zakwalifikowanych, odpowiednio do badania SPRINT (N=29 pts.; 14 pts. w kohorcie z 2 kopiami SMN2 + 15 pts. w kohorcie z 3 kopiami SMN2) lub RAINBOWFISH (N=26 pts.; N=8 pts. dla kohorty z 2 kopiami SMN2; N=13 pts. dla kohorty z 3 kopiami SMN2 oraz 5 pts. z ≥ 4 kopiami SMN2⁹). Autorzy raportu każdorazowo będą ekstrahować wyniki z wyodrębnieniem na kohortę z 2 lub 3 kopiami SMN2 (pod warunkiem dostępności ich w zidentyfikowanych badaniach).

Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z włączonych badań (SPRINT, RAINBOWFISH) zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Populację docelową w obu badaniach stanowili pacjenci w wieku ≤ 6 tyg. w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku (ON-A lub RYS) z białeliczną mutacją SMN1. Pomędzy badaniami zidentyfikowano różnice w kryteriach

⁸ W badaniu RAINBOWFISH analiza ITT nie została zachowana jedynie w ocenie 1-rzędowego punktu końcowego skuteczności tj. odsetka pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 3 sekund w 12 miesiącu wg skali BSID-III w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP $\geq 1,3$ mV (N=3)

⁹ Grupa z ≥ 4 kopiami SMN2 nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

włączenia w zakresie liczby kopii SMN2, ponieważ jedynie w badaniu dla ON-A kryterium włączającym była obecność 2 lub 3 kopii SMN2 – brak takiego kryterium w badaniu dla RYS. Do obu badań włączano niemowlęta z masą ciała ≥ 3 centyla dla danego wieku (przy czym w badaniu RAINBOWFISH było to kryterium włączenia, a w badaniu SPR1NT jako kryterium wyłączające tj. masa ciała poniżej 3 centyla).

Do badania RAINBOWFISH włączano pacjentów z brakiem przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA (podczas badania przesiewowego lub na początku badania, które w opinii badacza silnie świadczą o występowaniu SMA), natomiast z badania SPR1NT wyłączano pacjentów, u których wystąpiły objawy lub symptomy SMA (w momencie badań przesiewowych lub występujące natychmiast po podaniu leku, które w opinii badacza mocno sugeruje SMA).

Z obu badań wykluczano pacjentów z: (1) hipoksemią, (2) nieprawidłowymi (klinicznie istotnymi) wynikami badań laboratoryjnych, (3) u których była konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej, tracheostomii lub wentylacji nieinwazyjnej.

Natomiast, jeśli chodzi o kryterium dotyczące stosowanego wcześniej leczenia, z badania SPR1NT wyłączano pacjentów, którzy otrzymywali badany lub komercyjnie dostępny produkt (w tym nusinersenu) stosowany z intencją wyleczenia SMA (dotyczy także terapii genowej, terapii oligonukleotydami antysensownymi lub przeszczepienia komórek), a w przypadku badania RAINBOWFISH wyłączano pacjentów, którzy stosują lub wcześniej stosowali: antysensowny oligonukleotyd ukierunkowany na SMN2, modyfikator splicingu SMN2 lub terapię genową (tj. ON-A) w ramach badania klinicznego lub w ramach opieki medycznej.

Ponadto, do badania dla ON-A (SPR1NT) włączano pacjentów, którzy posiadają zdolność do przełykania płynów (na podstawie formalnego przyłóżkowego testu przełykania). Brak powyższego kryterium włączenia w przypadku badania RAINBOWFISH dla RYS.

Pacjenci w badaniu SPR1NT z dwoma kopiami SMN2 w momencie podania terapii ON-A byli nieznacznie młodsi, niż pacjenci w badaniu w RAINBOWFISH momencie podania pierwszej dawki RYS (mediana 21,0 dnia vs 23,5 dnia). Z kolei w przypadku kohorty z 3 kopiami SMN2 pacjenci w grupie ON-A byli nieznacznie starsi, niż pacjenci w grupie RYS (mediana 32,0 dnia vs 28,0 dnia).

Wyniki w skali CHOP-INTEND w okresie wyjściowym były porównywalne w obu badaniach dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2. Mediana wyniku w skali CHOP-INTEND wynosiła 48,5 pkt dla ON-A vs 47 pkt dla RYS. Zgodnie z protokołem do badania SPR1NT w populacji pacjentów z 3 kopiami SMN2 nie przeprowadzono oceny w skali CHOP-INTEND.

U pacjentów z 2 kopiami SMN2, wyjściowe wyniki mediany CMAP były wyższe w grupie ON-A (3,9 mV), niż w grupie RYS (2,0 mV). Natomiast w przypadku podgrupy pacjentów z 3 kopiami SMN2 odnotowano sytuację odwrotną, z wyższą wyjściową medianą CMAP po stronie komparatora (ON-A: 4,1 mV vs RYS: 4,6 mV).

Jak wspomiano powyżej, dzieci w badaniu RAINBOWFISH są nieznacznie młodsze i na wcześniejszym etapie rozwoju, niż dzieci w badaniu SPR1NT, co może mieć wpływ na porównanie i interpretację uzyskanych wyników.

W badaniu SPR1NT zastosowano jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 11×10^{14} vg/kg mc, natomiast w badaniu RAINBOWFISH zastosowano leczenie RYS podawanym doustnie raz dziennie (dawkę leku dostosowywano w zależności od wzrostu i rozwoju niemowląt; wysokość dawki dobrana w ten sposób, aby osiągnąć dawkę 2000 ng/mL). Schematy dawkowania ON-A oraz RYS zastosowane we włączonych badaniach są zgodne z CHPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Evrysdi® [20]. Terapia ON A jest podawana jednorazowo, natomiast leczenie RYS wymaga wielokrotnych dawek stosowanych do końca życia.

Badania różniły się w odniesieniu do przyjętych I-rzędowych punktów końcowych, które w badaniu SPR1NT stanowiły samodzielny siad przez ≥ 30 sekund wg BSID-III oraz samodzielne stanie przez ≥ 3 sekundy wg WHO-MGRS, odpowiednio dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz 3 kopiami SMN2. Z kolei w badaniu RAINBOWFISH pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany dla populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2

oraz amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV (N=5) i dotyczył odsetka pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 5 sekund w 12 miesiącu wg skali BSID-III.

W badaniu SPRINT przyjęto definicje kamieni milowych rozwoju ruchowego zgodne z definicjami WHO-MGRS oraz (Bayle'a). Skalę BSID-III zastosowano również po stronie komparatora w badaniu RAINBOWFISH wraz z oceną w skali HINE-2. Do oceny postępów choroby wśród pacjentów leczonych ON-A oraz RYS zastosowano skalę CHOP-INTEND.

Pomiędzy badaniami dla ON-A oraz RYS zidentyfikowano różnice w definicji trwałej wentylacji, jak również definicji statusu dotyczącego odżywiania. Za trwałą wentylację uznawano:

- w badaniu SPRINT dla ON-A: konieczność wentylacji mechanicznej przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia,
- w badaniu RAINBOWFISH dla RYS zastosowanie stałej wentylacji nieinwazyjnej przez ≥ 16 godzin dziennie lub intubacja przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia.

Natomiast status odżywiania zdefiniowano jako:

- SPRINT: odsetek pacjentów, u których nie ma konieczności zastosowania wspomaganie żywieniowego (innego niż doustne lub mechaniczne);
- RAINBOWFISH: odsetek pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (a zatem u tych pacjentów nie ma konieczności zastosowania wspomaganie żywieniowego).

W obu badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów. Natomiast wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione w badaniu SPRINT oraz RAINBOWFISH w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs), SAEs oraz AEs związane z leczeniem, poszczególne AEs oraz przerwanie badania (SPRINT, RAINBOWFISH) i przerwanie leczenia (RAINBOWFISH). Wyniki oceny bezpieczeństwa dla RYS przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (N=26 pts.), bez wyodrębnienia podgrup pacjentów ze względu na liczbę kopii SMN2 (w tym dla 5 pacjentów z ≥ 4 kopiami SMN2, które nie stanowią przedmiotu niniejszego opracowania). Do uzyskanych wyników należy zatem podchodzić z ostrożnością.

Podsumowując, analizowane próby kliniczne nie są w pełni homogenne pod względem analizowanej populacji oraz zastosowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace SPRINT oraz RAINBOWFISH stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z RYS.

Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

7.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (SPRINT) vs RYS (RAINBOWFISH)

Zestawienie danych ON-A vs RYS zostało przeprowadzone, zarówno dla punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa. Wyniki skuteczności klinicznej przedstawiono osobno dla kohorty pacjentów z dwoma lub trzema kopiami genu SMN2 po stronie ocenianej interwencji oraz z dwoma lub trzema kopiami genu SMN2 po stronie RYS (13 pacjentów z 3 kopiami SMN2 oraz 5 pacjentów z ≥ 4 kopiami SMN2). Wyniki oceny bezpieczeństwa dla grupy RYS przedstawiono jedynie na wszystkich pacjentów (N=26 pts.), bez wyodrębnienia podgrup pacjentów ze względu na liczbę kopii SMN2.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A oraz RYS pochodzące odpowiednio z badań SPRINT oraz RAINBOWFISH przedstawiono z zachowaniem reguły ITT.

W przeprowadzonym zestawieniu danych w przypadku badania SPR1NT zostały uwzględnione końcowe wyniki ON-A pochodzące z publikacji pełnotekstowych Strauss 2022a [23] oraz Strauss 2022b [24]. Natomiast w przypadku danych dla RYS uwzględniono dane pochodzące posteru konferencyjnego Finkiel 2023 [61], w którym raportowane są najbardziej aktualne dane przedstawione dla punktu odcięcia (DCO): 20 luty 2023 r. (wyniki prezentowane dla 12-miesięcznego okresu leczenia z uwzględnieniem finalnej liczby pacjentów: N=26 pts.).

7.3.1. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite oceniano zarówno w badaniu dla ON-A (SPR1NT), jak i dla RYS (RAINBOWFISH). W poniższej tabeli przedstawiono odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla zastosowanych okresów obserwacji.

Tabela 62. Przeżycie całkowite^a w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs RYS (SPR1NT, RAINBOWFISH)

Przeżycie całkowite	ON-A		RYS
	SPR1NT [23, 24]		RAINBOWFISH [61]
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 20.02.2023 r.
	2 kopie SMN2 [N=14] ^a	3 kopie SMN2 [N=15] ^a	≥2 kopie SMN2 ^{**} [N=26]
Brak zgonu, n (%)	14 (100)	13 (100)	26 ^a (100) ^a

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPR1NT – ukończenie 18. lub 24. miesiąca życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.); ^{*}Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^{**}W tym 8 pts. z dwoma kopiami SMN2, 13 pts. z trzema kopiami SMN2 oraz 5 pts. z ≥4 kopiami SMN2

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wszyscy pacjenci otrzymujący terapię ON-A w badaniu SPR1NT oraz RYS w badaniu RAINBOWFISH pozostawali przy życiu (100%).

7.3.2. Status oddechowy oraz odżywiania

We włączonych badaniach przedstawiono również porównanie ON-A względem RYS w zakresie statusu oddechowego oraz żywieniowego. Przy interpretacji prezentowanych w poniższej tabeli wyników należy mieć na uwadze różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych.

Status oddechowy, czyli odsetek pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie stałej wentylacji zdefiniowanej jako:

- SPR1NT: zastosowanie stałej wentylacji przez ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomia;
- RAINBOWFISH: zastosowanie stałej wentylacji nieinwazyjnej przez ≥16 godzin dziennie lub intubacja przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia.

Status żywieniowy (odżywiania) został we włączonych badaniach zdefiniowany jako:

- SPR1NT: odsetek pacjentów, u których nie ma konieczności zastosowania wspomaganie żywieniowego (innego niż doustne lub mechaniczne);
- RAINBOWFISH: odsetek pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (a zatem u tych pacjentów nie ma konieczności zastosowania wspomaganie żywieniowego).

Zdolność do przełykania zdefiniowano jedynie w badaniu po stronie ON-A jako zdolność do przełykania płynów potwierdzona za pomocą formalnego przyłóżkowego tetu przełykania (oceniało konsystencję rzadką lub bardzo rzadką, natomiast wynikiem testu było określenie czy sposób połykania jest był prawidłowy lub zdefiniowany jako „functional swallow” lub bezpieczny do połykania).

Tabela E3. Status oddechowy oraz odżywianie^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Status oddechowy oraz odżywianie	ON-A		RYS
	SPRINT [23, 24]		RAINBOWFISH [61]
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 20.02.2023 r.
	2 kopie SMN2	3 kopie SMN2	≥2 kopie SMN2
Konieczność stałej wentylacji, n/N (%)	0/14 [0]	0/15 [0]	0/25 ^{AA} [0]
Brak konieczności wspomagania odżywiania ^b / odżywiania doustne ^c , n/N (%)	14 ^b /14 (100)	15 ^b /15 (100)	25 ^b /25 ^{AAA} (100 ^b)
Zdolność do przeżycia	13/14 [93]	bd	26/26 ^{AA} (100)

^aPunkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący była odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.); ^bObliczono na podstawie dostępnych danych; ^{AA}N=26; w tym 8 pts. z dwoma kopiami SMN2; 13 pts. z trzema kopiami SMN2 oraz 5 pts. z ≥4 kopiami SMN2; ^{AAA}N=25; jedno niemowlę nie zostało ocenione pod kątem odżywiania w 12. miesiącu.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zastosowanie ON-A w populacji przedobjawowych pacjentów z SMA charakteryzuje się zbliżonym statusem oddechowym oraz odżywiania względem grupy dzieci stosujących RYS.

U żadnego z pacjentów stosujących ON-A, jak również RYS nie było konieczności zastosowanie stałej wentylacji. Ponadto, wszyscy pacjenci (100%) z obu porównywanych grup (ON-A vs RYS) byli odżywiani doustnie (bez konieczności wspomagania odżywiania).

7.3.3. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

We włączonych badaniach analizowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe w rozwoju ruchowym. W badaniu SPRINT wyniki przedstawiono zarówno wg definicji BSID-III (Bayle'a), jak również wg kryteriów WHO (ang. *WHO Multicenter Growth Reference Study*; WHO-MGRS). W badaniu RAINBOWFISH ocena niniejszego punktu końcowego została przedstawiona wg definicji BSID-III oraz HINE-2. Wyniki dla RYS (RAINBOWFISH) przedstawiono dla podgrupy z 2 kopiami SMN2 oraz ≥3 kopiami SMN2. Przy czym należy podkreślić, że aktualnie dostępne wyniki dla skali BSID-III dotyczą wystąpienia:

- pierwszorzędowego punktu końcowego tj. odsetek pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 5 sekund w 12 miesiącu życia w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP ≥ 1,5 mV (N=5) – nie uwzględnione w zestawieniu ON-A vs RYS z uwagi na małą wielkość próby oraz zwężenie w zakresie CMAP ≥ 1,5 mV;
- odsetek pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 30 sekund w 12 miesiącu życia w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 (N=8) – uwzględnione w zestawieniu.

Pozostałe kamienie milowe rozwoju motorycznego przedstawiono z wykorzystaniem skali HINE-2, w której oceniano:

- siedzenie: samodzielny siad, obroty w siadzie
- stanie: stanie z podparciem, samodzielne stanie,
- chodzenie: buja się/podbija na nogach, samodzielny chód, chód z podparciem.

A zatem, celem zachowania jak największej zgodności pomiędzy włączonymi badaniami w zakresie prezentowanych danych, przedstawiono zestawienie danych z wykorzystaniem po obu stronach porównania skali BSID-III tylko w zakresie głównego punktu końcowego dla RYS. W przypadku pozostałych kamieni milowych rozwoju motorycznego, po stronie ON-A wykorzystano skalę WHO-MGRS, a po stronie RYS – jedynie aktualnie dostępną skalę HINE-2. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze różnice w przyjętych

definicjach przez ww. skale.

Tabela 64. Kamienie milowe rozwoju motorycznego wg BSID-III: samodzielny siad^a w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Osiągnięte kamienie milowe, n (%)	ON-A		RYS
	SPRINT [23, 24]		RAINBOWFISH [61]
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 20.02.2023 r.
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=8]
Samodzielny siad ≥ 30 sekund	14 (100)	14 (93)	7 (87,5)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.)

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli samodzielny siad ≥ 30 sekund wg skali BSID-III był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A (100%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi RYS (87,5%). Należy jednak zauważyć, że dzieci z grupy komparatora w momencie oceny były młodsze oraz na wcześniejszym etapie rozwoju niż dzieci po stronie ON-A.

Tabela 65. Kamienie milowe rozwoju motorycznego^a wg WHO-MGRS (ON-A) oraz HINE-2 (RYS) w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Osiągnięte kamienie milowe, n (%)	ON-A		RYS	
	SPRINT [23, 24]		RAINBOWFISH [61]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 20.02.2023 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=8] ^a	≥3 kopie SMN2 [N=18] ^b
Samodzielny siad	14 (100)	14 (93)	7 (88) ^c	17 (94) ^{d,e}
Stanie z podparciem	14 (100)	14 (93)	3 (38)	3 (26)
Samodzielne stanie	10 (71)	13 (100)	1 (13)	12 (67)
Chód z podparciem	12 (86)	14 (93)	0 ^d	4 (22)
Samodzielny chód	10 (71)	14 (93)	1 (13)	11 (61)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.); ^b Grupa obejmuje 5 pacjentów z amplitudą CMAP ≥1,5 mV oraz 3 pacjentów z amplitudą CMAP <1,5 mV (wyjątkowa charakterystyka badania); ^c Jedno dziecko z 24 kopiami nie współpracowało podczas oceny w 12. miesiącu i nie zostało poddane ocenie; ^d Uwzględniono: samodzielny siad oraz obroty w siadzie („płoty”); ^e Uwzględniono: obroty w siadzie („płoty”).

W kohorcie pacjentów z 2 kopiami SMN2 otrzymujących terapię:

- ON-A: 100% dzieci siedziało samodzielnie oraz stało z podparciem; 86% chodziło z podparciem oraz 71% samodzielnie stała oraz 71% chodziła;
- RYS: 88% dzieci siedziało (samodzielny siad oraz obroty w siadzie), 38% stało z podparciem oraz 13% samodzielnie stała oraz chodziła (1 pacjent).

W kohorcie dzieci z ≥3 kopiami SMN2 otrzymujących terapię:

- ON-A: 100% pacjentów osiągnęło samodzielne stanie oraz 93% osiągnęło pozostałe kamienie milowe (tj. samodzielny siad, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielny chód);

- RYS: 94% dzieci siedziało („piwoty”), 67% samodzielnie stało, 61% samodzielnie chodziło, 26% stanie z podparciem, a 22% chodziło z podparciem.

Podsumowując, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kamienie milowe rozwoju motorycznego był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi RYS. Przy interpretacji wyników należy pamiętać o zidentyfikowanych heterogenicznościach pomiędzy badaniami.

7.3.4. Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND

W badaniu SPRINT ocena postępu choroby dot. zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND była wyłącznie przeprowadzona u pacjentów z 2 kopiami SMN2 (brak oceny w kohorcie z 3 kopiami SMN2). W przypadku badania RAINBOWFISH dla RYS ocena wg skali CHOP-INTEND została przeprowadzona bez względu na liczbę kopii SMN2. Należy jednak zauważyć, że omawiane wyniki dla komparatora zostały przedstawione na wykresie uniemożliwiając ich numeryczne porównanie dla wszystkich rozpatrywanych progów punktowych względem ON-A. Szczegółowe dane zestawiające wyniki ON-A vs NUS przedstawiono w poniższej tabeli.

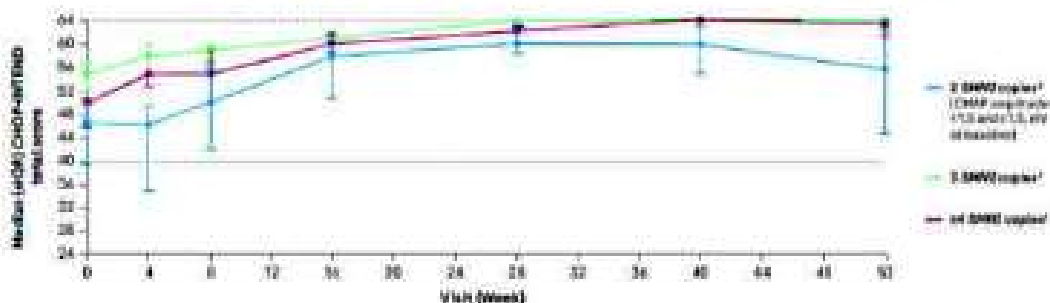
Tabela 66. Ocena postępu choroby w skali CHOP INTEND^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Skala CHOP INTEND ^a , n (%)	ON-A		RYS	
	SPRINT [23, 24]		RAINBOWFISH [61]	
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 20.02.2023 r.	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=8]	3 kopie SMN2 [N=13]
CHOP-INTEND ≥ 40 pkt.	14 (100)	Nie dotyczy ^b	8 (100)	13 (100)
CHOP-INTEND ≥ 50 pkt.	14 (100)	Nie dotyczy ^b	bd	bd
CHOP-INTEND ≥ 58 pkt.	14 (100)	Nie dotyczy ^b	bd	bd

^a Wynik w skali 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie; ^b Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.); ^c Zgodnie z protokołem badania SPRINT ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND nie była przeprowadzana u pacjentów z 3 kopiami SMN2

U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A (100% pacjentów z 2 kopiami SMN2) oraz RYS (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥40 punktów. Ponadto, w kohorcie pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥58 punktów (zakres skali CHOP-INTEND od 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie). Autorzy badania RAINBOWFISH wskazują ponadto, że większość niemowląt osiągnęła prawie maksymalny wyniki w skali CHOP-INTEND. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Mediana w skali CHOP-INTEND; RYS (RAINBOWFISH); pacjenci przedobjawowi SMA z ≥2 kopiami SMN2 [61]



This group consists of patients with a SMN2 copy number of 2 and patients with a SMN2 copy number of 1 and a SMN1 copy number of 1. The group consists of patients with a SMN2 copy number of 2 and patients with a SMN2 copy number of 1 and a SMN1 copy number of 1. The group consists of patients with a SMN2 copy number of 2 and patients with a SMN2 copy number of 1 and a SMN1 copy number of 1. (cut-off: 20.02.2023 r.)

7.3.5. Przerwanie udziału w badaniu/ rezygnacja z leczenia

Ze względu na charakter terapii genowej ON-A (tj. jednorazowe podanie) – w badaniu SPRINT (ON-A) nie oceniano przerwania terapii. Należy jednak zauważyć, że w badaniu SPRINT przedstawiono dane dotyczące przerwania udziału w badaniu (rezygnacji z badania). Natomiast, dla RYS przedstawiono dane dotyczące zarówno przerwania badania (ang. *withdrawn*), jak i przerwania leczenia (*treatment discontinuation*).

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla RYS pochodzące z badania RAINBOWFISH (cut-off: 20.02.2023 r.) przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (N=26 pts.), bez wyodrębnienia podgrup pacjentów ze względu na liczbę kopii SMN2 (w tym dla 5 pacjentów z ≥4 kopiami SMN2, które nie stanowią przedmiotu niniejszego opracowania). Do uzyskanych wyników należy zatem podchodzić z ostrożnością.

Tabela 67. Przerwanie badania^a w populacji z przedobojawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Punkt końcowy	ON-A		RYS
	SPRINT [23, 24]		RAINBOWFISH [61]
	DCS: czerwiec 2021 r.		Cut-off: 20.02.2023 r.
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	≥2 kopie SMN2 [N=26]
Przerwanie badania, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.)

Bez względu na zidentyfikowane pomiędzy porównywanymi badaniami (SPRINT vs RAINBOWFISH) różnice w okresach obserwacji, w obu porównywanych grupach terapeutycznych (ON-A vs RYS) nie odnotowano przypadków przerwania udziału w badaniu.

7.3.6. Bezpieczeństwo terapii

W obu włączonych badaniach dla ON-A oraz RYS analizowano częstość występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania i/lub leczenia (ON-A: AEs prowadzące do przerwania badania vs RYS: AEs prowadzące do przerwania badania oraz AEs prowadzące do przerwania leczenia) oraz zgoniów.

W oparciu o informacje przedstawione w badaniu RAINBOWFISH, uwzględniającym dane dla ramienia RYS, analizowano wyłącznie punkty końcowe dot. bezpieczeństwa, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu SPRINT dla ramienia ON-A.

Ocena poszczególnych zdarzeń niepożądanych ON-A vs RYS dotyczyła odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: ząbkowania, gorączki, zapalenia żołądka i jelit, egzemy, biegunki, zapalenia jamy gardłowo-nosowej, wymiotów oraz zatkanego nosa. Poniższe wyniki należy interpretować z ostrożnością z uwagi na różnice w zastosowanych okresach obserwacji oraz populacji.

Szczegółowe dane przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 68. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem)^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A			RYS
	SPRINT [23, 24]			RAINBOWFISH [61]
	DCS: czerwiec 2021 r.			Cut-off: 20.02.2023 r.
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	łącznie [N=29]	≥2 kopie SMN2 [N=26]
Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (100)	15 (100)	29 (100) ^a	24 (92)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu ^b i/lub terapii	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0)
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem	10 (71) ^a	8 (53) ^a	18 (62) ^a	7 (27)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (36)	3 (20)	6 (28) ^a	4 (15)
Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem	0 (0)	0 (0)	0 (0) ^a	0 (0)
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0) ^a	0 (0)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.); ^b Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^c AE zostało uznane za związane z leczeniem (treatment related) w opinii badacza, jeśli zdarzenie zostało sklasyfikowane jako: nieznanie, możliwe, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem.

Tabela 69. Poszczególne zdarzenia niepożądane^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A			RYS
	SPRINT [23, 24]			RAINBOWFISH [61]
	DCS: czerwiec 2021 r.			Cut-off: 20.02.2023 r.
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	łącznie [N=29]	≥2 kopie SMN2 [N=26]
Ząbkowanie	2 (14)	5 (33)	8 (28) ^a	10 (38,5)
Gorączka	7 (50)	11 (73)	18 (62) ^a	7 (26,9)
Zapalenie żołądka i jelit	bd	2 (13)	-	7 (26,9)
Ekczema	2 (14)	bd	-	6 (23,1)
Zaparcia	4 (29)	bd	-	6 (23,1)
Biegunka	3 (21)	4 (27)	7 (24) ^a	6 (23,1)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	2 (14)	3 (20)	5 (17) ^a	5 (19,2)
Wymioty	3 (21)	2 (13)	5 (17) ^a	5 (19,2)
Zatkany nos (nasal congestion)	3 (21)	2 (13)	5 (17) ^a	5 (19,2)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) SPRINT – ukończenie 18. lub 24. miesiący życia odpowiednio dla 2 lub 3 kopii SMN2; (2) RAINBOWFISH: 12 miesięcy (cut-off: 20.02.2023 r.); ^b Obliczone na podstawie dostępnych danych

Zarówno wśród pacjentów leczonych ON-A, jak i u pacjentów leczonych RYS nie odnotowano wystąpienia: (1) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz (3) zgonów.

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami ON-A vs RYS (100% vs 92%). W grupie ON-A u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, z kolei w grupie RYS u 24 pacjentów (92%). Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON-A (53% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z RYS (27%). Podobnie, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ON-A była wyższa (28%) niż w ramieniu RYS (15%). Przy interpretacji powyższych wyników należy mieć na uwadze zidentyfikowaną heterogeniczność wyjściową m.in. krótszy okres obserwacji po stronie komparatora.

Wyniki porównania ON-A vs RYS wskazują, że w grupie ON-A odnotowano niższą niż w grupie RYS częstość wystąpienia:

- Ząbkowania (28% vs 38,5%),
- Zapalenie żołądka i jelit (13% vs 26,9%),
- Egzemy (14% vs 23,1%),
- Zapalenie jamy gardłowo-nosowej (17% vs 19,2%),
- Wymiotów (17% vs 19,2%),
- Zatkanego nosa (17% vs 19,2%),
- Grypy (14% vs 27%),
- Drżenia (21% vs 47%),
- Zaparcia (29% vs 33%).

Jedynie w przypadku częstości występowania gorączki, obserwowany odsetek pacjentów w grupie ON-A był wyższy, niż w grupie RYS (62% vs 26,9%). Natomiast, w obu porównywanych grupach (ON-A vs RYS) ze zbliżoną częstością odnotowano w analizowanych populacjach pacjentów występowania biegunki: 24% vs 23,1%.

Należy podkreślić, iż aktualna prezentacja danych po stronie RYS uniemożliwiła zestawienie danych w zakresie bezpieczeństwa z wyodrębnieniem na analizowane kohorty pacjentów: z 2 lub 3 kopiami genu SMN2.

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W POPULACJI PACJENTÓW Z OBJAWOWYM SMA – ANALIZA GŁÓWNA

8.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano 4 eksperymentalne badania kliniczne bez aktywnych grup kontrolnych:

- Badanie jednoramienne I/II fazy → START (badanie zakończone) oraz przedłużenie do badania START → badanie LT-001;
- Badanie eksperymentalne III fazy, prowadzone bez zaślepienia próby → STRIVE-US (badanie zakończone);
- Badanie eksperymentalne III fazy, prowadzone bez zaślepienia próby → STRIVE-EU (badanie zakończone);
- Badanie eksperymentalne III fazy, prowadzone bez zaślepienia próby → STRIVE-AP (badanie zakończone);

Badanie START oraz faza przedłużona (LT-001)

Wyniki badania START przedstawione zostały w postaci publikacjach pełnotekstowych *Mendell 2017* [75], *Al-Zaidy 2019a* [72], *Al-Zaidy 2019b* [73], *Lowes 2019* [78]), jak również w postaci materiałów konferencyjnych [79, 80, 81], danych z rejestru badań klinicznych [82, 83], raportu EMA 2020 i FDA 1019, ICER 2019 [84, 85, 86], [REDACTED].

[REDACTED]. Powyższe źródła danych zostały wykorzystane podczas opracowania poprzedniej analizy skuteczności klinicznej dla leku Zolgensma® w 2020r.

W ramach aktualizacji wyszukiwania publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych (względem powyższych) danych do badania START. Natomiast w ramach aktualizacji wyników do badania START wykorzystano dodatkowe dane [REDACTED].

[REDACTED] Odnaleziono natomiast publikację pełnotekstową *Mendell 2021* [118], przedstawiająca wyniki fazy przedłużonej do badania START, tj. badanie LT-001, podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku. Dodatkowo wyniki badania LT-001 przedstawione zostały również dla dłuższego, względem danych w publikacji *Mendell 2021*, średniego okresu obserwacji wynoszącego 83,5 miesiąca. Dane dla efektywności klinicznej terapii ON-A podczas najdłuższego zidentyfikowanego obecnie okresu obserwacji (83,5 mies.) zostały przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Mendell 2023* [118] oraz [REDACTED].

Badanie STRIVE-US i STRIVE-EU

W ramach aktualizacji wyszukiwania publikacji zidentyfikowano publikację pełnotekstową zarówno do badania STRIVE-US – *Day 2021* [119], jak również STRIVE-EU – *Mercuri 2021* [120]. [REDACTED]

Poprzednia wersja analizy klinicznej opracowana w 2020 roku bazowała na danych z niższego poziomu wiarygodności czyli posterach/abstraktach konferencyjnych, rejestrach klinicznych, jak również danych przedstawionych w raportach EMA2020/FDA1019 oraz [REDACTED].

[REDACTED] Źródła danych do badania STRIVE-US w ramach poprzedniej wersji analizy (rok 2020) były następujące: poster/abstrakty konferencyjne [97-109], dane z rejestrów [110, 111, 112], raporty EMA 2020/FDA 2019 [85,86] [REDACTED]. Natomiast w poprzedniej wersji AKL odnośnie badania STRIVE-EU referencje stanowiły: poster/abstrakty konferencyjne [103, 104, 113, 105, 109], dane z rejestrów [114, 115, 116], raporty EMA 2020/FDA 2019 [85, 86], [REDACTED].

Dodatkowo, w ramach przeprowadzonej aktualizacji analizy efektywności klinicznej (jeśli uznano za zasadne) korzystano z danych przedstawionych [REDACTED].

Informacje zaczerpnięte z poprzedniej wersji analizy klinicznej (tj. pochodzące z materiałów nieopublikowanych udostępnionych przez Zleceniodawcę, rejestru badań klinicznych czy raportów (EMA/FDA) zostały odpowiednio oznaczone. Nie weryfikowano poprawności danych [REDACTED] na które autorzy poprzedniej analizy się powoływali.

Badanie STRIVE-AP

Zidentyfikowano również zakończone badanie STRIVE-AP (cut-off: 11.06.2022 r.), ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych do badania STRIVE-AP są wyniki zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) [122] oraz [REDACTED]

Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby wynoszącą zaledwie 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie. W związku z czym, jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu. Wnioski z badania STRIVE-AP przedstawiono w załączniku (Rozdział 16.7)

[REDACTED]

Szczegółowe informacje dotyczące źródeł oraz zakresu danych do badań z SMA typu 1 z uwzględnieniem różnych okresów obserwacji (analiz okresowych) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Źródła danych

Badanie	Okres obserwacji	Data odcięcia danych (cut off date)	Liczba pacjentów (N)
Analiza główna			
START	24 miesiące po podaniu ON-A	14 grudzień 2017	12
LT-001	Mediana: 4,8 roku	11 czerwiec 2020	10
	Średnia: 83,5 miesiąca	23 maj 2022	10
STRIVE-US	Do 18 miesiąca życia	31 grudzień 2019	22
STRIVE-EU	Do 18 miesiąca życia	11 wrzesień 2020	33
Analiza dodatkowa przedstawiona w załączniku			
STRIVE-AP	Do 18 miesiąca życia	11 czerwiec 2022	2

8.2. Metodologia badań włączonych do analizy głównej dla ON-A

Charakterystykę poszczególnych prób klinicznych włączonych do przeglądu z uwzględnieniem kluczowych cech dotyczących metodologii badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Metodologiczne charakterystyki badań włączonych do przeglądu dla ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)

Badanie	Typ badania	Status badania (OSQ)	Zakreślenie (Gładziak 2017)	Okres obserwacji	Liczoność populacji	Okres obserwacji + cut-off	Analiza ITT	Ocena w skali NICE
START (NCT02122952)	Dwumianimowe, jednoodcinkowe badanie III fazy, nRCT	Zakończony (Gładziak 2017)	Trójciężko (badanie trwałące)	NIE	N=12 (kohorta 2) ¹⁾	Okres obserwacji: 24 mies. po podaniu ON-A (cut-off: 14 grudnia 2017 r.) – finalna analiza ²⁾	TAR ³⁾	Skala NICE: 6/8 pkt.
LT-001 (NCT03421977)	Jednoodcinkowe, badanie obserwacyjne porównawcze; przedbadanie badania START	Zakończony (Gładziak 2017)	Trójciężko (badanie trwałące)	NIE	N=10	Okres obserwacji: 15 lat od momentu włączenia do badania (w toku): <ul style="list-style-type: none"> • Mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) • Średni okres obserwacji dla kohorty 2: 83,5 miesiąca (cut-off: 23 maj 2022 r.)⁴⁾ 	TAR ⁵⁾	Skala NICE: 6/8 pkt.
STRIVE-US (NCT02386553)	Wieloodcinkowe, jednocarminne badanie III fazy, nRCT	Zakończony (Lubo pod 2019)	Zakończony (Lubo pod 2019)	NIE	N=22	Okres obserwacji: 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – finalna analiza ⁶⁾	TAR ⁷⁾	Skala NICE: 7/8 pkt.
STRIVE-EU (NCT03461289)	Wieloodcinkowe, jednocarminne badanie III fazy, nRCT	Zakończony (Wyniesień 2020)	Zakończony (Wyniesień 2020)	NIE	N=33	Okres obserwacji: 18 mies. życia (cut-off: 11 września 2020 r.) – finalna analiza ⁸⁾	TAR ⁹⁾	Skala NICE: 7/8 pkt.

¹⁾ Najbliższy dostępny cut-off stanowiłby datę zakończenia badania; ²⁾ Mediana czasu trwania badania (ang. median time on study); ³⁾ Badania START sšródzieli się 2 kohort, różniących się do wšq ON-A, jednak tylko dawka wie nie w kohorcie 2 (12 pacjentów) odpowiadało dawce w badaniu z ON-A; ⁴⁾ Zolgensma® zostało uwzględnione w analizie; ⁵⁾ W ocenie skuteczności klinicznej rachowane regułę ITT w przypadku badania START (z wyjątkiem następujących punktów końcowych: zmiana liczby punktów w skali CHOP-INTENDI i ocena rozwoju w skali BS-ID-0); ⁶⁾ Badania LT-001, STRIVE-US (z wyjątkiem zmiany liczby punktów w skali CHOP-INTENDI) oceny rozwoju w skali BS-ID-0); ⁷⁾ Badanie STRIVE-EU (z wyjątkiem punktu przewidywanego odrodzenia, strzymania włosów od narodzenia, utrzymania statusu odżywiania: brak konieczności wspomagania żywieniowego, zdolność do bezproblemowego przełykania płynów) utrzymywane przy widłowej masy ciała).

8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Populację pacjentów w badaniach START, LT-001, STRIVE-US i STRIVE-EU stanowiły dzieci w wieku 56 miesięcy w dniu podania ON-A z rozpoznaniem SMA 1 zdefiniowanego jako bialleliczna mutacja genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 2 kopiami genu SMN2. Głównym kryterium wyłączenia dzieci z prób klinicznych była konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tracheotomia z dodatnim ciśnieniem) lub saturacja <95-96%¹;

Charakterystykę pacjentów w badaniach START, LT-001, STRIVE-US i STRIVE-EU dla kluczowych cech demograficznych i klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach START, LT-001, STRIVE-US i STRIVE-EU

Parametr	ON-A				
	START-kohorta 2 ^a	LT-001 ^a	STRIVE-US	STRIVE-EU	
Liczba pacjentów, N	12	10	22	33	
Okres obserwacji – najdłuższy dostępny cut-off (finałne analizy; jeśli dostępne)	24 mies. od podania ON-A	6,2 roku po podaniu ON-A ^b	18 mies. życia	18 mies. życia	
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w miesiącach	3,4 (0,9; 7,9) ¹	bd	3,73 (SD=1,6) ² 3,3 (2,7–3,3) ²	4,1 (SD=1,3) ¹ 4,1 (3,0–3,2) ²	
Wiek w momencie wystąpienia objawów w miesiącach	1,4 (0; 3,0) ¹	bd	1,9 (SD=1,2) ² 1,8 (1,0–3,0) ²	1,6 (SD=0,9) ¹ 1,5 (1,0–2,0) ²	
Wiek w momencie diagnozy genetycznej w dniach	60 (0;136) ^{AA1}	bd	56,1 (SD=88,6) ² 67,0 (36,0–126,0) ²	81,3 (SD=36,4) ² 76,0 (39,0–103,0) ²	
Masa ciała w kilogramach: średnia (zakres)	3,7 (3,6;3,4)	bd	3,8 (3,9–7,5) ¹	3,8 (SD=1,0) ¹	
Płeć męska, %	42%	██████	45%	42%	
Rasa biała, %	92%	██████	50%	bd	
Wynik CHOP-INTEND w pkt.	28 (12; 30) ¹	bd	32 (SD=9,7) ¹ 33,3 (24–38) ²	27,9 (SD=8,3) ¹ 28,0 (22,0–32,0) ²	
Pacjenci wymagający wsparcia, %	żywnościowego	42%	bd	0%	27%
	oddechowego	17%	bd	0%	27%
Rzeczywista liczba kopii SMN2 (populacja ITT)	2	2	2	2	

¹ Średnia (zakres lub SD); ² Mediana (zakres); ^a Dawka leku stanowiąca przedmiot analizy, tzn. dawka terapeutyczna zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego dla leku Zolgensma®; ^b Przedłużenie badania START, uwzględniono tylko dane z kohorty 2; dawkiowanie stosowane w kohorcie 2, jest dawkowaniem zgodnym z CHPL Zolgensma®; ^{AA} U 1 pacjenta diagnoza została potwierdzona w okresie prenatalnym, w związku z czym wiek wynosi 0; ██████; ^c do zestawienia danych ON-A vs RYS uwzględniono najbardziej zbliżone okresy obserwacji tj. dla badania LT-001: 4,8 roku (mediana) po podaniu leku (cut-off: 31 czerwiec 2020 r.)

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów ze wszystkich włączonych badań zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Badanie START charakteryzuje się niższą względem badań STRIVE-US i STRIVE-EU liczebnością próby (12 pacjentów vs 22 osoby w badaniu STRIVE-US i 33 pacjentów w badaniu STRIVE-EU).

Najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu START wynosi 24 miesiące od podania leku. Dodatkowo dostępne są również wyniki fazy przedłużonej do badania START dla mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku oraz 83,5 miesiąca (średnia).

Ocenę efektywności klinicznej ON-A w badaniach STRIVE-US i STRIVE-EU przeprowadzono podczas końcowej wizyty kontrolnej w 18 miesiącu życia dzieci.

Wśród pacjentów w badaniu START średnia wieku w momencie zastosowania leczenia wynosiła 3,4 roku, natomiast w badaniach STRIVE-US i STRIVE-EU był on nieznacznie wyższy i wynosił 3,73 roku i 4,1 roku. Średni wiek pacjentów w momencie wystąpienia objawów choroby we wszystkich analizowanych próbach klinicznych był zbliżony i wynosił 1,4–1,9 roku.

Średnia masa ciała pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych była zbliżona i wynosiła od 5,7 do 5,8 kg.

Około połowę pacjentów w ocenianych badaniach stanowili chłopcy. Średnia wyjściowa liczba punktów w skali CHOP-INTEND była zbliżona i wynosiła od 27,9 do 32 punktów.

42% pacjentów w badaniu START wymagała wyjściowo wspomaganie żywieniowego, natomiast 12% pacjentów wspomaganie oddechowego. U 27% pacjentów w badaniu STRIVE-EU, konieczne było stosowanie wsparcia żywieniowego i oddechowego, natomiast żaden z pacjentów w badaniu STRIVE-US nie wymagał wspomaganie żywieniowego i oddechowego.

8.4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W badaniu stosowano jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 11×10^{14} vg/kg mc. Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego dla terapii genowej Zolgensma® [12].

8.5. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od zdarzenia;
- Przeżycie całkowite (brak zgonu);
- Kamienie milowe rozwoju motorycznego w definicji BSID-III (Bayley'a) i WHO-MGRS;
- Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND;
- Ocena rozwojowa w skali BSID-III (Bayley'a);
- Utrzymanie zdolności do rozwoju;
- Status oddechowy;
- Status odżywiania.

W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej dla terapii ON-A uwzględniono dane pochodzące z 3 badań eksperymentalnych START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU, jak również dane z przedłużonej fazy do badania START czyli badania LT-001.

W ramach aktualizacji analizy efektywności klinicznej ON-A zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszej analizie danych dla najdłuższych, zidentyfikowanych w poszczególnych próbach klinicznych okresach obserwacji mając na uwadze następujące daty odcięcia danych (ang. data cut-off, DCO):

- ❖ Badanie START: 24 miesiące od zastosowania ON-A (data odcięcia: 14 grudzień 2017 roku);
- ❖ Badanie LT-001: przedłużenie do badania START dla dwóch okresów obserwacji:

- Mediana obserwacji wynosząca 4,8 roku (data odcięcia: 11 czerwiec 2020 roku);
- Średni okres obserwacji 83,5 mies. (data odcięcia: 23 maja 2022 roku);
- ❖ Badanie STRIVE-US: analiza dla wieku dzieci wynoszącego 18 miesięcy (data odcięcia: 31 grudnia 2019 roku);
- ❖ Badanie STRIVE-EU: analiza dla wieku dzieci wynoszącego 18 miesięcy (data odcięcia: 11 września 2020 roku).

Analizując dane dla powyższych badań klinicznych, w pierwszej kolejności korzystano z danych dostępnych w postaci publikacji pełnotekstowych [badanie START (Al-Zaidy 2019a [76], Al-Zaidy 2019b [77], Lowes 2019 [78]), LT-001 [117], STRIVE-US [119], STRIVE-EU [120]]. Następnie, niniejsze dane zostały uzupełnione o informacje przedstawione w dodatkowych materiałach konferencyjnych zidentyfikowanych w ramach aktualizacji wyszukiwania Mandell 2023 (badanie LT-001 [118])

Dodatkowo, w ramach przeprowadzonej aktualizacji analizy efektywności klinicznej korzystano z danych przedstawionych w poprzedniej wersji analizy klinicznej opracowanej [redacted]. Dane zaczerpnięte z poprzedniej wersji analizy klinicznej (tj. pochodzące z materiałów nieopublikowanych udostępnionych przez Zleceniodawcę, rejestru badań klinicznych czy raportów EMA/FDA) zostały odpowiednio oznaczone. Nie weryfikowano poprawności danych uwzględnionych [redacted], na które autorzy poprzedniej analizy się powoływali.

W badaniach włączonych do przeglądu analizowano następujące punkty końcowe:

- ❖ **Przeżycie wolne od zdarzenia**

We wszystkich badaniach włączonych do analizy (START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) przeżycie wolne od zdarzenia zdefiniowano jako brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji pacjentów.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu START oraz fazie przedłużonej do niniejszego badania (LT-001), STRIVE-US i STRIVE-EU stałą wentylację zdefiniowano jako wentylację mechaniczną (w tym BiPAP) przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego [121].

- ❖ **Przeżycie całkowite (brak zgonu)**

Autorzy wszystkich prób klinicznych oceniali przeżycie całkowite, zdefiniowane jako częstość wystąpienia zgonu podczas ocenianego okresu w poszczególnych badaniach klinicznych.

- ❖ **Kamienie milowe rozwoju motorycznego**

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do analizy oceniano liczby oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli kamienie milowe rozwoju motorycznego wg definicji BSID-III i/lub wg definicji WHO- MGRS takie jak:

- Samodzielny siad (≥ 30 , ≥ 10 i ≥ 5 sekund);
- Siad z podparciem;
- Kontrola głowy ≥ 3 sekund;
- Obracanie z tyłu na boki;
- Ręczkowanie;
- Stanie z podparciem;
- Samodzielne stanie;
- Podciąganie do stania;
- Chód z podparciem,
- Samodzielny chód.

Dodatkowo wśród dzieci w badaniu LT-001, stanowiącym przedłużenie badania START analizowano odsetki pacjentów, którzy utrzymali osiągnięte w ramach pierwszego etapu badania (tj. badanie START) kamienie

miłowe, jak również częstość osiągnięcia „nowych” kamieni miłowych podczas fazy przedłużonej, względem pierwotnego okresu badania START.

Dodatkowo w badaniach START oraz STRIVE-US analizowano średnią lub medianę wieku pacjentów, u których osiągnięto następujące kamienie miłowe: samodzielny siad ≥ 30 sekund (START oraz STRIVE-US), kontrola głowy, obracanie z tyłu na boki i samodzielny chód (STRIVE-US).

❖ Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND

Skala CHOP INTEND obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn w skali od 0 do 4 punktów oddzielnie dla strony lewej i prawej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w niniejszej skali to 64 punkty. Im wyższy wynik w skali tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa.

W 3 badaniach pierwotnych START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU rejestrowano liczby oraz odsetki pacjentów którzy podczas okresu obserwacji uzyskali kolejno ≥ 40 punktów, ≥ 50 punktów (START, STRIVE-US, STRIVE-EU), ≥ 58 punktów (STRIVE-EU) oraz ≥ 60 punktów w skali CHOP-INTEND (START, STRIVE-US).

Dodatkowo w badaniach START, STRIVE-US analizowano medianę lub średnią zmianę w liczbie punktów w skali CHOP-INTEND po zakończeniu badań, względem wartości wyjściowej. W badaniach START, STRIVE-US i STRIVE-EU oceniano również zmianę w liczbie punktów w niniejszej skali w kilku punktach czasowych (po 1, 3, 6 miesiącach).

❖ Ocena rozwojowa w skali BSID-III

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu START oceniano średnią końcową wartość w skali BSID-III w zakresie motoryki małej i dużej, w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Natomiast w próbie klinicznej STRIVE-US oceniano średnią zmianę w zakresie BSID-III względem wartości wyjściowej, zarówno w zakresie motoryki dużej i małej.

❖ Zdolność do rozwoju

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU analizowano zdolność pacjentów do rozwoju zdefiniowaną jako bezpieczne połknięcie rzadkich płynów, brak wspomaganie żywieniowego, jak również utrzymanie masy ciała prawidłowej dla wieku pacjentów.

❖ Status oddechowy

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu START brak konieczności wspomaganie wentylacji zdefiniowano jako brak konieczności codziennego wspomaganie oddechowego/używania respiratora w 3 punktach czasowych analizy skuteczności. Podczas fazy przedłużonej do niniejszego badania, tj. LT-001 analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, którzy nie wymagali regularnego wsparcia wentylacji podczas badania.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu STRIVE-US wspomaganie wentylacji zdefiniowano poprzez brak konieczności codziennego wsparcia oddechowego przy braku ostrej, odwarcalnej choroby z wyłączeniem wentylacji okołoooperacyjnej. Natomiast wśród pacjentów w badaniu STRIVE-US brak konieczności wspomaganie wentylacji zdefiniowano jako brak konieczności stosowania codziennie wspomaganie oddechowego (inwazyjnego lub nieinwazyjnego).

❖ Status odżywiania

W badaniach włączonych do przeglądu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, którzy nie wymagali wsparcia żywieniowego, posiadali zdolność do bezpiecznego przełykania płynów, umożliwiającą karmienie doustne lub wyłącznie karmienie doustne. Przedmiotem analizy była również analiza częstości wspomaganie odżywiania innego niż doustne, zdolność do utrzymania prawidłowej masy ciała, stosownie do wieku, jak również zdolność mówienia. W badaniach oceniano również częstość stosowania poszczególnych metod wspomaganie odżywiania.

W ocenie skuteczności klinicznej zachowane regułę ITT w przypadku badania START (z wyjątkiem następujących punktów końcowych: zmiana liczby punktów w skali CHOP-INTEND i ocena rozwojowa w skali BSID-III), LT-001,

STRIVE-US (z wyjątkiem zmiany liczby punktów w skali CHOP-INTEND i oceny rozwojowej w skali BSID-III) oraz badania STRIVE-EU (z wyjątkiem punktu przeżycie wolne od zdarzenia, utrzymanie zdolności do rozwoju i status odżywiania: brak konieczności wspomagania żywieniowego, zdolność do bezpiecznego przełykania płynów i utrzymanie prawidłowej masy ciała).

Tabela 73. Skuteczność terapii ON-A w populacji z SMA typu 1 (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) – dane dychotomiczne

	START		LT-001 Pass przedłożona do badania START		STRIVE-US	STRIVE-EU
	Analiza końcowa: → 24 mies. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 53,5 mies. po podaniu leku	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Analiza końcowa → do 18 mies. → do 18 mies.
Punkty końcowe	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 10/10 (100)	Cut-off: 0/10 (0)	Cut-off: 0/10 (0)	Cut-off: 31 grudnia 2019 ^a	Cut-off: 11 września 2020
PRZEJŚCIE WOLNE OD ZDARZENIA ORAZ PRZEJŚCIE CALKOWITE						
Przebyte wolne od zdarzeń, n/N (%)	12/12 (100)	10/10 (100)	0/10 (0)	0/10 (0)	20/22 (91%)	31/32 (97)†
<ul style="list-style-type: none"> Zgnięcie końcówki szkielet wentylacji mechanicznej Zgnęcie Konieczność szkielet wentylacji mechanicznej 					2/22 (9%)	1/32 (3)†
Przebyte całkowite (brak zgrom), n/N (%)	12/12 (100)	10/10 (100)	0/10 (0)	0/10 (0)	1/22 (5)	1/33 (3)
					1/22 (5)†	█
					█	32/33 (97)
KAMERNE MILOWE ROZWOJU MOTORICZNEGO wg definicji BSID-III (WHO-MGRS)						
Samodzielny ślad, n/N (%)	9/12 (75)				14/22 (64)	36/33 (48)
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 sekund (wg BSID-III) ≥ 10 sekund (wg WHO-MGRS) ≥ 5 sekund (BSID-III) 	10/12 (83)				13/22 (60)*	35/33 (46)
Ślad spopadaniem, N/n (%)	11/12 (92)†				bd	bd
Kontrola głowy ≥ 3 sekund (wg BSID-III), n/N (%)	11/12 (92)†				bd	bd
Obrotanie z tyłu na boki (wg BSID-III), n/N (%)	9/12 (75)*			bc	17/20 (85)	29/33 (78)
Raczkowanie (wg BSID-III), n/N (%)	█				13/22 (59)	39/33 (58)
Stanie z podparciem (wg BSID-III), n/N (%)	2/12 (17)†				1/22 (5)	1/33 (3)
Stanie z podparciem (wg WHO-MGRS), n/N (%)	bd				1/22 (5)	2/33 (6)
Samodzielne stanie (wg BSID-III), n/N (%)	2/12 (17)†				bd	2/33 (6)
					1/22 (5)	1/33 (3)

	START	17-001 Focus przedłużenia do badania START	STRIVE-US	STRIVE-EU
Punkty końcowe	Ausilia końcowa: → 24 mies. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 83,5 mies. po podaniu leku	Ausilia końcowa → do 18 mies. → do 18 mies.
	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwca 2020	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 września 2020
Samodzielne stanie (wg WHO-MGAS), n/N (%)	bd		bd	1/33 (3)
Podjęcie do stania (wg BSID-II), n/N (%)	█		1/22 (5)	1/33 (3)
Chód z podparciem (wg BSID-II), n/N (%)	█		1/22 (5)	1/33 (3)
Chód z podparciem (wg WHO- MGAS), n/N (%)	bd		bd	1/33 (3)
Samodzielny chód ≥ 5 kroków (wg BSID-II), n/N (%)	2/12 (17)█		1/22 (5)	1/33 (3)
Samodzielny chód ≥ 5 kroków (wg WHO-MGAS), n/N (%)	bd		bd	1/33 (3)
Osiągnięcie „nowego” kamienia milowego w zakresie przedłużenia danych użytych w badaniu pierwotnym (START) → stanie z podparciem, n/N (%)	bd	2/10 (20)*	bd	bd
Podtrzymanie kamieni milowych osiągniętych w badaniu pierwotnym START, względem fazy przedłużonej do badania n/N (%)	bd	10/10 (100)	10/10 (100)	bd
OCENA ZABURZEŃ NERWOWO-MIĘŚNIOWYCH WG SKALI CHOP-INTEND				
Ocena postępu choroby wg CHOP-INTEND, n/N (%)	11/12 (92)	bd	21/22 (95)	26/33 (73)
≥ 40 punktów				
≥ 50 punktów	10/11 (91)****	bd	14/22 (64)	14/33 (42)
≥ 60 punktów	3/11 (27,3)****	bd	5/22 (23)	3/33 (9)
UTRZYMANIE ZDOLNOŚĆ DO RUCHU (bez lewno wspomaganie żywienia) + utrzymania masy ciała przewidzianej dla wieku				
Utrzymanie zdolności do przewidzianej masy ciała (ang. maintained the ability to thrive), n/N (%)	5/7 (71)*	bd	9/24 (41)	7/23 (30)
Zdolność do przewidzianej masy ciała po zakończeniu badania (ang. maintained the ability to thrive), n/N (%)	bd	bd	bd	8/23 (35)

	START	17-001 Focus przedłużona do badania START	STRIVE-US	STRIVE-EU	
Punkty końcowe	Audycja słuchowa: → 24 mies. po podaniu leku Cut-off: 14 grudnia 2017	Kochania 2 → 4,8 roku po podaniu leku Cut-off: 11 czerwca 2020	Analiza końcowa → do 18 mies. Cut-off: 31 grudnia 2019*	Audycja końcowa → do 18 mies. Cut-off: 11 września 2020	
STATUS ODDYCHOWY I ODŻYWIENIA					
Status oddychowy, n/N (%)			18/22 (82)	24/33 (73)*	
	Brak konieczności wsparcia oddychowego				
	5/12 (42)***	4/10 (40)*	7/22 (32)*	7/33 (21)*	
Status odżywiania, n/N (%)	Wymagane nielaminarne wspomaganie o oddechowe				
	Brak konieczności wspomagania żywieniowego	bd	bd	bd	
	Zdolność do bezpiecznego przełykania rzadkich płynów	10/12 (83)	bd	15/22 (68)	20/23 (87)
	Zdolność do bezpiecznego przełykania i mobilizujące karmienie doustne	11/12 (92)	bd	bd	bd
	Karmienie doustne	bd	bd	bd	bd
	Wyłączenie karmienia doustnego	6/12 (50)	bd	19 (86)	bd
SPOSÓB ODŻYWIENIA INWAZYJNY DO USTNE	Konieczność wspomagania odżywiania innego niż doustne	bd	bd	3/22 (14)	
	Zdolność do mówienia	11/12 (92)	bd	bd	
	Utrzymanie wagi ciała przewidzianej do wieku (±3 procenty wg WHO)	bd	bd	14 (64)	35/23 (65)
SPOSÓB ODŻYWIENIA INWAZYJNY DO USTNE	Wspomaganie oddychania i odżywiania	bd	bd	bd	
	Gas trostomia z fundoplicacją Nissena		bd		

	START	1T-001 focus przedłużenia do badania START	STRIVE-US	STRIVE-EU
Punkty końcowe	<p>Ausilia końcowa: → 24 mies. po podaniu leku</p> <p>Cut-off: 14 grudnia 2017</p>	<p>Kohorta 2 → 4,9 roku po podaniu leku</p> <p>Cut-off: 11 czerwca 2020</p>	<p>Analis końcowa → do 18 mies.</p> <p>Cut-off: 31 grudnia 2019*</p>	<p>Ausilia końcowa → do 18 mies.</p> <p>Cut-off: 11 września 2020</p>
Gas trostomia bez fundoplikacji Nissen'a	bd	bd	bd	bd
Kamienie przeszkadzające w oddychaniu (ang. obstructive)	bd	bd	bd	bd
Kończymyć w pomaganiu oddychania (innego niż do ustna), n/N (%)	bd	bd	bd	bd
Gas trostomia z rurką nosowo-przełykową dostosowaną do podawania pokarmu PEG	bd	bd	bd	bd

bd – brak danych; bi – brak zmian w fazie przedłużonej badania (1T-002), wględem danych uzyskanych w ramach badania pierwotnego START; a dla wieku 14 lat: brak informacji odnośnie definicji wg której raportowane oryginalnie kamienie młowe (SSD-II /WHO); *E wględem na sytuację związaną z pandemią Covid-19 uwzględniono kamienie młowe osiągnięte po Dniu 370. * Kamień młowy osiągnięty dodatkowo u 1 pacjenta w porównaniu ze stanem w momencie zakończenia badania START (zgodnie z zasadami badania), jednak wynik ten nie został jeszcze potwierdzony przez centralną komisję. * Bezpieczeństwo polityki medycznej, niewymagające wspomaganie żywieniowe oraz użycie innych urządzeń i wleżeń. W momencie włączenia do badania. * Obliczono na podstawie dostępnych danych. * W trybie kamienie młowe osiągnięte podczas pierwotnej fazy badania START zostały potwierdzone (ang. no registration or loss of function); * 3 pacjentów otrzymało do 75-100% abapawerowek (ang. gas trostomia table); * Jedną dodatkową pacjentkę osiągnęła kamień młowy polegający na nie możliwości umieszczenia rurki w wieku 16 miesięcy, ale ten kamień młowy nie został potwierdzony podczas wizyty w 18 miesięcy.

Tabela 74.5: skuteczność kliniczna terapii ONA w populacji z SMA typu 1 (START, LT-001, STRIVE-U.S, STRIVE-EU) – dane ciągłe

Punkty końcowe	START		START		STRIVE-US	STRIVE-EU
	Analiza końcowa: → 24 mies. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 53,5 mies. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 18 mies.	Analiza końcowa → do 18 mies.	Analiza końcowa → do 18 mies.
	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwca 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019 ^a	Cut-off: 11 września 2020	
Ocena pogoty choroby wg CHOP-INTEND						
Zmiana liczby punktów wg CHOP-INTEND względem wartości wyjściowej	n	bd	bd	16	bd	bd
	Średnia			19,3 (9,13)***		
	n	bd	bd	bd	bd	bd
	Mediana					
Średnia końcowa liczba pkt. w skali CHOP-INTEND podczas ostatniej wizyty (SD)						
Średnia wartość w liczbie punktów CHOP-INTEND względem wartości wyjściowej (SD)	n	bd	bd	16	bd	bd
	1 mies. lec.	12 9,8 (bd) ^b	bd	51,2 (5,67)***	33 6,0 (5,4)	33 6,0 (5,4)
Średnia wartość w liczbie punktów CHOP-INTEND względem wartości wyjściowej (SD)	n	12	bd	bd	bd	33
	3 mies. lec.	15,4 (bd) ^b		11,7 (5,04)	10,3 (5,3)	
	n	bd	bd	bd	bd	33
	6 mies. lec.			14,6 (7,04)	13,6 (6,6)	
Ocena rozwoju w skali B-SD-III (Bayley'a) → motoryka mała						
Wartość końcowa, średnia (SD)	n	bd	bd	bd	bd	bd
	Wartość końcowa, mediana (min; max)					
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)						
Wartość końcowa, średnia (SD)	n	bd	bd	bd	bd	bd
	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)					
Ocena rozwoju w skali B-SD-III (Bayley'a) → motoryka duża						
Wartość końcowa, średnia (SD)	n	bd	bd	bd	bd	bd
	Wartość końcowa, mediana (min; max)					
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)						
Wartość końcowa, średnia (SD)	n	bd	bd	bd	bd	bd
	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)					

	START	17-001 Faza przedkliniczna do badania START	STRIVE-US	STRIVE-EU
Punkty końcowe	<p>Ausilia końcówka: → 24 mies. po podaniu leku</p> <p>Cut-off: 14 grudnia 2017</p>	<p>Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku</p> <p>Cut-off: 11 czerwca 2020</p>	<p>Kohorta 2 → 83,5 mies. po podaniu leku</p> <p>Cut-off: 23 maj 2022</p>	<p>Ausilia końcówka → do 18 mies.</p> <p>Cut-off: 31 grudnia 2019^a</p>
Wartość końcówki, mediana (min; max)				
Zmiana względem wartości wyjściowej średnia (SD)	bd	bd	bd	bd
KAMENNE MIŁOWE ROZWOJU MO RDZENIEGO wg definicji ISG-III IWHO-MGRS				
Samodzielny chód: 30 sekund	bd 16,6 (8,2; 23,6) ^{***}		bd	bd
Kontrola głowy, n mediana w mies. (zakres)	bd		bd	bd
Obserwacja tyłu na boku, n mediana w mies. (zakres)	bd	bd	bd	bd
Samodzielny chód, n mediana w mies. (zakres)	bd	bd	bd	bd

bd – brak danych; ^aZgodnie z protokołem badania START ocenę w skali Bayley stosowano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli wiek w skali CHOP-INTEND ≥ 60 pkt.; ^bW raporcie EMA, 2020 podano wartość: 12,5 mies. (bd); po 12 miesiącach względem wartości wyjściowej była wartość 18 miesięcy; ^cp < 0,001; ^dpatrz 2a wglądu na sytuację związaną z pandemią Covid-19 uwzględniono barwienie młłows osiągnięte po dniu 570

^{***} dane z raportu EMA, 2020/PAZ/02019 oraz uwzględniona w analizie skuteczności klinicznej dla roku Zoligenam®

8.5.1. Przeżycie wolne od zdarzenia

We wszystkich badaniach włączonych do analizy (START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) oceniano przeżycie wolne od zdarzenia zdefiniowano jako brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej pacjentów.

Zastosowanie terapii genowej ON-A wśród pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 1 pozwala na uniknięcie zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej u wszystkich analizowanych pacjentów (100%) po 24 miesiącach od podania leku (START) oraz podczas przedłużonego okresu obserwacji w badaniu START, którego wyniki zaprezentowano w badaniu LT-001, czyli podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku oraz podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 83,5 miesiąca. U żadnego z pacjentów w badaniu START oraz LT-001, uwzględniającego wyniki fazy przedłużonej do badania START nie obserwowano przypadków zgonów oraz konieczności stałej wentylacji mechanicznej.

Przeżycie wolne od zdarzenia w badaniach STRIVE-US oraz STRIVE-EU dla wieku dzieci wynoszącego 18 miesięcy wynosi kolejno 91% i 97%. Zgon lub konieczność stałej wentylacji odnotowano u odpowiednio 9% w badaniu STRIVE-US (2/22 pacjentów) i 3 % pacjentów w badaniu STRIVE-EU (1/32).

8.5.2. Przeżycie całkowite (brak zgonu)

U żadnego pacjenta w badaniu START, LT-001 nie odnotowano przypadków zgonu po 24 mies. od zastosowania ON-A, jak również podczas przedłużonego okresu obserwacji w badaniu LT-001 (mediana 4,8 roku i średnia 83,5 mies.). U jednego pacjenta w badaniu STRIVE-US (5%) oraz STRIVE-EU odnotowano przypadek zgonu (3%) do 18 miesiąca życia pacjentów. Przyczyną obu zgonów była niewydolność oddechowa, uznana za niezwiązaną z leczeniem ON-A.

8.5.3. Kamienie milowe rozwoju motorycznego wg definicji BSID-III i WHO-MGR5

Po 24 miesiącach od zastosowania terapii ON-A (badanie START) aż 75% dzieci było w stanie siedzieć samodzielnie przez ≥ 30 sekund. 83% pacjentów osiągnęło zdolność do samodzielnego siedzenia przez ≥ 10 sekund, natomiast niemal wszyscy tj. 11/12 dzieci (92%) było w stanie siedzieć samodzielnie przez ≥ 5 sekund. Siad z podparciem oraz kontrolę głowy ≥ 3 sekundy osiągnęło 92% pacjentów, natomiast 17% dzieci było w stanie chodzić samodzielnie.

Średni wiek pacjenta w momencie osiągnięcia zdolności do samodzielnego siadu ≥ 30 s. w badaniu START wyniósł 16,6 mies. Z kolei w badaniu STRIVE-US mediana wieku pacjenta w momencie osiągnięcia zdolności do samodzielnego siadu ≥ 30 s. oraz samodzielnego chodu wyniosła 12,6 mies. oraz 15,3 mies. Należy pamiętać, że badanie START zostało zakończone 24 mies. po podaniu ON-A, a badanie STRIVE-US w momencie ukończenia przez pacjenta 18 mies. życia, w związku z czym okres obserwacji w badaniu STRIVE US był krótszy niż w badaniu START.

Osiągnięte po 24 miesiącach leczenia kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane podczas przedłużonego okresu badania START u wszystkich pacjentów (100%), czyli podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku, jak również podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 83,5 miesiący (badanie LT-001). Ponadto, odnotowano dodatkowo osiągnięcie „nowego” kamienia milowego w postaci stania z podparciem, u odpowiednio 20% pacjentów (2/10 osób) w badaniu STRIVE-US i 30% pacjentów (3/10 osób) w próbie klinicznej STRIVE-EU.

Podczas wizyty kontrolnej w 18 miesiącu życia pacjentów, umiejętność samodzielnego siedzenia ≥ 30 sekund osiągnęło 13/22 osób uczestniczących w badaniu STRIVE-US, co stanowi 60% wszystkich pacjentów w badaniu oraz 49% dzieci w badaniu STRIVE-EU.

Kontrolę głowy ≥ 3 sekund obserwowano u 85% pacjentów w badaniu STRIVE-US oraz 78% osób w badaniu STRIVE-EU. Umiejętność samodzielnego chodu obserwowano u 5% i 3% osób w badaniach STRIVE-US i STRIVE-EU.

8.5.4. Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND

W badaniach START oraz STRIVE-US oraz STRIVE-EU obserwowano stopniową poprawę wyniku w czasie w skali CHOP INTEND. Poprawa funkcji motorycznych pojawiała się stosunkowo szybko od rozpoczęcia terapii, już w pierwszych miesiącach po podaniu ON-A.

Wśród pacjentów w badaniu START zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND po 1 oraz 3 mies. od podania ON-A względem wartości początkowej była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Po 24 mies. od podania ON-A zmiana średniej wartości CHOP-INTEND względem wartości początkowej wynosiła 30,7 punkta. U wszystkich pacjentów w badaniu START wynik w skali CHOP-INTEND wzrósł o ≥ 4 pkt., co uznawane jest za istotną klinicznie odpowiedź na leczenie.

W badaniu STRIVE-US wzrost średniej wartości w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowej obserwowany był stale w kolejnych miesiącach, a w momencie ostatniej wizyty (po ukończeniu 18 mies. życia) średni wynik wynosił 51,2 pkt. Podobnie jak w badaniu START, również w badaniu STRIVE-US wynik w skali CHOP-INTEND był istotny klinicznie i wzrósł o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowej u wszystkich pacjentów.

Autorzy badania STRIVE-EU oraz LT-001 nie analizowali różnicy średnich zmian w liczbie punktów w skali CHOP-INTEND, po zakończeniu badania względem wartości wyjściowej.

Niemal wszystkich pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 1, tj., u 11/12 osób (92%) w badaniu START oraz 21/22 pacjentów (95%) w badaniu STRIVE-US uzyskało ≥ 40 punktów w skali CHOP-INTEND oraz u 73% pacjentów w badaniu STRIVE-EU. Co najmniej 50 punktów w skali CHOP-INTEND uzyskało 91% pacjentów w ciągu 24 miesięcy po podaniu ON-A. Co najmniej 50 pkt. w niniejszej skali obserwowano u odpowiednio 64% pacjentów w badaniu STRIVE US i 42% osób w badaniu STRIVE EU.

8.5.5. Ocena rozwojowa w skali BSID-III (Bayley'a)

Terapia ON-A przyczyniła się do poprawy wyniku w skali Bayley, zarówno w odniesieniu do oceny motoryki małej jak i dużej, a zmiana ta obserwowana była już w pierwszych miesiącach po podaniu ON-A.

W badaniu START wartość wyniku w skali Bayley w momencie ostatniej wizyty wzrosła z 18,8 pkt. do 40,3 pkt w ocenie motoryki małej oraz z 13,0 pkt. do 36,3 pkt w ocenie motoryki dużej. Z kolei w badaniu STRIVE-US średnia zmiana wyniku w momencie osiągnięcia 18 mies. życia względem wartości początkowej wynosiła 24,9 pkt i 17,2 pkt odpowiednio dla motoryki małej i dużej. Obserwowany w badaniach dla ON-A wzrost wyniku w skali Bayley odzwierciedla rozwój motoryczny, który nie jest obserwowany u dzieci z nieleczonym SMA1.

8.5.6. Utrzymanie zdolności do rozwoju

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU analizowano zdolność pacjentów do utrzymania prawidłowego rozwoju zdefiniowaną jako bezpieczne polykanie rzadkich płynów potwierdzone w testie przetykania, brak mechanicznego wspomagania żywieniowego, jak również utrzymanie masy ciała prawidłowej dla wieku pacjentów.

Po 24 miesiącach od zastosowania terapii genowej zdolność do prawidłowego rozwoju została podtrzymana u 71% pacjentów uczestniczących w badaniu START. Niniejszego punktu końcowego nie analizowano podczas fazy przedłużonej, czyli w badaniu LT-001.

Utrzymanie zdolności dzieci do prawidłowego rozwoju w wieku 18 miesięcy obserwowano u 41% pacjentów w badaniu STRIVE-US oraz 30% dzieci w badaniu STRIVE-EU.

8.5.7. Status oddechowy

Wśród pacjentów poddanych terapii ON-A, chorych niezależnych od wsparcia oddechowego było odpowiednio:

- ❖ Badanie START: 50% chorych (6/12 pacjentów);
- ❖ Badanie LT-001 (faza przedłużona badania START):
 - Mediana obserwacji 4,8 roku: 60% chorych (6/10);
 - Średni okres obserwacji 83,5 mies.: 70% chorych (7/10 pacjentów);
- ❖ Badanie STRIVE-US: 82% chorych (18/22 pacjentów);
- ❖ Badanie STRIVE-EU: 73% chorych (24/33 pacjentów);

Nieinwazyjnego wspomaganie oddechowego wymagało 42% pacjentów w badaniu START oraz odpowiednio 40% i 30% dzieci podczas dłuższego okresu obserwacji wynoszącej kolejno 4,8 roku (mediana) i 83,5 mies. (średnia) [badanie LT-001].

W 18 miesiącu życia dzieci nieinwazyjne wspomaganie oddechowe wymagane było u 32% pacjentów w badaniu STRIVE-US i 21% w badaniu STRIVE-EU.

8.5.8. Status odżywiania

Po 24 miesiącach od zastosowania terapii ON-A zdolność do bezpiecznego przełykania płynów odnotowano u 83% pacjentów w badaniu START. Ponadto u 92% pacjentów osiągnęło zdolność do bezpiecznego przełykania umożliwiającego karmienie doustne, a także zdolność do mówienia.

Zdolność do bezpiecznego przełykania płynów w 18 miesiącu życia dzieci obserwowano u 55% pacjentów w badaniu STRIVE-US i 39% pacjentów w badaniu STRIVE-EU.

Należy podkreślić, iż wyłączenie karmienia doustne było możliwe u 50% dzieci w badaniu START oraz 86% dzieci w badaniu STRIVE-US.

W wieku 18 miesięcy 68% dzieci w badaniu STRIVE-US i 87% dzieci w badaniu nie wymagało wsparcia żywieniowego.

8.6. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa ON-A w oparciu o wyniki badań START, LT-001 (będącym przedłużeniem badania START), STRIVE-US oraz STRIVE-EU przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgon;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (TEAEs; *treatment emergent adverse events*);
- Przerwanie badania ogółem;
- Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. TEAEs) w 1, 2, 3, ≥3, 4 i 5 stopniu zaawansowania;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. TRAE; *treatment related adverse events*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (sTEAEs; *serious treatment emergent adverse events*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAEs; *serious treatment related adverse events*);
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI; *adverse event of special interest*) pogrupowane w ramach kategorii (hepatotoksyczność, mikroangiopatia zakrzepowa, hematologiczne,

sercowo-naczyniowe i neurologiczne zdarzenia niepożądane), jak również poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;

- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs);
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAEs);
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii w poszczególnych badaniach klinicznych START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU przeprowadzono z zachowaniem reguły ITT, tj. u wszystkich pacjentów którzy otrzymali leczenie.

Tabela 75. Bezpieczeństwo terapii ON-A w populacji z SMA typu 1 (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)

	START			LT-001 faza IIIa przedłużona do badania START		STRIVE-US	STRIVE-EU
	Analiza końcowa → 24 mies. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 83,5 mies. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 18 mies.	Analiza końcowa → do 18 mies.	Analiza końcowa → do 18 mies.	Analiza końcowa → do 18 mies.
	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwca 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 września 2020		
Zgony, n/N (%)	0/12 (0)***	bd	0/10 (0)	3/22 (5)	1/33 (2)*		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgony (TEAEs), n/N (%)	█	0/10 (0)	█	3/22 (5)	1/33 (2)*		
Przerwanie badania ogółem, n/N (%)	█	0/10 (0)	█	3 (13,6)	█		
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n/N (%)	█	0/10 (0)	█	2/22 (9)*	█		
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs), n/N (%)	█	bd	█	22/22 (100)	32/33 (97)		
1 stopień	█	bd	bd	bd	bd		
2 stopień	█	bd	bd	bd	bd		
3 stopień	█	bd	bd	bd	bd		
2-3 stopnie	█	bd	bd	bd	bd		
4 stopień	█	bd	bd	bd	bd		
5 stopień	█	bd	bd	bd	bd		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ON-A (TRAEs), n/N (%)	█	bd	█	12/22 (55)§	24/33 (73)§		
Opóźne zdarzenia niepożądane ogółem (sTEAEs), n/N (%)	█	7/10 (70)	█	10/22 (45)§§	19/33 (58)§§		
Opóźne zdarzenia niepożądane 3 stopnia, n/N (%)	bd	7/10 (70)	bd	bd	bd		
Opóźne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAEs), n/N (%)	█	0/10 (0)	0/10 (0)	3/22 (14)§§	6/33 (18)		

		START	1T-001 faza IIIa efektu a do badania START		STRIVE-US	STRIVE-EU
Punkty końcowe		Analiza końcowa → 24 msc. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 33,5 msc. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 18 msc. → do 18 msc.	Analiza końcowa → do 18 msc.
		Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwca 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 września 2020
Zdarzenia niepożądane specyficzne zainterесowania (AESIs), n/N (%)		█	0/10 (0) &	bd	13/22(59) &	19/33 (58)
Zdarzenia niepożądane specyficzne zainterесowania wg kategorii ogółem (AESIs), n/N (%)		bd	0/10 (0)	bd	7/22(32)	bd
		bd	0/10 (0)	bd	bd	bd
		bd	bd	bd	8/22(36)	bd
		bd	bd	bd	4/22(18)	bd
		bd	bd	bd	5/22(23)	bd
Zwiększone stężenie aminotransfazu		█	bd	bd	█	bd
Zwiększone stężenie aminotransfazy w pomędlanowej		█	0/10 (0)	bd	6/22(27)	8/33 (24)
Zwiększone stężenie aminotransfazy alaninowej		█	0/10 (0)	bd	5/22(23)	9/33 (27)
Hiperamaminazja		bd	bd	bd	bd	8/33 (24)
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransfazy		bd	bd	bd	█	1/33 (3)
Silicaenia		bd	bd	bd	█	1/33 (3)
Obniżenie ścisłań krwi w moczu		bd	bd	bd	█	1/33 (3)

	START				STRATINE-US	STRATINE-EU	
	17-001 faza IIIa przed zakończeniem do badania START	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 33,5 m.ż. po podaniu leku	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudzień 2019*	Cut-off: 11 wrzesień 2020
Punkty końcowe	Analiza końcowa → 24 m.ż. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 18 m.ż.	Analiza końcowa → do 18 m.ż.				
Utrata	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Światła w miejscu stoma	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Trombocytopeni	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Zwiększone stężenie amoniaku	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tachykardia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/33 (6)
Zwiększenie poziomu troponiny T2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/33 (6)
Zwiększenie aktywności fosfatazy kreatynowej-MB we krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Bradykardia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Dziwne ocieplenie	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Duszność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Utrata przytomności	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Zmniejszone rodkurczo we ciele lenie krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie we ciele lenie krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zmniejszenie liczby płytek krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Obecność świeżej krwi w kale	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Mimowolne skurcze mięśni	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

	1T-001 faza IIIa efektowa do badania START				STRIVE-US	STRIVE-EU
	START	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 33,5 msc. po podaniu leku	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*
Punkty końcowe	Analityka końcowa → 24 mies. po podaniu leku	14 grudnia 2017	11 czerwiec 2020	23 maj 2022	31 grudnia 2019*	Analityka końcowa → do 18 mies.
Po szczegóły zdarzenia niepo bądane z szkodliwego zainteresowania (AES) i → po dostate	Zaburzenia po rozpoznanie	bd	bd	bd	bd	bd
	Krwotyki	bd	bd	bd	bd	bd
	Wodogłowie	bd	bd	bd	bd	bd
	Hipercreftektja	bd	bd	bd	bd	bd
	Letarg	bd	bd	bd	bd	bd
	Dobrobia	bd	bd	bd	bd	bd
	Tętno	bd	bd	bd	bd	bd
Po szczegóły zdarzenia niepo bądane z 10% pacjentów	Tętno	bd	bd	bd	bd	bd
	Wymioty	bd	bd	bd	bd	bd
	Zaparcie	bd	bd	bd	bd	bd
	Refluks żołądkowo-przełykowy	bd	bd	bd	bd	bd
	Biegunka	bd	bd	bd	bd	bd
	Gonczka	bd	bd	bd	bd	bd
	Infekcje górnych dróg oddechowych	bd	bd	bd	bd	bd
	Infekcje dróg oddechowych	bd	bd	bd	bd	bd
	Zapalenie płuc (ang. pneumonia)	bd	bd	bd	bd	bd
	Zakażenie entercjalno-rusowe	bd	bd	bd	bd	bd
Wirusowe zapalenie błon śluzowych i jędr	bd	bd	bd	bd	bd	

Punkty końcowe	1T-001 faza IIIa eskalacyjna do badania START				STRIVE-US	STRIVE-EU
	START	Strata 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Strata 2 → 33,5 mka. po podaniu leku	Strata 2 → do 3,8 mka. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 3,8 mka.	Analiza końcowa → do 33,5 mka.
	Out-off: 14 grudnia 2017	Out-off: 11 czerwiec 2020	Out-off: 23 maj 2022	Out-off: 31 grudnia 2019*	Out-off: 11 wrzesień 2020	
Zapalenie tętnośmia (jeft)	bd	bd	bd	bd	bd	6/33(18)
Zaburzenie ry owidusiem		bd	bd	bd	bd	bd
Zapalenie ucha środkowego		bd	bd	bd	3/22(14)	bd
Zaburzenie wzrusiem parazyty		bd	bd	bd	bd	bd
Zapalenie odrazialiw		bd	bd	bd	3/22(14)	bd
Infekcja ucha		bd	bd	bd	bd	bd
Pracokowcowe zapalenie ucha		bd	bd	bd	bd	bd
Zapalenie płuc (RSV)		bd	bd	bd	bd	bd
Zapalenie odrazialiw (RSV)		bd	bd	bd	3/22(14)	bd
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych		bd	bd	bd	bd	bd
Zaburzenie adenowirusiem		bd	bd	bd	bd	bd
Zapalenie spojówek		bd	bd	bd	3/22(14)	bd
Grypa		bd	bd	bd	bd	bd
Zaburzenie dróg moczowych		bd	bd	bd	bd	bd
Upadek		bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransferez		bd	bd	bd	bd	bd

	1T-001 faza IIIa próba efektywności do badania START				STRATINE-US	STRATINE-EU
	START	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 33,5 mlec. po podaniu leku	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudzień 2019*
Analiza końcowa → 24 mlec. po podaniu leku	14 grudnia 2017	11 czerwiec 2020	23 maj 2022	31 grudnia 2019*	Analiza końcowa → do 18 mlec. → do 18 mlec.	Analiza końcowa → do 18 mlec.
	█	0/10 (0)	bd	6/22(27)	8/33 (24)	
Zwiększone stężenie aminotransfazy asparaginazowej	█	0/10 (0)	bd	5/22(23)	9/33 (27)	
Zwiększone stężenie aminotransfazy alaninowej	█	bd	bd	bd	bd	
Pozytywny wynik testu w kierunku rH anty-His	█	bd	bd	bd	bd	
Pozytywny wynik testu w kierunku anty-świrusa	█	bd	bd	bd	bd	
Odwodnienie	█	bd	bd	3/22(14)	bd	
Przebieganie błony śluzowej nosa	█	bd	bd	7/22(32)	6/33 (18)	
Kaszal	█	bd	bd	bd	bd	
Niedodma płuc	█	bd	bd	bd	bd	
Niewydolność oddychowa (ang. resp history failure)	█	bd	bd	bd	bd	
Wodnisty wydziół z nosa	█	bd	bd	bd	bd	
Asplacyjna zapalenie płuc	█	bd	bd	bd	bd	
Niewydolność oddychowa (ang. resp history of distress)	█	bd	bd	6/22(27)	bd	
Świszczący oddech	█	bd	bd	bd	bd	
Wynęplenie	█	bd	bd	5/22(23)	bd	

	START				1T-001 faza IIIa efektu a do badania START				STRIVE-US	STRIVE-EU
	Analiza skuteczna → 24 mlec. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 23,5 mlec. po podaniu leku	Analiza skuteczna → do 18 mlec.	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 wrzesien 2020	
Odczyn		bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Epizem		bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Skolioza	bd	bd	bd	bd	bd	bd	9/22(41)	bd	bd	
Zaburzenie oddechania	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5/22(23)	bd	bd	
Wspomaganie oddychania (ang. use of accessory respiratory muscles)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5/22(23)	bd	bd	
Złobowatość	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5/22(23)	bd	bd	
Kontuzja	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4/22(18)	bd	bd	
Lejkowata klatka piersiowa	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Ułazek entle stawowo-gł (ang. orthoped bite)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Zaburzenie oddechania	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Zespół bezdech u snu	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Przebieg oddech	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Atropia zapalenia skóry	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/22(14)	bd	bd	
Hipertansja	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	6/33 (24)	bd	
Zapalenie nosogardła	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4/33 (12)	bd	
Nadciężenie	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4/33 (12)	bd	

	START	1T-001 faza IIIa efektowa do badania START		STRIVE-US	STRIVE-EU	
Punkty końcowe	Analiza końcowa → 24 mlec. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 33,5 mlec. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 18 mlec.	Analiza końcowa → do 18 mlec.	
	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 września 2020	
	█	bd	bd	bd	bd	
	Zwiększone śpienie aminotransfazy	bd	bd	bd	bd	
Zwiększone śpienie aminotransfazy w płomieniu (owal)	█	bd	bd	6/22(27)	6/33 (18)	
Zwiększone śpienie aminotransfazy śluzówkowe	bd	bd	bd	5/22(23)	7/33 (21)	
Wodogłowie	bd	bd	bd	1/22(5)	bd	
Gonczak	bd	bd	bd	bd	4/33 (12)	
Hipertansjonizm	bd	bd	bd	bd	8/33 (24)	
Wymioty	bd	bd	bd	█	3/33 (9)	
Zaparcie	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)	
Po szczególne zdarzenia niebezpieczne związane z leczeniem (TRAE)	Infekcje układu i jelit	bd	bd	bd	bd	2/33 (6)
	Refluks żołądkowo-przełykowy	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
	Nadżerzenie	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
	Zakrzepenie rtń owłosion	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
	Infekcje wirusowe	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
	Zaburzenia odżywiania	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
	Hipowolemia	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
	Trombocytopenia	bd	bd	bd	█	1/33 (3)
	Nieprawidłowe wyniki testu koagulacji	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)

	START				1T-001 faza IIIa efektowa do badania START				STRIVE-US	STRIVE-EU
	Analiza końcowa → 24 mlec. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 13,5 mlec. po podaniu leku	Analiza kończąca → do 1,8 mlec. → do 1,8 mlec.	Analiza kończąca → do 1,8 mlec. → do 1,8 mlec.	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwiec 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 września 2020
Zaburzenia białych krwinek	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ciepłota ciała zaburzenia hemodynamiczne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Biegunka	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Niedrożność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie GGt	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zmniejszenie liczby limfocytów	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie transaminaz	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie amoniaku	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie kreatyniny kreatyniny w surowicy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zmniejszenie rozprężonego ciśnienia krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Obecność krwi w moczu	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zmniejszenie liczby płytek krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Spadek masy ciała	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia odżywiania	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Przebieg choroby	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Nadciśnienie rozprężone	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

	17-001 faza IIIa efektowa do badania				STRIVE-US	STRIVE-EU
	START	START		START		
Punkty końcowe	Analiza końcowa → 24 mlec. po podaniu leku	Kohorta 2 → 4,8 roku po podaniu leku	Kohorta 2 → 33,5 mlec. po podaniu leku	Analiza końcowa → do 18 mlec. → do 1,8 mlec.	Analiza końcowa → do 18 mlec.	
	Cut-off: 14 grudnia 2017	Cut-off: 11 czerwca 2020	Cut-off: 23 maj 2022	Cut-off: 31 grudnia 2019*	Cut-off: 11 września 2020	
Zwiększone stężenie aminotransfazy	bd	bd	bd	1/22(5)	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransfazy w płomieniu (owal)	bd	bd	bd	1/22(5)	1/33 (3)	1/33 (3)
Zwiększone stężenie aminotransfazy w płomieniu (owal)	bd	bd	bd	1/22(5)	1/33 (3)	1/33 (3)
Wodogłowie	bd	bd	bd	1/22(5)	bd	bd
Gonczak	bd	bd	bd	bd	bd	2/33 (6)
Hipertansja	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Infekcje układu i jelit	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Zakazenie rdzenia	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Infekcje wirusowe	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Zaburzenia odżywiania	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Hipertansja	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Thrombocytopenia	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Nieprawidłowe wyniki testu koagulacji	bd	bd	bd	bd	bd	1/33 (3)
Infekcje i zakazenia (ogółem)	bd	6/10 (60)	bd*	bd	bd	bd

Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. pneumonia)	██████████	3/10 (30)	██████████	2/22 (9)	4/53 (12)
Zapalenie płuc spowodowane wirusem paragrypy	██████████	bd	bd	bd	bd
Zapalenie płuc spowodowane wirusem RSV	██████████	bd	bd	bd	bd
Zapalenie płuc spowodowane wirusem	██████████	bd	bd	bd	bd
Porażkowe zakażenie rany	██████████	bd	bd	bd	bd
Zapalenie odźwiżła w	██████████	2/10 (20)	██████████	2/22 (9)	bd
Zapalenie odźwiżła w wirusie RSV	██████████	bd	bd	2/22 (9)	bd
Zapalenie odźwiżła	██████████	1/10 (10)	██████████	bd	bd
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	██████████	bd	bd	bd	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	██████████	bd	bd	1/22 (5)	3/53 (6)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	██████████	bd	bd	bd	bd
Zakażenie rh owirusem	██████████	bd	bd	bd	1/53 (3)
Zakażenie adenowirusem	██████████	bd	bd	bd	bd
Zakażenie enterowirusem	██████████	bd	bd	bd	bd
Zapalenie krtani i jelit	██████████	1/10 (10)	██████████	bd	3/53 (6)
Wirusowe zakażenie krtani i jelit	██████████	1/10 (10)	██████████	bd	bd
Zapalenie krtani i gardła	bd	1/10 (10)	██████████	bd	bd
Bakteryjne zapalenie płuc	0/12 (0)*	1/10 (10)	██████████	bd	bd
Wirusowe zakażenie płuc	1/12 (8)*	1/10 (10)	██████████	bd	bd
Infekcje dróg moczowych	0/12 (0)*	1/10 (10)	██████████	bd	bd
Porównywalny wynik testu na enterowirusa	██████████	bd	bd	bd	bd

Proszę odczytać dokładnie zdzielenie
tego badania

Pozytywny wynik testu na rinosinusus	bd	bd	bd	bd
Pozytywny wynik testu na obecność norowirusa	bd	bd	bd	bd
Asymptomatyczne zapalenie płuc	bd	bd	bd	bd
Zakazenie <i>Coccidioides immitis</i>	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia smaku i węchu (ogółem)	bd	4 (40)	bd	bd
Odwodnienie	bd	3/10 (30)	bd	bd
Hipemotemia	bd	0/10 (0)	bd	1/33 (3)
Hipoglicemia	bd	1/10 (10)	bd	bd
Kwasica ketonowa	bd	1/10 (10)	bd	bd
Zaburzenia układu oddechowego, ślaski płenkowy i śródpiersiowy (ogółem)	bd	3/10 (30)	bd	bd
Ostra niewydolność oddechowa	0/12 (0)*	3/10 (30)	bd	bd
Niewydolność oddychowa (ang. <i>resp failure</i>)	2/12 (17)*	1/10 (10)	4/22 (18)	bd
Duszność	bd	1/10 (10)	bd	bd
Niewydolność oddychowa (ang. <i>resp failure</i>)	0/12 (0)*	0/10 (0)	bd	bd
Niedotlenienie	bd	bd	bd	bd
Niedoporna	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia układu krążenia (ogółem)	bd	1/10 (10)	bd	bd
Skurczenie z przewodu pokarmowego	bd	0/10 (0)	bd	bd
Przeziębienie	bd	1/10 (10)	bd	bd
Wymioty	0/12 (0)*	1/10 (10)	bd	1/33 (3)

Mierzymyśle ślósie (ang. oval fecundance)	bd	bd	bd	bd
Zaparcia	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia pracy serca ogółem	bd	0/10 (0)	bd	bd
Zatrzymanie akcji serca	bd	0/10 (0)	bd	bd
Tętno	bd	bd	bd	bd
Utrata siły, powiększenie po zabiegach (ogółem)	bd	1/10 (10)	bd	bd
Rzeka	bd	1/10 (10)	1/10 (10)	bd
Złamanie kości udowej	bd	bd	bd	bd
Porażeniowy krwotok	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (1 punkt łącznej) (ogółem)	bd	1/10 (10)	bd	bd
Skolioza	bd	1/10 (10)	2/10 (20)	bd
Wzrosty i pręta kręgowego	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnej (ogółem)	bd	1/10 (10)	bd	bd
Odleżyny	bd	1/10 (10)	bd	bd
Krwotoki związane z procedurą	1/12 (8)*	bd	bd	bd
Badania	bd	bd	bd	bd
Zwiększone stężenie transaminaz	bd	bd	1/22 (5)	bd
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej	bd	bd	1/22 (5)	1/33 (3)
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	bd	bd	1/22 (5)	1/33 (3)
Wodogłowie	bd	bd	1/22 (5)	bd

Zaburzenia od żywienia	bd	bd	1/22 (5)	2/33 (6)
Infekcje górnych dróg oddechowych	bd	bd	bd	3/33 (9)
Zapalenie nosogardzieli	bd	bd	bd	1/33 (3)
Infekcje dróg oddechowych	bd	bd	bd	3/33 (9)
Infekcje wirusowe	bd	bd	bd	1/33 (3)
Trombocytopenia	bd	bd	bd	1/33 (3)
Miogramy i inne wyniki badań	bd	bd	bd	1/33 (3)
Konieczność z jedzenia spożytkować	10/12 (83)	bd	bd	bd
Średnia długość hospitalacji, dni (zabes)	6,7 (3; 12,1)	bd	bd	bd
Średni roczny wskaźnik hospitalacji (SE)	2,1 (0,76)	bd	bd	bd

bd – brak danych; MedDRA – klasyfikacja zdarzeń niepożądanych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities); r.d. – rok życia; ^Δ Data ostatniej wizyty pacjenta to 12 listopada 2020r.

^{***} dane z raportu EMA, 2020/04/2019 oraz uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej dla leku Zolgensma®; ^Δ dane z raportu EMA, 2020; ^Δ Nie donotowano wzrostu stężenia aminotransferaz wpróbowanych parametrów w hemiologicznych, poza tym nie są notowane żadne choroby autoimmunologiczne; [†] Opiszono nie podjęte działania diagnostyczne; [‡] Zdarzenia niekwalifikowane przez badacza jako powikłania związane z zastosowanym lekiem lub zdarzenia niekwalifikowane jako zdarzenia skutkowe interwencji, bezpośrednio związane z leczeniem; [§] SAE zdefiniowane jako zdarzenia skutkowe interwencji, wymagające hospitalizacji, prowadzące do wdrożenia interwencji medycznych, które mogłyby zagrozić pacjentowi lub wymagać interwencji medycznej aby mu zapobiec; [¶] Liczba pacjentów, u których wystąpiło jedno zdarzenie niepożądane szczególnie niebezpieczne (niepożądane skutki), niekwalifikowane jako SAE; sercowo-naczyniowe ACS; neurologiczne ACS

8.6.1. Zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W trakcie trwania badania START oraz jego przedłużenia (LT-001) nie wystąpił żaden przypadek zgonu lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Z kolei w badaniu STRIVE-US u 2 pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania udziału w badaniu (9%), w tym zdarzenie niepożądane zakończone zgonem u 1 pacjenta (5%). Również u jednego pacjenta w badaniu STRIVE-EU odnotowano wystąpienie zgonu (2% dzieci).

8.6.2. Przerwanie badania ogółem

Przerwanie udziału w badaniach dla ON-A odnotowano łącznie u 4 pacjentów: 3 pacjentów z badania STRIVE-US (w tym 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; u jednego dziecka wystąpiło zdarzenie niepożądane, które zakończyło się zgonem, a u jednego niemowlęcia przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego tj. niewydolności oddechowej stopnia 3.) oraz 1 pacjent z STRIVE-EU (1 pacjent przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych: niewydolność oddechowa i leukoencefalopatia, które zakończyły się zgonem).

8.6.3. Zdarzenia niepożądane

U wszystkich (100%) pacjentów w badaniach START oraz STRIVE-US odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. U 97% dzieci w badaniu STRIVE-EU wystąpiło zdarzenie niepożądane ogółem. Podczas przedłużonej fazy do badania START (tj. w badaniu LT-001) podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 83,5 mies., odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane uległ zmniejszeniu i wynosił 80%. Natomiast zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs) raportowano u kolejno 25%, 55% oraz 73% pacjentów w badaniach START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (TEAEs) w badaniach dla ON-A należały:

- **Badanie START:** zakażenie górnych dróg oddechowych (83,3%), wymioty (66,7%), zaparcia, gorączka (50%), zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (58,3%) oraz przekrwienie błony śluzowej nosa (50%);
- **Badanie STRIVE-US:** gorączka (55%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (50%);
- **Badanie STRIVE-EU:** gorączka (67%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych 33%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TRAEs) należały:

- **Badanie START:** zwiększone stężenie aminotransferaz (25% pacjentów);
- **Badanie STRIVE-US:** zwiększone stężenie AST (27%), zwiększone stężenie ALT (23%);
- **Badanie STRIVE-EU:** zwiększone stężenie AST (21%), zwiększone stężenie ALT (18%) oraz hipertransaminazemia (24%).

8.6.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Po 24 miesiącach od zastosowania terapii ON-A ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 83% osób. Wyłącznie u 8% dzieci (1/12), rejestrowane zdarzenia niepożądane związane były z zastosowaną terapią (badanie START). Podczas fazy przedłużonej do badania START wynoszącej kolejno 4,8 roku (mediana) i 83,5 mies. (średnia), odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane wynosił kolejno 70% i 80%. Podczas długoterminowej obserwacji (badanie LT-001), nie raportowano przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z zastosowaną terapią ON-A.

Wśród dzieci w badaniach STRIVE-US oraz STRIVE-EU ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane do 18 miesiąca życia występowały u odpowiednio 45% i 58% osób. Spośród obserwowanych sTEAEs, u 14% pacjentów w badaniu STRIVE-US i 18% osób w badaniu STRIVE-EU występujące zdarzenia niepożądane uznane zostały za związane z zastosowanym leczeniem.

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- Badanie START: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia, 58%), zakażenie górnych dróg oddechowych (25%);
- Badanie LT-001: infekcje i zakażenia ogółem (60%), w tym zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (u 30% pacjentów podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku oraz u 40% podczas średniej obserwacji wynoszącej 83,5 miesiąca);
- Badanie STRIVE-US: niewydolność oddechowa (20%).

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu STRIVE-EU do najczęściej obserwowanego sTRAEs należała gorączka (6% pacjentów). Częstość występowania ciężkich zdarzeń związanych z leczeniem takich jak zwiększenie stężenia aminotransferaz, hipertransaminazemia, zapalenie żołądka i jelit, infekcje wirusowe, zaburzenia odżywiania, hipernatremia, trombocytopenia oraz nieprawidłowości w teście koagulacji była niska i wynosiła 3%.

8.6.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)

Po 24 miesiącach od zastosowania terapii ON-A zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w postaci zwiększonego stężenia enzymów wątrobowych występowały u 3 spośród 12 pacjentów w badaniu START (25%). Podczas dłuższego okresu obserwacji, której mediana wynosi 4,8 roku (badanie LT-001), nie odnotowano żadnego przypadku zdarzeń specjalnego zainteresowania.

Odsetek pacjentów, u których w wieku 18 miesięcy występowały AESI (badania STRIVE-US i STRIVE-EU) był zbliżony i wynosił 58-59%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należało zwiększone stężenie AST (23-27%) oraz zwiększone stężenie ALT (24-23%). Wśród 24 pacjentów w badaniu STRIVE-EU raportowano hipertransaminazę jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania.

Należy wspomnieć, że niektóre spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych są charakterystyczne dla analizowanej jednostki chorobowej, m.in. zakażenie górnych dróg oddechowych, zaparcia, skolioza. Z kolei zdarzenia niepożądane uznawane za związane z terapią ON-A stanowiły zdarzenia dość niespecyficzne, jak zwiększone stężenie transaminaz, AST i ALT.

8.6.6. Hospitalizacja

Wśród 83% pacjentów w badaniu START konieczna była hospitalizacja, której średnia długość wynosiła 6,7 dnia. Średni roczny wskaźnik hospitalizacji wynosił 2,1.

9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNIANIU Z RYS W POPULACJI Z OBJAWOWYM SMA – ZESTAWIENIE DANYCH

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (onasemnogen abeparwówek, ON-A) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem: ryśdyplamem (RYS) w populacji z klinicznie rozpoznany, objawowym SMA, u pacjentów w wieku do 6 mies. życia (<180 dni) w momencie podania terapii.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem jest identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla RYS w medycznych bazach danych celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania ON-A vs RYS. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano następujące opublikowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy porównującej ON-A vs RYS dla populacji z objawowym SMA:

- dla onasemnogen abeparwówek (ON-A):
 - START (kohorta 2) oraz jego przedłużenie LT-001;
 - STRIVE-US;
 - STRIVE-EU;
- dla ryśdyplamu (RYS):
 - FIREFISH (część 1 kohorta B + część 2) wraz z przedłużeniem (faza *extension*).

Wszystkie odnaleziono badania kliniczne dla ON-A oraz RYS to badania eksperymentalne bez randomizacji, bez aktywnych grup kontrolnych (jednoramiennie; oceniające przedmiotowe interwencje).

Badanie START składało się z 2 kohort, różniących się dawką ON-A, jednak tylko dawkowanie w kohorcie 2 (12 pacjentów) odpowiadało dawkowaniu zgodnemu z ChPL Zolgensma® i zostało uwzględnione w raporcie.

Badanie FIREFISH składało się natomiast z dwóch części: część 1 badania zawierała etap eskalacji dawki RYS (tylko pacjenci z kohorty B otrzymywali ryśdyplam w dawce zgodnej z ChPL; N=17 pts.), a część 2 stanowiła właściwą fazę badania oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu podawanego w dawce terapeutycznej zgodnej z ChPL Evrysdi® (N=41 pts.) przez 24 miesiące, a następnie kontynuowanej przez 36 miesięcy (faza rozszerzona badania; *extension*). Do dalszej analizy uwzględniono dane pochodzące z części 1 badania kohorta B + część 2 badania (łącznie 58 pacjentów), w których RYS podawano w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®.

Badania START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU zostały już zakończone oraz dostępne są wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych, w związku z czym ich wyniki zostały przedstawione w ramach podstawowej analizy klinicznej (analizy głównej). Zidentyfikowano również zakończone badanie STRIVE-AP (cut-off: 11.06.202 r.), ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych do badania STRIVE-AP są wyniki zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) [122]

Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby wynoszącą zaledwie 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie. W związku z czym, jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie

głównej niniejszego raportu (tj. zestawieniu danych ON-A vs RYS), a jedynie włączone do analizy uzupełniającej i przedstawione w Załączniku 16.7.

Odnajdzone w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań dla ON-A oraz RYS, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności (Rozdział 9.2) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania START (kohorta 2) + LT-001; STRIVE-US; STRIVE EU (po stronie ON-A) oraz FIREFISH (po stronie RYS) stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z RYS. Włączone badania dla ON-A oraz RYS różniły się także odnośnie do okresów obserwacji:

Dla ON-A:

- Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (cut-off: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe Mendel 2017, Al-Zaidy 2019a, Al-Zaidy 2019b, Lowes 2019,
- Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mendell 2021 oraz 83,5 mies. po podaniu leku (cut-off: 23 maj 2022 r.) przedstawiona w abstrakcie Mendell 2023,
- Badanie STRIVE-US – 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – Day 2021,
- Badanie STRIVE-EU – 18 mies. życia (cut-off: 11 wrzesień 2020 r.) – Marcuri 2021,

Dla RYS:

- Badanie FIREFISH – 24 miesiące (cut-off: 12.11.2020 r.) z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 27,7 mies (IQR: 25,1-32,0 mies.) oraz kontynuowanie podczas fazy rozszerzonej badania (faza extension); dostępne wyniki dla 48 mies. (cut-off: 22 listopad 2022 r.).

Zarówno pacjenci biorący udział w badaniach dla ON-A, jak i w badaniu dla RYS mieli możliwość uczestniczenia w badaniach stanowiących ich przedłużenie – LT-001 będące przedłużeniem badania START oraz faza extension do badania FIREFISH. Dostępne okresy obserwacji dla badań długoterminowych LT-001 i FIREFISH faza extension pozwalają na przedstawienie zestawienia danych w zbliżonych okresach obserwacji wynoszących około 4 lata (4,8 lat vs 48 mies.).

Należy dodać, że dostępne jest również długoterminowe badanie [REDAKTOWANE] będące przedłużeniem badań dla populacji z objawowym SMA (STRIVE-EU, STRIVE-AP, STRIVE-US) oraz dla populacji z przedobjawowym SMA (SPRINT) – [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Z uwagi, iż nie zidentyfikowano zbiorczych danych dotyczących oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa ON-A pochodzących wyłącznie z włączonych badań dla populacji z objawowym SMA tj. STRIVE-EU, STRIVE-AP oraz STRIVE-US, odstąpiono od ich przedstawienie w niniejszym zestawieniu danych ON-A vs RYS. Zidentyfikowane dane dla ON-A pochodzące z obserwacji długoterminowej [REDAKTOWANE] dotyczące populacji pacjentów z objawowym SMA (STRIVE-EU, STRIVE-AP, STRIVE-US) przedstawiono w Załączniku 16.8.

Badanie FIREFISH część 1 oraz część 2 zostało już zakończone oraz dostępne są wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych: Baranello 2021 (wyniki dla 12 mies. dla części 1) [151], Darras 2021 (wyniki dla 12 mies. dla części 2) [152] oraz Masson 2022 (wyniki dla 24 mies. dla części 2 oraz dane zbiorcze dla części 1 – kohorta B + część 2) [153]. Dostępne są dodatkowe dane w postaci wyników zamieszczonych w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT02913482 [154], raport na stronie EMA (EMA 2023 [155]), jak również materiały konferencyjne (abstrakt, postery, prezentacje konferencyjne), z których korzystano tylko w przypadku braku danych w publikacji pełnotekstowej [156-160]. Natomiast dane dotyczące przedłużonej fazy (36 mies. i 48 mies.) dostępne są aktualnie jedynie w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji, posterów,

abstraktów) [161-166]. Część zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych zostały wyłączone z raportu powodu braku dodatkowych danych i/lub wyników dla ocenianych punktów końcowych.

W związku z powyższym, autorzy przeglądu zdecydowali się na zestawienie danych dla ON-A vs RYS w populacji pacjentów objawowych SMA, uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji.

Podsumowując, dostępne dowody kliniczne umożliwiają zatem przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym, tj. porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę zestawień tabelarycznych wyników badań dla ON-A i RYS.

Należy pamiętać, że jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z zakończonych badań klinicznych po stronie ON-A (START wraz z przedłużeniem LT-001, STRIVE-EU, STRIVE-US) oraz po stronie RYS (FIREFISH wraz z fazą *extension*), bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (ON-A oraz RYS) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Mając na uwadze fakt, że ww. zestawienie danych (*naïve comparison*) cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, w rozdziale 3.5 niniejszego opracowania przedstawiono wyniki opublikowanego porównania pośredniego Ribero 2022 (MAIC, STC) w zakresie porównania ON-A względem RYS w populacji pacjentów z objawowym SMA.

9.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku (Rozdział 16.4). W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań: START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU vs FIREFISH (ON-A vs RYS) celem oceny heterogeniczności porównywanych terapii.

Tabela 76. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2^a, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (PRFISH) – zestawienie danych

Badanie	Typ badania	Status badania (DSC)	Zadanie	Kierunek obserwacji	Liczoność populacji	Okres obserwacji + cut-off	Analiza ITT	Ocena nieopodróbil
START (NCT02122952)	Jednoramienne, ^A jednoośrodkowe badanie II fazy, nRCT	Zakończono: (Grudzień 2017)	NIE	Prospektywne	N=12 (kohorta 2) ^B	Okres obserwacji: 24 mies. po podaniu ON-A (cut-off: 14 grudnia 2017 r.) – finalna analiza ^A	TAK	Skala NICE: 6/8 pkt.
LT-001 (NCT03421977)	Jednoośrodkowe, badanie obserwacyjne prospektywne; przedłużenie badania START	Trwające (badanie trwające)	NIE	Prospektywne	N=10	Okres obserwacji: 15 lat od momentu wejścia do badania (w toku): • Mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) • Średni okres obserwacji dla kohorty 2: 83,5 miesiąca ^C (cut-off: 23 maj 2022 r.) ^{DD}	TAK	Skala NICE: 6/8 pkt.
STRIVE-US (NCT02386553)	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, nRCT	Zakończono (Lato 2019)	NIE	Prospektywne	N=22	Okres obserwacji: 18 mies. (w toku) (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – finalna analiza ^A	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.
STRIVE-EU (NCT03461269)	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, nRCT	Zakończono (Wzrost 2020)	NIE	Prospektywne	N=33	Okres obserwacji: 18 mies. (w toku) (cut-off: 11 września 2020 r.) – finalna analiza ^A	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.
PRFISH (NCT02913482)	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, nRCT	Zakończono	NIE	Prospektywne	N=68 pkt. Część 1, kocho A B: 17 pkt. Część 2: 41 pkt.	Okres obserwacji: 24 miesiące (część 2; analiza finalna) + 36 mies. fazy przedłużone (w toku): Część 1 (tylko kocho B) i część 2 badania: • Dla 12 mies., cut-off: 14.11.2019 r. • Dla 24 mies., cut-off: 12.11.2020 r. ** Faza przedłużona: część 1 (kocho B), część 2: • Dla 36 mies., cut-off: 23.11.2021 r.; mediana obszary jima RYS: 39,5 mies. • Dla 48 mies., cut-off: 22.11.2022 r.; mediana obszary jima RYS: 51,2 mies.	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.

DSC – data za końcową badania (ang. date of study completion); ^A Najbliższy dostępny cut-off analizy danych zakończenia badania; ^B Mediana czasu trwania badania (ang. median time on study); ^C Najbliższy dostępny cut-off; ^D Badanie START składało się z 2 kohort, rólujących się dawka ON-A, jednak tylko dawki w kocho 2 (12 pacjentów) odpowiadało do włączenia zgodnemu z ChEM. Zolgenisma® i zostało uwzględnione w analizie; ^E Badanie PRFISH składało się z dwóch części, 18 miesięcy część 1 badania zawierała etap edukacji dla woli RYS (tylko pacjenci z kochoy B otrzymywali ryodoplum w dawce zgodnej z ChEM; N=17 pkt.), a część 2 stanowiła właściwą fazę badania oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryodoplumu pod warunkiem dawki woli RYS (N=41 pkt.); ^{**} Mediana czasu trwania leczenia (określony

na RYS) wynosiła 27,7 mies. (SD: 25,3-32,0 mies.). Zachowane w ocenie skuteczności: bezpieczeństwo dla większości punktów końcowych, wyjątek stanowił paraliż końcowe dotyczące statusu odżywiania, przebieganie oraz ocena postępu choroby przy pomocy skali CHOP-BITEMD, zarówno w badaniach dla ON-A, jak i RYS.

Tabela 77. Ocena heterogeniczności dymetodologicznej badań klinicznych ON-A (START-No importa 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (R REFSH) – zestawienie dla innych

Badania	Kryteria włączenia (główne)	Kryteria wyłączenia (główne)
START (NCT02322852)	<ul style="list-style-type: none"> Wiek <6 miesięcy a w dniu podania ON-A; Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako białaczka genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 2 kopiami genu SMN2; Wystąpienie objawów w ciągu <6 miesięcy życia; Hipotonia w ocenie klinicznej i opóźnieniem w motoryce ogólnej skóra kontrola głowy, postawa z zacięgniętymi ramionami oraz nadmierna ruchomość stawów. 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna infekcja wirusowa; Konieczność stosowania lewatyw (niezależnie od rodzaju mechanicznej) (niezależnie od dodatków do diety) lub saturacja <95%; Konieczność stosowania nielawatywnej wentylacji mechanicznej (np. metodą BiPAP) przez >16 godz./dobę; Choroba współistniejąca, która w opinii badacza stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia mózgowi lub neuropatii, cukrzycy; Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania; Miano przeciwciał anty-AAV9 >1:50 o kreślonej wykorzystaniem testu ELISA; Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uzyskanych za okres kłótni; Udział w innym badaniu klinicznym dla SMA, który w opinii badacza stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; Pacjent objawami aspiracji w oparciu o wyniki testu połknięcia oraz odzwierciedlający dobowe miedzy innymi do karmienia doustnego; Pacjent i modyfikacja c.859G>C w eglocie 7, w oparciu o przewidywany fenotyp.
LT-001 (NCT03422877)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy otrzymali terapię ON-A w ramach badania START; Zgoda rodziców/ prawnych opiekunów pacjenta oraz zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu, zgodnie z planem wstępu. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak zgody rodziców/prawnych opiekunów pacjenta lub brak możliwości uczestniczenia w przedłużeniu badania START.
STRIVE-US (NCT02386853)	<ul style="list-style-type: none"> Wiek <6 miesięcy w dniu podania ON-A; Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako białaczka genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (łącznie z mutacją genu SMN2 c.859G>C); Przeprowadzony test połknięcia przed podaniem ON-A; Parabryle rozpoczęcia wieku dziecięcego, o ile nowe rozpoczęcie obejmujące palczakomab zapobiegające in feic jam RSV; Zgoda rodziców lub prawnych opiekunów na udział w badaniu zgodnie z planem wstępu. 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka planowana lub przeprowadzona operacja lub zabieg ko miki skłony w trakcie trwania badania; Saturacja <95% w momencie badań przesiewowych; Trachostomia lub konieczność stosowania nielawatywnej wentylacji mechanicznej**; Pacjent i objawami aspiracji lub niemożnością tolerowania leków w celu leczenia mózgowi lub neuropatii, cukrzycy, testu połknięcia; Udział w innym badaniu klinicznym dla SMA lub otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego związku, produktu lub terapii stosowanej i intencji wyłączenia SMA; Aktywna infekcja wirusowa; Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia mózgowi lub neuropatii, cukrzycy; Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania; In feic jam RSV; Zgoda rodziców lub prawnych opiekunów na udział w badaniu zgodnie z planem wstępu.

Badania	Kryteria włączenia (główne)	Kryteria wyłączenia (główne)
<p>STRIVE-EU (NCT03461289)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek <5 miesięcy w dniu podania ONA; • Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako delecja a genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) i 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G>C); • Przeprowadzony test polyania przed podaniem ONA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka infekcja nie zdiagnozowana i układem oddechowym lub płucami, która stanowi niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; • Miasto przeciwciał anti-AAV9 >1:50 o kreślone z wykorzystaniem testu ELISA; • Nieprzebieżowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie; • Przewidywany powabny zabieg operacyjny (np. o pesacja kręgosłupa lub tracheostomia); • Wiek ciężko wy <5 tyg.; • Pacjenci, których masa ciała w stosunku do wieku jest poniżej 3 procentyla w o parciu o standardy wzrostowe WHO. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przebieżyta, planowana lub przewidywana operacja lub zabieg kościowy przez udzieleniem 18 mies. życia; • Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (trac bezostmia i do daniem ciśnieniem) lub saturacja <95% w momencie badań przedlewoowych; • Konieczność stosowania nielaryngijnej wentylacji mechanicznej przez >12 godz./dzień w ciągu 2 tyg. przed podaniem ONA; • Pacjenci z objawami aspiracji w oparciu o wyniki testu polyania oraz odzwiający stopnia metod alternatywnych do barwienia doustnego; • Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA lub otrzymywanis badaniaego lub komercyjnie dostępnego zwęglu, produktu lub terapii stosowanej i intencją wyłączenia SMA (np. suszenie, kwas walpoinowy) w d owolnym momencie przed badaniem i przedlewoowymi; • Aktywna infekcja wirusowa; • In lacja górnego lub dolnego odcinka układu oddechowego wymagająca uwagi medycznej, interwencji medycznej lub zwiększonej opieki; • Ciężka infekcja nie związana z układem oddechowym lub płucami, która w ophi badacza stanowi niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; • Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia mózgowi lub neuro-patii, cukrzycy; • Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania; • Miasto przeciwciał anti-AAV9 >1:50 o kreślone z wykorzystaniem testu ELISA; • Nieprzebieżowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie; • Przewidywany powabny zabieg operacyjny (np. o pesacja kręgosłupa lub tracheostomia); • Wiek ciężko wy <5 tyg.

Badania	Kryteria włączenia (główne)	Kryteria wyłączenia (główne)
<p>RRIERSH (NCT02913482)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 1 m miesiąca życia do 7 miesięcy (włącznie) w momencie rejestracji do badania; • Wiek ciężarowy (ang. gestational age) wynoszący od 37 do 42 tygodni; • Potwierdzona diagnoza autyzmu mialnego recesywnego SMA 5q1- • Obecność 2 kopii genu SMN2 (z dowolną zonalą centralną); • Masa ciała z 3 procentyła włącznie dla wieku i zgodnie z wytycznymi właścicielami dla poszczególnych krajów; • Odpowiedni stan odżywienia i nawożenia (z lub bez gastrostomii) w czasie wizyty kwalifikacyjnej (w opisie badania). 	<ul style="list-style-type: none"> • Uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed stryptingiem lub 5-letnią terapią czasową podtrzymaną; • Wcześniej ze leczenie z zastosowaniem leków uleczających na SMN2 lub terapii genowej; • Ho spożywanie z powrotem zrodzone płuc nóg w czasie ostatnich 2 m-cy lub p linowana w czasie stryptingu; • Obecność skutecznego leczenia w BG; • Wymagający inwazyjnej wentylacji lub traciło stomii; • Choroba o trwałym braku w wywołanie; • Wymagający wentylacji nieinwazyjnej lub hipoksemii (wysycenie tlenem poniżej 95%) z lub bez respiratora; • Niestabilna choroba układu pokarmowego, nerwicy, wady, układu hormonalnego lub sercowo-naczyniowego; • Trudność w pobieraniu leków (nie do wagi) i żywności potrzebnej badaniu (w opisie badania); • Niewzdolność oddychania lub ciężkie zapalenie płuc w wywołanie i niecałkowicie odzyskanie sprawności wentylacyjnej/płuc; • Ciężka choroba lub rozróżnawanie (liczenia lewej powieki) 55 procentyła dla wieku (mierzone chrzostkami pomiarami), tj. no spoczynkowe <70 uderzeń na minutę lub > 170 uderzeń na minutę; • Nowożytność w wywołanie (jeśli został uznany za inwazyjny); • Obecność poważnej choroby; • Kluczowe informacje o skuteczności w wynkach badań laboratoryjnych; • Choroba współistniejąca lub stan chorobowy, który w opinii badacza mógłby zakłócić leczenie lub z powodzeniem badania; • Sklerotyczna lub omelemma i adwersywność (np. reakcja anafilaktyczna) na rybozylam lub na krótkożyłki i jego składniki.

* W czasie gdy pacjent jest w wieku 1 m lub 2 m bez suplementacji, stanem lub wspomaganie oddechowe lub saturacja < 92% dla wysokości < 1000 m (wzrostu może spaść do poziomu < 90% po badaniach przesiewowych); ** średnio 26 godz. dziennie przez 7 dni przed badaniem i przez 7 dni po badaniu; *** w tym czasie nie należy stosować leków przeciwdrobnoustrojowych lub innych leków przeciwbakteryjnych; **** w tym czasie nie należy stosować leków przeciwbakteryjnych; ***** w tym czasie nie należy stosować leków przeciwbakteryjnych; ***) w badaniu START początkowo był termin włączenia stanów wiek < 9 m. w momencie podania OHA (dla starwazy 9 pacjentów), natomiast później wprowadzono zmianę w protokole do badania zgodnie z kłopotem włączenia stanów wiek < 9 m. w momencie podania OHA (dla kolejnych 6 pacjentów).

Tabela 78. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RTS (FIREFISH) – zestawienie danych wyjściowych

Parametr	ON-A (START-kohorta 2 ^a , LT-001 ^a , STRIVE-US, STRIVE-EU)				RTS (FIREFISH)	
	START-kohorta 2	LT-001	STRIVE-US	STRIVE-EU	Coort 1 kohorta B	Coort 2
Liczba pacjentów, N	12	10	22	33	17	41
Okres obserwacji – najdłuższy dostępny cut-off (filarne analizy, jeśli dostępne)	24 mies. od podania ON-A	6,2 roku po podaniu ON-A	18 mies. bycia	18 mies. bycia	24 miesiące	18 mies. bycia + 48 miesięcy follow extension
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w miesiącach	3,4 (0,9; 7,9) ¹	bd	3,73 (SD=1,5) ¹ 3,5 (2,7–5,3) ¹	4,1 (SD=1,3) ¹ 4,1 (3,0–5,2) ¹	6,3 (3,9–6,9) ^{2*}	5,3 (4,2–6,8) ^{2*} 5,5 (2,2–6,9) ^{2*}
Wiek w momencie wystąpienia objawów w miesiącach	1,4 (0; 3,0) ¹	bd	1,9 (SD=1,2) ¹ 1,8 (1,0–3,0) ¹	1,6 (SD=0,9) ¹ 1,5 (1,0–2,0) ¹	1,5 (0,9–3,0) ¹	1,5 (1,0–2,0) ¹ 1,5 (0,9–3,0) ¹
Wiek w momencie diagnozy genetycznej w dniach	60 (0;136) ^{1,2,3}	bd	56,1 (SD=88,6) ¹ 67,0 (56,0–126,0) ¹	81,3 (SD=36,4) ¹ 76,0 (59,0–105,0) ¹	3,0 (0,9–3,4) ¹	2,8 (0,9–6,1) ¹
Masa ciała w kilo gramach; średnia (zakres)	5,7 (3,6–8,4)	bd	5,8 (3,9–7,3) ¹	5,8 (SD=1,0) ¹	bd	bd
Płeć mężczyźni, %	42%	█	45%	42%	35%	46%
Rasa biała, %	92%	█	50%	bd	53%	54%
Wynik CHOP-INTEND w pkt.	26 (12; 50) ¹	bd	32 (SD=9,7) ¹ 33,5 (24–38) ¹	27,9 (SD=8,3) ¹ 28,0 (22,0–32,0) ¹	24 (16–34) ¹	22,0 (15,0–28,0) ¹ 23,0 (8,0–37,0) ¹
Procent wymagający wspomagającego oddziałowego	42%	bd	0%	27%	bd	bd
Procent wymagający wspomagającego oddziałowego	17%	bd	0%	27%	29% ⁴	bd
Recepty na liczbę kopii SMN2 (populacja ITT)	2	2	2	2	2	2

bd – nie dotyczy; ¹ Średnia (zakres lub SD); ² Mediana (zakres); ³ Długość czasu obserwacji; ⁴ Długość czasu obserwacji; ⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Zolgensma®; ⁶ Przewidywane badania START, uwzględniono tylko dane z kohorty 2; dla wariantów istosowane w kohortach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

Heterogeniczności metodologicznej

Celem włączonych do analizy badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa odpowiednio terapii ON-A w przypadku badań START, STRIVE-US, STRIVE-EU) oraz RYS w przypadku badania FIREFISH w leczeniu pacjentów z klinicznie rozpoznanym objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q typu pierwszego (SMA1) oraz dwoma kopiami genu SMN2.

Włączone badania dla ON-A charakteryzowały się zbliżoną liczebnością próby w porównaniu z badaniem FIREFISH (część 1 oraz część 2). Do badań dla ON A włączono po 12–33 pacjentów z 2 kopiami SMN2, natomiast do badania dla RYS zakwalifikowano łącznie 58 pacjentów z 2 kopiami SMN2 (17 pacjentów do części 1. kohort B oraz 41 pacjentów do części 2 badania). Łączna wielkość próby po stronie ON-A wyniosła 67 pacjentów vs 58 pacjentów po stronie RYS.

Spośród badań dla ON A, jedynie badanie START stanowiło jednośrodkową próbę kliniczną I fazy¹⁰. Zarówno badania STRIVE US, STRIVE-EU dla ON-A, jak i badanie FIREFISH¹¹ dla RYS były wielośrodkowymi badaniami III fazy. Wszystkie badania włączone do zestawienia danych ON-A vs RYS to badania bez randomizacji oraz bez grupy kontrolnej (inne niż oceniana interwencja w danym badaniu).

Jakość badań START, STRIVE-US, STRIVE-EU oraz FIREFISH oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Wiarygodność badań w skali NICE (maksymalny wynik: 8 pkt.) oceniono następująco:

- Dla ON-A:
 - badanie START: 6 pkt.,
 - badanie LT-001: 6 pkt.,
 - badanie STRIVE-US: 7 pkt.,
 - badanie STRIVE-EU: 7 pkt.
- Dla RYS:
 - badanie FIREFISH: 7 pkt.

W przypadku wszystkich badań nie przyznano punktu z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny. Ponadto w badaniach START oraz jego przedłużeniu LT-001 obniżono ocenę ze względu na fakt, że badanie było jednośrodkowe. Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się zatem zbliżoną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie NICE. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne, przy czym należy pamiętać, że badanie START jako jedyne było I fazy.

Badania dla ON-A oraz RYS różniły się nieznacznie w zakresie dostępnych, a zarazem najdłuższych okresów obserwacji dla dostępnych analiz końcowych (*final analysis*) oraz analiz faz przedłużonych:

- Dla ON-A:
 - Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (*cut-off*: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe Mendel 2017, Al-Zaidy 2019a, Al-Zaidy 2019b, Lowes 2019,
 - Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (*cut-off*: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mendell 2021 oraz 83,5 mies. po podaniu leku (*cut-off*: 23 maj 2022 r.) przedstawiona m.in. w abstrakcie Mendell 2023,
 - Badanie STRIVE-US – osiągnięcie 18 mies. życia (*cut-off*: 31 grudnia 2019 r.) – Day 2021,
 - Badanie STRIVE-EU – osiągnięcie 18 mies. życia (*cut-off*: 11 wrzesień 2020 r.) – Mercuri 2021,
- Dla RYS:

¹⁰ Badanie START składało się z 2 kohort, różniących się dawką ON-A, jednak tylko dawkowanie w kohorcie 2 (12 pacjentów) odpowiadało dawkowaniu zgodnemu z ChPL Zolgensma®.

¹¹ Badanie FIREFISH składało się z dwóch części, z których część 1 badania zawierała etap eskalacji dawki RYS (tylko pacjenci z kohorty B otrzymywali ryzydylam w dawce zgodnej z ChPL; N=17 pts.), a część 2 stanowiła właściwą fazę badania oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryzydylamu podawanego w dawce terapeutycznej zgodnej z ChPL Evryd® (N=41 pts.).

- Badanie FIREFISH – 24 miesiący (cut-off: 12.11.2020 r.) z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 27,7 mies. (IQR: 25,1-32,0 mies.) oraz kontynuowanie podczas fazy rozszerzonej badania (faza extension); dostępne wyniki dla 48 mies. (cut-off: 22 listopad 2022 r.).

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że wyniki analiz końcowych dla badań po stronie ON-A (24 mies. po podaniu ON-A w badaniu START oraz 18 mies. życia w pozostałych badaniach) były zbliżone do wyników analizy końcowej po stronie RYS (FIREFISH: 24 mies.). A zatem zestawienie danych ON-A vs RYS w populacji z objawowym SMA typu 1 będzie zawierało porównania wykorzystujące wyniki końcowe porównywanych interwencji, stanowiąc najbardziej wiarygodne źródło wnioskowania.

Ponadto, pacjenci biorący udział w badaniach dla ON-A, jak i w badaniu dla RYS mieli możliwość uczestniczenia w badaniach stanowiących ich przedłużenie – LT-001 będące przedłużeniem badania START oraz faza extension do badania FIREFISH.

Okres obserwacji badania LT-001 zaplanowano na 15 lat od momentu włączenia do badania. Obserwację w ramach LT-001 rozpoczęło łącznie 15 pacjentów, z czego 10 pacjentów z kohorty 2. W trakcie trwania badania LT 001, w ramach którego dopuszczano stosowanie NUS i/lub RYS, terapię tymi lekami otrzymało 6 pacjentów (60%).

Dostępne okresy obserwacji dla danych długoterminowych LT-001 i FIREFISH faza extension pozwalają na przedstawienie zestawienia danych w zbliżonych okresach obserwacji wynoszących około 4 lata (ON-A: 4,8 lat vs RYS: 48 mies.). Nie przedstawiono zatem wyników pochodzących z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla ON-A uwzględnionego w badaniu LT-001 wynoszącego 6,86 lat (83,5 mies.) po podaniu ON-A, z uwagi na brak wskazanego follow-up po stronie RYS. Wprowadzenie tego typu heterogeniczności, mogłoby doprowadzić do błędnego wnioskowania wynikającego z różnic w okresach obserwacji, a zatem również wieku pacjentów.

W ocenie efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) reguła ITT została zachowana w badaniach START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU (dla ON-A) oraz FIREFISH (dla RYS). Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów zakwalifikowanych, odpowiednio do badań: START (12 pts dla kohorty 2), LT-001 (10 pacjentów dla kohorty 2), STRIVE-US (22 pacjentów), STRIVE-EU (33 pacjentów) dla ON-A oraz FIREFISH dla RYS (17 pacjentów z części 1 badania kohorta B oraz 41 pacjentów z części 2 badania; łącznie N=58 pacjentów).

Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów ze wszystkich włączonych badań zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Populację docelową w badaniach dla ocenianej interwencji oraz komparatora (RYS) stanowili pacjenci w wieku ≤ 6 mies. w dniu podania ON-A (START¹, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) lub ≤ 7 miesiąca życia w momencie rejestracji do badania FIREFISH z potwierdzoną diagnozą SMA1 zdefiniowana jako obecność biallelicznej mutacji genu SMN1. We wszystkich badaniach kryteria włączenia jednoznacznie wskazywały, iż włączani mają być chorzy, u których stwierdzono obecność objawów klinicznych SMA typu 1. Do badania START włączano pacjentów z 2 kopiami SMN2, a do badań STRIVE-US oraz STRIVE-EU pacjentów z 1 lub 2 kopiami SMN2, jednak ostatecznie do wszystkich badań dla ON-A włączono pacjentów z 2 kopiami SMN2, podobnie jak w badaniu FIREFISH dla RYS, gdzie kryterium włączenia był obecność 2 kopii genu SMN2 potwierdzona centralnie.

Ponadto kryterium włączenia do badania START stanowiło wystąpienie hipotonii w ocenie klinicznej z opóźnieniem w motoryce ogólnej, słaba kontrola głowy, postawa z zaokrąglonymi ramionami oraz nadmierna

¹ W badaniu START początkowo kryterium włączenia stanowił wiek ≤ 9 mies. w momencie podania ON-A (dla pierwszych 9 pacjentów), natomiast później wprowadzono zmianę w protokole do badania zgodnie z którą kryterium włączenia stanowił wiek ≤ 6 mies. w momencie podania ON-A (dla kolejnych 6 pacjentów).

ruchomość stawów, a w przypadku badań STRIVE-EU oraz STRIVE-US przeprowadzony test polykania przed podaniem ON-A. Brak powyższych kryteriów włączenia w przypadku badania FIREFISH dla RYS.

Wiek ciążowy wynoszący od 37 do 42 tygodni był kryterium włączenia do badania FIREFISH, natomiast w badaniach dla ON-A (STRIVE-EU oraz STRIVE-US) wśród kryteriów wyłączenia był wiek ciążowy <35 tyg. Natomiast w badaniach dla ON-A oraz RYS włączano dzieci z masą ciała ≥ 3 percentyla w oparciu o standardy wzrostowe.

Z badań dla ON-A wykluczano pacjentów uprzednio otrzymujących leczenie stosowane z intencją wyleczenia SMA. Stosowanie NUS nie było dopuszczalne przed włączeniem do badań START, STRIVE EU, STRIVE US oraz w trakcie ich trwania, przy czym dozwolone było już w przedłużonym badaniu LT-001. Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej stanowiło także kryterium wykluczenia z badania FIREFISH dla RYS.

Co istotne, do badań dla ON-A (START, STRIVE-EU, STRIVE-US) oraz dla RYS (FIREFISH) nie włączano chorych wymagających wentylacji mechanicznej lub tracheostomii, czy nawet wymagający wentylacji nieinwazyjnej.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania FIREFISH dla RYS była wyższa (około 5,5 mies.) w porównaniu z pacjentami z badań dla ON-A w momencie przyjęcia dawki leku (mediana 3,4–4,1 mies.). Pomimo, że dzieci włączone do badania FIREFISH były starsze od dzieci włączonych do badań dla ON A, charakteryzowały się one niższym wynikiem w skali CHOP INTEND.

Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie włączenia do badania były wyższych w badaniach dla ON-A niż w badaniu dla RYS. Mediana wyniku w skali CHOP-INTEND w badaniu FIREFISH wynosiła 23 pkt., podczas gdy średni wynik w badaniach START/ STRIVE-EU oraz STRIVE-US wynosił odpowiednio 28 pkt. oraz 32 pkt.

Należy również zauważyć, iż mediana wieku pacjentów w momencie wystąpienia pierwszych objawów była zbliżona pomiędzy badaniami dla ON-A (średnia 1,4-1,9 mies.) i RYS (mediana 1,5 mies.).

Pacjenci włączeni do badania STRIVE-US charakteryzowali się lepszym stanem zdrowia i rozwojem w porównaniu z pacjentami w badaniach START oraz STRIVE-EU po stronie ON-A oraz FIREFISH po stronie RYS. Wspomaganie oddechowe lub żywieniowe nie było wymagane u żadnego z pacjentów w badaniu STRIVE-US. Z kolei w badaniach START i STRIVE-EU wspomaganie oddechowe konieczne było odpowiednio u 17% oraz 27% pacjentów, a wspomaganie żywieniowe u 42% oraz 30% pacjentów, natomiast w przypadku badania FIREFISH dla RYS wspomaganie oddechowe było konieczne u 29% (część 1 kohorta B).

W badaniach dla ocenianej interwencji (START-kohorta 2 wraz z przedłużeniem LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) zastosowano jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 1.1×10^{14} vg/kg mc, natomiast w badaniu FIREFISH (część 1 kohorta B oraz część 2) zastosowano leczenie RYS w dawce 0,2 mg/kg mc, podawanym doustnie raz dziennie. Schematy dawkowania ON-A oraz RYS zastosowane we włączonych badaniach (w tym w analizowanych kohortach) są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Evryssi® [20]. Terapia ON A jest podawana jednorazowo, natomiast leczenie RYS wymaga leczenia codziennych dawek stosowanych do końca życia.

Badania dla porównywanych interwencji różniły się w zakresie do zdefiniowanych I-rzędowych punktów końcowych, które stanowiły:

Dla ON-A:

- w badaniu START: bezpieczeństwo terapii ON-A, a w jego przedłużeniu LT-001: długoterminowe bezpieczeństwo ON-A,
- w badaniu STRIVE-US: osiągnięcie kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 30 sek. (wg skali BSID-III),
- w badaniu STRIVE-EU: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 10 sek. (wg skali WHO).

Dla RYS:

- w badaniu FIREFISH: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥5 sek. (siedzenie bez podparcia wg skali BSID-III).

W badaniach dla ON A przyjęto definicje kamieni milowych zgodne z definicjami WHO-MGRS lub w skali BSID-III (Bayley). W badaniu dla RYS stosowano definicje kamieni milowych zgodne z definicjami BSID-III (Bayley) oraz HINE-2. Do oceny postępów choroby w badaniach dla ON-A zastosowano skalę CHOP-INTEND oraz BSID-III (Bayley). W badaniu dla RYS wykorzystano skalę CHOP-INTEND, HINE-2 oraz BSID-III (Bayley). W związku z powyższym możliwe jest porównanie skuteczności leczenia ON-A i RYS wyłącznie w odniesieniu do wybranych kamieni milowych wg skali BSID-III oraz wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND.

We wszystkich badaniach dla ON-A oraz RYS oceniano całkowite przeżycie zdefiniowane spójnie jako brak wystąpienia zgonu. Ponadto, w badaniach dla ON-A (START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) oceniano przeżycie wolne od zdarzenia zdefiniowane jako brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji pacjentów. Natomiast w badaniu FIREFISH dla RYS punkt końcowy EFS zdefiniowany jako przeżycie bez trwałej wentylacji definiowanej jako przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji tj. bez tracheostomii lub BiPAP ≥16 godzin dziennie przez >3 tygodnie lub ciągłej intubacji przez >3 tygodnie, przy braku lub po ustąpieniu ostrego, odwracalnego zdarzenia.

Zidentyfikowano zatem różnice pomiędzy badaniami w definicji trwałej wentylacji, która w badaniach dla ON-A stanowi:

- START oraz LT-001: wentylacja mechaniczna (w tym BiPAP) przez ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego;
- STRIVE-US i STRIVE-EU wentylację mechaniczną zdefiniowano jako tracheostomię lub wentylację nieinwazyjną ≥16 godz. dziennie przez ≥14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego (STRIVE-US) lub z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego (STRIVE-EU).

Ponadto we wszystkich badaniach oceniano status przełykania oraz odżywiania. W badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów. Natomiast wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione w badaniach dla ON-A oraz RYS w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, przerwania badania/leczenia, zdarzenia niepożądane (AEs ogółem oraz AEs związane z leczeniem), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs ogółem oraz związane z leczeniem), poszczególne AEs oraz SAEs.

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności (raportowane okresy obserwacji; faza badania, wiek włączenia do badania/ podania leku, różnice w definicjach punktów końcowych) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania START wraz z przedłużeniem LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU oraz FIREFISH stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z RYS w populacji pacjentów z objawowym SMA typu 1. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Nie zidentyfikowano źródeł heterogeniczności stanowiących przeciwwskazania do przeprowadzenia porównań pośrednich o charakterze jakościowym a te, które zaobserwowano są dodatkowo możliwe do zniwelowania w procesie dopasowywania populacji w trakcie wykonywania analizy MAIC (dodatkowe dane opublikowane przedstawione w rozdziale 3.5).

9.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)

Zestawienie danych ON-A vs RYS zostało przeprowadzone, zarówno dla wspólnych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa. Wyniki dla ON-A oraz RYS pochodzące odpowiednio z badań START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU oraz FIREFISH dla większości punktów końcowych przedstawiono z zachowaniem reguły ITT (wyjątek stanowią punkty końcowe dotyczące statusu odżywiania, przełykania oraz ocena postępu choroby przy pomocy skali CHOP-INTEND, zarówno w grupie ON-A, jak i RYS).

Skuteczność ON-A vs RYS w populacji chorych na SMA typu 1 została oceniona na podstawie następujących punktów końcowych:

- Całkowite przeżycia (OS), w tym przeżycie bez trwałej wentylacji (EPS);
- Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego w skalach: BSID-III (ON-A, RYS), WHO-MRGS (dodatkowo dla grupy ON-A, w przypadku braku danych raportowanych w skali BSID-III) oraz HINE-2 (RYS);
- Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND;
- Zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego;

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. W przeprowadzonym zestawieniu danych w przypadku wszystkich badań tj. START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU zostały uwzględnione końcowe wyniki ON-A pochodzące z publikacji pełnotekstowych oraz w przypadku badania LT-001 dane dla daty odcięcia *cut-off* (11 czerwiec 2020 r.) pochodzące z publikacji *Mandell 2021*. Natomiast w przypadku danych dla RYS uwzględniono wyniki końcowe dla RYS pochodzące z publikacji pełnotekstowej *Masson 2022 [153]* dla 24 mies. oraz poster/prezentacje konferencyjne dla fazy *extension* wynoszącej 48 mies. (*cut-off*: 22 listopad 2022 r.) [165, 166].

Analizując dane dla wszystkich włączonych badań klinicznych po stronie ON-A oraz RYS, w pierwszej kolejności korzystano z danych dostępnych w postaci publikacji pełnotekstowych. Następnie, niniejsze dane zostały uzupełnione o informacje przedstawione w dodatkowych materiałach (abstraktach, posterach, prezentacjach konferencyjnych, rejestrach badań klinicznych, raportach EMA/FDA) oraz

W przypadku stwierdzenia niezgodności pomiędzy źródłami, w analizie uwzględniano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych (jeśli dostępne).

W poniższych tabelach, w których prezentowano dane przedstawiono referencje źródłowe dotyczące grupy kompratora –rysodyplamu, natomiast referencje ocenianej interwencji zostały uwzględnione w rozdziale 8.

9.3.1. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)

We wszystkich włączonych badaniach (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU oraz FIREFISH) przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego, zdefiniowanego jako brak wystąpienia zgonu podczas ocenianego okresu obserwacji. Im wyższy odsetek chorych, którzy przeżyli tym wyższa skuteczność leczenia.

Należy zauważyć, że w przypadku badań dla ON-A przedstawiono liczby i odsetki pacjentów pozostające przy życiu, natomiast w przypadku badania FIREFISH dla RYS przedstawiono jedynie odsetki pacjentów oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Autorzy włączonych badań przedstawili również dane dotyczące przeżycia wolnego zdarzenia (EFS) tj. przeżycia bez konieczności stosowania stałej wentylacji.

W badaniu FIREFISH dla RYS punkt końcowy EFS zdefiniowany został przeżycie bez trwałej wentylacji (np. tracheostomia lub BiPAP ≥ 16 godzin/dobę przez ≥ 21 dni lub ciągła intubacja przez min. 21 dni, w przypadku

braku lub po wystąpieniu nagłego, odwracalnego zdarzenia). Natomiast w badaniach dla ON-A stałą wentylację zdefiniowano jako: (1) START, LT-001: wentylację mechaniczną (w tym BiPAP) przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego oraz (2) STRIVE-US i STRIVE-EU: wentylację mechaniczną tj. tracheostomię lub wentylację nieinwazyjną ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego (STRIVE-US), lub z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego (STRIVE-EU).

Tabela 79. Przeżycie całkowite oraz EPS^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)

Punkt końcowy	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				RYS (FIREFISH) (153, 165, 166)	
	START	LT-001	STRIVE-US	STRIVE-EU	Grup 1, kohorta B + grup 2	Faza zostawion
	(kohorta 2)	(kohorta 2)				
	DCO: 14.12.2017 N=12	DCO: 11.06.2020 r. N=10	DCO: 31.12.2019 N=22	DCO: 11.09.2020 N=23	DCO: 12.11.2020 N=58	DCO: 22.11.2022 N=58
	24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies.
Przeżycie całkowite (brak zgonu), n/N (%)	12/12 (100)	10/10 (100)	21/22 (95)	32/33 (97)	53 ^a /58 (91) ^a	53 ^a /58 (91)
Przeżycie wolne od zdarzenia (przeżycie bez stałej wentylacji), n (%)	12/12 (100)	10/10 (100)	20/22 (90)	32/33 (97)	49 ^a /58 (84) ^a	49 ^a /58 (84) ^a

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 24. miesiący po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 14.12.2017 r.); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.06.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 11.09.2020 r.); (5) FIREFISH: 24. miesiący (analiza finalna; cut-off: 12.11.2020 r.) i medianą ekspozycją na RYS wynoszącą 27,7 mies (IQ: 25,1-37,0 mies.) oraz 48 mies. dla fazy przedłużonej (cut-off: 22.11.2022 r.); ^b Obliczone na podstawie dostępnych danych;

Wn podstawie szacunków Kaplana – Meiera, jedno niemowlę zostało ocenzone po wycofaniu się z leczenia w 585. dniu, w wieku 22,9 miesiąca, 1 zmarło ~3,5 miesiąca później. Spośród dziewięciu niemowląt, cztery spełniły definicję ciągłej wentylacji, a pięć zmarło w 24. miesiącu, 5 spośród 11 dzieci, które nie zostały uznane za „wolne od zdarzeń”, sześćdo spełniło definicję ciągłej wentylacji, a pięćdo zmarło. Jedno dodatkowe niemowlę zmarło około 3,5 miesiąca po przerwaniu leczenia i zostało ocenzone w wieku 22,9 miesiąca. Dwóch uczestników wycofało się z badania: jeden oceniany w wieku 34,1 miesiąca, a drugi w wieku 48,2 miesiąca. Kolejnych pięćdo dzieci zostało ocenianych, ponieważ w momencie zbierania danych nie osiągnęły wieku 54 miesiący życia.

Uzyskane wyniki w obu porównywanych grupach (ON-A vs RYS) wskazują na bardzo wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania trwałej wentylacji.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ON-A vs RYS) odnotowano zbliżony odsetek pacjentów pozostających przy życiu wynoszący 95%-100% u pacjentów otrzymujących terapię ON-A oraz 91% leczenie RYS. Prawie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali terapię ON A pozostali przy życiu, z wyjątkiem jednego pacjenta z badania STRIVE-US (97%) oraz jednego pacjenta z badania STRIVE-EU (95%). W badaniu FIREFISH łącznie zmarło 5 pacjentów.

W przypadku chorych na SMA typu 1 uzyskanie tak korzystnych wyników świadczy o wysokiej skuteczności analizowanych interwencji. Co więcej, należy podkreślić, że wyniki jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się wysokiej skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji (LT-001 oraz FIREFISH-extension), gdzie nie odnotowano nowych przypadków zgonów.

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był o co najmniej 11% wyższy w badaniach dla ON-A (START: 100%, LT-001: 100%, STRIVE-US: 95%, STRIVE-EU: 97%) w porównaniu z badaniami dla RYS (FIREFISH: 84%). U 84% niemowląt otrzymujących leczenie RYS w 24. oraz 48. miesiącu badania stwierdzono przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji.

Przy interpretacji wyników, należy pamiętać o zidentyfikowanych różnicach pomiędzy badaniami dotyczących zastosowanych okresów obserwacji oraz definicji trwałej wentylacji.

9.3.2. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III stanowiła w badaniach dla ON-A oraz RYS pierwszorzędowy punkt końcowy.

We włączonych badaniach analizowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe w rozwoju ruchowym. W badaniach dla terapii ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) wyniki przedstawiono zarówno wg definicji BSID-III (Bayle'a), jak również wg kryteriów WHO (ang. *WHO Multicenter Growth Reference Study; WHO-MGRS*). W badaniu FIREFISH ocena niniejszego punktu końcowego została przedstawiona wg definicji BSID-III (Bayle'a) oraz HINE-2, przy czym prezentowane wyniki dla skali BSID-III dotyczą jedynie oceny samodzielnego siadu (≥ 30 sekund oraz ≥ 5 sekund), samodzielnego stania oraz samodzielnego chodu. A zatem, celem zachowania jak największej zgodności pomiędzy porównywanymi grupami w poniższym zestawieniu uwzględniono dla ww. zbieżnych punktów końcowych skalę BSID-III, a w przypadku pozostałych kamieni rozwoju motorycznego (kontrola głowy, obracanie z tyłu na boki, stanie z podparciem oraz chód z podparciem) uwzględniono skalę BSID-III po stronie ON-A oraz HINE-2 po stronie RYS. Definicje ocenianych kamieni milowych wg skali BSID-III /HINE przedstawiono w załączniku analizy. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze różnice w przyjętych definicjach ww. skal.

Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby u dzieci chorych na SMA typu 1 wskazują, że w przypadku braku leczenia nigdy nie osiągną samodzielności w siedzeniu bez podparcia.

Jak wskazują wyniki przedstawione w poniższej tabeli, punkt końcowy zdefiniowany jako siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund osiągnęło odpowiednio 49%, 64% oraz 75% pacjentów otrzymujących ON-A w badaniach START/LT-001 (kohorta 1), STRIVE-US oraz STRIVE-EU w porównaniu do 40% i 62% w badaniu FIREFISH odpowiednio po 24. i 48. miesiącach. Z kolei, odsetki pacjentów, którzy siedzieli samodzielnie przez co najmniej 5 sekund były większe w grupie ON-A (92%), niż RYS (60%) po 24 mies.

Dla okresu obserwacji trwającego do 24 mies. odnotowano przewagę ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) nad RYS (FIREFISH) w zakresie następujących kamieni milowych rozwoju motorycznego:

- Samodzielne stanie (wg BSID-III): 4 pacjentów (ON-A) vs 0 pacjentów (RYS).
- Samodzielne chód (wg BSID-III): 4 pacjentów (ON-A) vs 0 pacjentów (RYS).
- Kontrola głowy (BSID-III lub HINE-2): 78%-92% (ON-A) vs 64%.
- Obracanie z tyłu na boki (BSID-III lub HINE-2): 58%-75% (ON-A) vs 40% (RYS).
- Stanie z podparciem (BSID-III lub HINE-2): 5%-17% (ON-A) vs 12% (RYS).
- Chód z podparciem (BSID-III lub HINE-2): 3%-17% (ON-A) vs 2% (RYS).

Co istotne, do 24 mies. od rozpoczęcia terapii ON-A, 4 pacjentów zaczęło samodzielnie chodzić, podczas gdy umiejętność ta została osiągnięta przez 1 pacjenta leczonego RYS dla 48 mies.

Osiągnięte po 24 miesiącach od podania ON-A kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane u wszystkich pacjentów (100%) w długoterminowej obserwacji przedstawionej w badaniu LT-001, czyli podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku. Natomiast faza przedłużona badania FIREFISH wskazuje, że dla 48 mies. badania obserwowano nieznaczną poprawę ocenianych kamieni milowych rozwoju motorycznego tj.: samodzielny siad ≥ 30 sekund (z 40% po 24 mies. na 62% po 48. mies.), samodzielne stanie (z 0% na 5%), samodzielny chód (0% na 2%), kontrola głowy (64% na 67%), obracanie z tyłu na boki (40% na 45%), stanie z podparciem (12% na 16%), chód z podparciem (2% na 12%).



Tabela 80. Osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego^a w populacji z objawowym SMA: ON-A1 (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS1 (REFRESH)

Punkt końcowy	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				RYS (REFRESH)	
	START (kohorta 2) 01.01.14-12.2017	LT-001 (kohorta 2) 01.01.11.04.2020*	STRIVE-US 01.01.11.12.2019	STRIVE-EU 01.01.11.09.2020	Ony 1, kohorta B + csp1 ^b 1.00.01.11.2021	Poza obserwację 01.01.11.11.2021
	24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies./m
≥ 30 sekund (BSID-II)	9/12 (75)	bd ^c	14/22 (64)	16/33 (49)	23/58 (40)	36/58 (62)
≥ 10 sekund (WHQ-MGDS)	10/12 (83)	bd ^c	13/22 (60)	15/33 (46)	bd	bd
≥ 5 sekund (BSID-II)	11/12 (92)	bd ^c	bd	bd	35/58 (60)	37/58 (62)
Samodzielne stanie (wg BSID-II), n/N (%)	2/12 (17) ^a	bd ^c	1/22 (5)	1/33 (3)	0/58 (0)	3/58 (5)
Samodzielny chód (wg BSID-II), n/N (%)	2/12 (17) ^a	bd ^c	1/22 (5)	1/33 (3)	0/58 (0)	1/58 (2)
Kontrola głowy (wg BSID-II) lub HINE-2 ^b , n/N (%)	11/12 (92) ^a	bd ^c	17/20 (85)	23/33 (70)	37/58 (64)	39/58 (67)
Obroty z tyłu na boki (BSID-II) lub HINE-2 ^b , n/N (%)	9/12 (75) ^a	bd ^c	13/22 (59)	19/33 (58)	23/58 (40)	26/58 (45)
Stanie z podparciem (BSID-II) lub HINE-2 ^b , n/N (%)	2/12 (17) ^a	bd ^c	1/22 (5)	2/33 (6)	7/58 (12)	9/58 (16)
Chód z podparciem (BSID-II) lub HINE-2 ^b , n/N (%)	bd	bd ^c	1/22 (5)	1/33 (3)	1/58 (2)	7/58 (12)

^a Punkt końcowy przedmiotowe dla następujących obszarów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 24. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.04.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna); (5) RYS (kohorta B + csp1) – 24. miesiąc (analiza finalna); (6) 12.11.2021 r.) z mediana obserwowanej na RYS wynoszącej 27,7 mies (Q05: 25, 3-32,0 mies.) oraz 48 mies. dla fazy przedmiotowej (cut-off: 22.11.2022 r.). Wyniki przedstawiono na populacji pacjentów z csp1 i kohorty B oraz csp2, dla których było dostępne ocenianie punktu końcowego w 4,8 miesiącu (N=47); b) – Brak amilan w fazie przedmiotowej badania (LT-001), względem danych uzyskanych w ramach badania przedmiotowego START; c) – Pacjenci, dla których nie były dostępne wyniki oceniania w 48 mies. traktowane jako niesprowidlowanych (non-responder); d) W trybie kamienia milowego osiągnięte podczas planowanej fazy badania START zostały podtrzymane (ang. no regression or loss of function); e) Brak informacji odnośnie deficytu w której raporowanie osiągnięte kamienie milowe (BSID-II /WHQ); f) Liczba pacjentów, których kamień milowy osiągnięty dobowo u 1 pacjenta w porównaniu ze stanem w momencie zakończenia badania START (pigułki przez lekarza), jednak wyniki ten nie został jeszcze potwierdzony przez centralną komisję

9.3.3. Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND

W badaniach dla ON-A (START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) oraz RYS (FIREFISH) ocena postępu choroby dot. zaburzeń nerwowo-mięśniowych była przedstawiona w oparciu o wyniki w skali CHOP-INTEND.

Należy zauważyć, że w przypadku terapii ON-A nie zidentyfikowano wyników dotyczących ocenianego punktu końcowego dla dłuższego follow-up tj. w badaniu LT-001.

Odsetki pacjentów, którzy uzyskali ≥ 40 pkt., ≥ 50 pkt. lub ≥ 60 pkt. w skali CHOP-INTEND były większe w grupie ocenianej interwencji, w porównaniu do grupy komparatora (RYS).

Warto podkreślić, że 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 większości pacjentów otrzymujących terapię ON-A (START: 92%; STRIVE-US: 95%; STRIVE-EU: 74%) oraz RYS (74% dla 24 mies. i 85% dla 48 mies.).

Najwięcej chorych w grupie ON-A oraz RYS osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND wynoszący ≥ 40 pkt. Należy jednak podkreślić, że w grupie komparatora blisko połowa chorych (48%) w 24 miesiącu osiągnęła wynik wynoszący ≥ 50 punktów, podczas gdy w grupie ocenianej interwencji

W grupie pacjentów otrzymujących terapię genową ON-A u około 1/3 pacjentów (27%) po 24 mies. (START) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 60 punktów, natomiast odsetek chorych z takim wynikiem w grupie RYS wynosił ok. 9%.

Warto podkreślić, że u wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A w badaniu START oraz STRIVE-US wynik w skali CHOP INTEND wzrósł o ≥ 4 pkt., co uznawane jest za istotną klinicznie odpowiedź na leczenie. Podobnie, w przypadku pacjentów stosujących RYS w badaniu FIREFISH część 2 (N=41) wynik w skali CHOP INTEND był istotny klinicznie i wzrósł o ≥ 4 pkt. względem wartości początkowej u 90% chorych w czasie 24 mies. Średnia zmiana wyniku CHOP-INTEND

Po 24 mies. od podania ON-A zmiana średniej wartości CHOP-INTEND względem wartości początkowej wynosiła 30,7 pkt (START) i była zbliżona do tej średniej po stronie RYS, gdzie wynosiła 28,2 pkt. dla 48 mies.

Szczegółowe dane zestawiające wyniki ON-A vs RYS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND⁹ w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FISHER SM)

Punkty końcowe	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)					RYS (FISHER SM)	
	START (kohorta 2) DCC: 11.08.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DCC: 11.08.2017 r. N=10	STRIVE-US DCC: 11.11.2019 N=22	STRIVE-EU DCC: 11.09.2020 N=33	0+1d 1, kohercja B + total 2 DCC: 11.10.2020 N=58	Data oceny DCC: 22.11.2022 N=47	
	28 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. leczenia	38 mies. leczenia	24 mies.	48 mies.	
Ocena postępu choroby wg CHOP-INTEND, n/N (%)							
≥ 40 punktów	11/12 (92)	bd	21/22 (95)	24/33 (73)	43/58 (74)	46/47 (85) †	
≥ 50 punktów	10/11 (91)****	bd	14/22 (64)	14/33 (42)	28/58 (48)	31/47 (66) †	
≥ 60 punktów	3/11 (27,3)****	bd	5/22 (23)	3/33 (9)	5/58 (9)	bd	
Zmiana wyniku CHOP-INTEND względem wartości początkowej, pkt.	N=6	-	-N=15	-	N=52	N=47	
	30,7 (bd)	bd	19,3 (9,13)	bd	bd	28,2**	
	55,0 (bd)	bd	bd	bd	bd	*27 (20-31) bd	

† Punkty końcowe przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 28. miesięcy po podaniu ON-A (analiza finalna); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.08.2017 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. leczenia (analiza finalna); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. leczenia (analiza finalna); (5) kohercja B + total 2 – ukończenie 27,7 mies. leczenia (DCC: 25.10.2020 r.) z mediana ekwivalencji na RYS wynoszącej 27,7 mies. (DCC: 25.10.2020 r.). Wyniki przedstawiono na populacji pacjentów z częścią 1 choroby II oraz częścią 2, dla których była dostępna ocena tego punktu końcowego w 4,8 miesiącu (N=7), ** dane odczytane z wykresu; * Obliczone na podstawie dostępnych danych

9.3.4. Status odżywiania oraz przełykania

We włączonych badaniach przedstawiono również porównanie ON-A względem RYS w zakresie statusu żywieniowego: zdolności przełykania oraz karmienia doustnego. Przy interpretacji prezentowanych w poniższej tabeli wyników należy mieć na uwadze różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych.

Przełykanie w badaniu FIREFISH zdefiniowano jako zachowanie zdolności przełykania. Natomiast w badaniach dla ON-A przedstawiono dane dotyczące zdolności bezpiecznego przełykania: (1) rzadkich płynów lub (2) umożliwiającego karmienie doustne. Zarówno w badaniach dla ON-A, jak i RYS analizowano również odsetki pacjentów, karmionych wyłącznie doustnie.

Wyniki badania FIREFISH dla komparatora wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w zakresie odsetka chorych, u których w czasie 24 miesięcy zachowano zdolność przełykania wynoszącą 98%. Umiejętność ta została zachowana w dłuższym, 48 miesięcznym okresie obserwacji (96%). Natomiast w przypadku terapii ON-A zdolność do bezpiecznego przełykania płynów odnotowano u 83% pacjentów w badaniu START, 55% pacjentów w badaniu STRIVE-US oraz 39% w badaniu STRIVE-EU. Ponadto w badaniu START aż 92% pacjentów zachowało zdolność do bezpiecznego przełykania umożliwiającego karmienie doustne, a w przypadku pozostałych badań STRIVE-US oraz STRIVE-EU odsetki te wyniosły odpowiednio: 55% i 39% pacjentów.

Zachowana zdolność do wyłącznego karmienia doustnego odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów stosujących porównywane terapie: 50% (START) do 86% (STRIVE-EU) dla terapii ON-A vs 71% w 24. mies. oraz 84% w 48 mies. dla terapii RYS. Przy interpretacji wyników należy pamiętać o różnicach w analizowanych okresach obserwacji.

Tabela 82. Status odżywiania oraz przełykania^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)

Punkt końcowy		ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				RYS (FIREFISH) [159, 165, 166]	
		START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 r. N=10	STRIVE-US DCO: 31.12.2019 N=22	STRIVE-EU DCO: 11.09.2020 N=33	Grupę 1, kohorta B + część 2 DCO: 12.11.2020	Faza extension DCO: 22.11.2022
		24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. tytuła	18 mies. tytuła	24 mies.	48 mies. ^{AA}
Zdolność przełykania, n/N (%)	Rzadkich płynów	10/12 (83)	bd	12/22 (55)	9/23 (39)	bd	bd
	Umożliwiająca karmienie doustne	11/12 (92)	bd	12/22 (55)	9/23 (39)	bd	bd
	Zachowana zdolność przełykania	bd	bd	bd	bd	30/31* (98)	47/49* (96)
Status odżywiania, n/N (%)	Wyłącznie karmienie doustne	6/12 (50)	bd	bd	19/33 (58)	41*/38* (71 ^A)	41/49† (84)

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 24. miesięcy po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 14.12.2017 r.); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.06.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. tytuła (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. tytuła (analiza finalna; cut-off: 11.09.2020 r.); (4) FIREFISH: 24. miesięcy (analiza finalna; cut-off: 12.11.2020 r.) z medianą ekspozycji na RYS wynoszącą 27,7 mies (Q0: 25,3-32,0 mies.) oraz 48 mies. dla fazy przedłużonej (cut-off: 22.11.2022 r.); * Obejmuje pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (41 pacjentów w 12. i 24. mies.); †Zdolność do karmienia oceniano u 49 dzieci w 48. miesiącu; ^AObliczone na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zastosowanie ocenianej interwencji w populacji objawowych pacjentów z SMA oraz dwoma kopiami genu SMN2 charakteryzuje się zbliżonym statusem odżywiania (zachowana zdolność przełykania, karmienia doustnego) względem populacji dzieci stosujących RYS.

9.3.5. Przerwanie udziału w badaniu/ rezygnacja z leczenia

Ze względu na charakter terapii genowej ocenianą interwencją (tj. jednorazowe podanie ON-A) – w badaniach START (kohorta 2), LT 001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU nie oceniano przerwania leczenia ON-A. Należy jednak zauważyć, że w badaniach dla ocenianej interwencji przedstawiono wyniki w zakresie przerwania udziału w badaniu (rezygnacji/wycofania z badania). W przypadku badania FIREFISH dla RYS przedstawiono dane dotyczące zarówno przerwania badania i/lub leczenia (RYS to terapia ciągła przyjmowana doustnie raz na dobę). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki łączne tj. przerwania badania/leczenia ogółem.

Z uwagi na specyfikę ocenianego punktu końcowego oraz prezentowanych danych w grupie komparatora pochodzących z badania FIREFISH, wyniki RYS przedstawiono zarówno osobno dla części 1 badania (kohorta B; N=17 pts.) oraz części 2 badania (N=41 pts.), jak i łącznie (N=58 pts.).

Liczebność pacjentów włączonych do badań po stronie ON-A (START – kohorta 2, LT 001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) wynosiła łącznie N=67 pts. oraz N=58 pts. włączonych do badania FIREFISH (część 1 kohorta B + część 2) po stronie RYS.

Przerwanie udziału w badaniach dla ON-A odnotowano łącznie u 4 pacjentów: 3 pacjentów z badania STRIVE-US (w tym 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; u jednego dziecka wystąpiło zdarzenie niepożądane, które zakończyło się zgonem, a u jednego niemowlęcia przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego tj. niewydolności oddechowej stopnia 3.) oraz 1 pacjent z STRIVE-EU (1 pacjent przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych: niewydolność oddechowa i leukoencefalopatia, które zakończyły się zgonem). łącznie badanie FIREFISH (wyniki finalne + faza extension) przerwało 7 pacjentów: 2 pacjentów (2 pts. zmarło z powodu wystąpienia powikłań oddechowych związanych z SMA odpowiednio w trakcie 12-mies. i <24 mies. okresu leczenia) dla części 1 (kohorta B) oraz 3 pacjentów dla części 2, a także 2 pacjentów po 48 miesiącach podczas fazy przedłużonej.

Tabela 83. Przeniesienie badania / przeniesienie leczenia* w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FREESH)

Punkty końcowe	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)		RYS (FREESH)	
	START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017 N=12	STRIVE-US DCO: 11.12.2019 N=22	Capd 2 DCO: 12.11.2020 N=41 [35]	Capd 2 DCO: 12.11.2020 N=48 [33]
Przeniesienie badania/liczenia ogółem, n (%)	0 (0)	3 (13,6)*	2 (11,8)*	3 (7,3)**
				2 pta. podczas extensions

* Punkty końcowe przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 28. miesiący po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (2) STRIVE-US – ukończenie 28 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (4) STRIVE-EU – ukończenie 28 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.09.2020 r.); (4) FREESH: 12 miesięcy dla Capd 1, kohorta 2 oraz 24 miesięcy dla Capd 2 oraz łącznych wyników (analiza finalna; cut-off: 12.11.2020 r.) oraz 48 mies. choroby przedłużonej (cut-off: 22.11.2022 r.). ** Jeden pacjent przeżył badania oraz 2 pacjentów (3,2%) przeniósł udział w badaniu z powodu TEAE; u jednego dziecka (4,2%) wystąpiło zakażenie nieobjęte, które zakończyło się zgonem, au jednego niemowlęcia przeważało zakażenie z powodu zdarzenia niepodlegającego kwalifikacji oddechowej stopnia 3. (ang. respiratory distress Grade 3). ** Jedno niemowlę przeżyło udział w badaniu z powodu TEAE obejmującego niewydolność oddechową i leukoencefalopatię, które zakończyło się zgonem; * 2 chorych zmarło z powodu wystąpienia powikłań oddechowych związanych z SMA odpowiednio w trakcie 12-miesięcznego i 24-miesięcznego okresu leczenia; ** 3 chorych (7,3%), którzy zmarli z powodu powikłań oddechowych związanych z SMA

9.3.6. Bezpieczeństwo terapii

We włączonych badaniach dla ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) oraz RYS (FREESH) analizowano częstotść występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem, zgony oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Analizowano wyłącznie punkty końcowe dot. bezpieczeństwa, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach dla ramienia ON-A. Ocena poszczególnych zdarzeń niepożądanych ON-A vs RYS dotyczyła odsłonięcia najczęstszego wystąpienia najczęściej obserwowanych AEs oraz SAEs (raportowanych jednocześnie w grupie ON-A oraz RYS).

Tabela 84. Zdazenia niepożądane (ogółem, ciągłe, związane z leczeniem)* w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-4-ohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (RIFERSH)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)			RYS (RIFERSH)	
	START (ohorta 2) DOI: 14.12.2017 N=12	STRIVE-US DOI: 11.04.2019 N=22	STRIVE-EU DOI: 11.09.2020 N=33	Ohc 1, Rchorta B + czc 2 DOI: 12.11.2020 N=58	Rys extension DOI: 22.11.2022 N=58 (45, 144)
Zdarzenia niepożądane (A/B)	12 (100)	bd	32 (97,0)	58 (100)	58 (100)
AEs ogółem	3 (25,0) [#]	bd	24 (73) [#]	8 (14)	30 (17)
AEs związane z leczeniem	10 (83,3)	7 (70)	19 (58)	40 (69)	46 (78)
Część zdarzeń niepożądane	1 (8,3)	0 (0)	6 (18) [#]	0 (0)	2 (3)
Zdarzenia niepożądane z 3 stopnia	10 (83)	bd	bd	34 (59)	36 (66)
Zgon	0 (0)	0 (0)	1 (3) [#]	6 (10)	6 (10) [#]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)	1 (3) [#]	5 (9) ^{##}	5 (9) ^{##}

*Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (ohorta 2) – 24. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 14.12.2017 r.); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.06.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 11.09.2020 r.); (4) RIFERSH 11,2 miesiący dla czc 1, Rchorta B oraz 24 miesiący dla czc 2 oraz łącznych wyników (analiza finalna; cut-off: 12.11.2020 r.) oraz 48 mies. dla Rys prowadzącej (cut-off: 22.11.2021 r.). Pod momentu zakończenia zbierania danych w analizie obserwowano na cut-off 24 listopada 2019 r. do momentu zakończenia gromadzenia danych dla cut-off: 22 listopada 2022 r. nie odnotowano żadnych dodatkowych zgłoszeń. Jedyną nieoczekiwaną zmianą około 3,5 miesiąca po przewidywanym zakończeniu zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu zainicjowano w okresie leczenia 1AE zostało uznane za związane z leczeniem (rozmiar efektu w opisie badania, jeśli zdarzenie zostało scharakteryzowane jako niezwiązane, możliwe, nieodpowiednie lub definitywnie związane z leczeniem). # SAE zdefiniowano jako zdarzenie skutkujące śmiercią, wymagające hospitalizacji, wymagające przedłużenia trwania hospitalizacji, powodujące trwały lub znaczący niepełnosprawność lub są ważnym zdarzeniem medycznym, które mogłyby zapobiec pacjentowi lub wymagać interwencji medycznej aby mu zapobiec. ^{##} Obliczone na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ON-A: 9,7%-10,0% vs RYS: 1,00%) oraz jedno SAE (powyżej 60% podczas fazy podstawowych badań oraz 70% i powyżej podczas obserwacji długoterminowej/ekstensyjnej) był porównywalny wśród pacjentów leczonych ON-A oraz RYS, natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, był wyższy wśród pacjentów otrzymujących RYS (6 pacjentów) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ON-A (2 pacjentów). Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS.

Tabela 85. Porównanie z danymi niepołączone: AEs oraz SAEs w populacji z objawami SMAA: ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREISH) [158, 166]

Punkty końcowe wy. n (%)	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)		RYS (FIREISH) [158, 166]		
	START (kohorta 2) DOC: 14.12.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DOC: 11.06.2019 N=22	STRIVE-US DOC: 11.11.2019 N=33	STRIVE-EU DOC: 11.09.2020 N=33	Cość 1, kohorta B + cość 2 DOC: 22.11.2022 N=68
Najczęściej odnotowane zdarzenia niepołączone					
Zaburzenie (infekcja) górnych dróg oddychawczych	10 (83,3)	bd	11 (50)	11 (33)	32 (55)
Gorączka	7 (58,3)	bd	12 (55)	22 (67)	35 (62)
Zapalenie płuc	7 (58,3)	bd	3 (14)	5 (15)	28 (48)
Zaparcie	6 (50,0)	bd	9 (41)	7 (21)	15 (26)
Biegunka	3 (25,0)	bd	4 (18)	5 (15)	14 (24)
Zapalenie nosogardzieli (jamy gardłowo-nosowej)	bd	bd	bd	4 (12)	12 (21)
Wodnisty wydziół z nosa / Nieżyt nosa	3 (25,0)	bd	bd	bd	10 (17)
Wymioty	8 (67)	bd	4 (18)	8 (24)	10 (17)
Kaszal	5 (42)	bd	7 (32)	6 (18)	8 (14)
Zębkowanie	bd	bd	5 (23)	bd	8 (14)
Najczęściej odnotowane zdarzenia związane z niepołączeniem					
Zapalenie płuc	7 (58)	3 (30)	2 (9)	4 (12)	20 (34)
Niewydolność oddechowa (ang. Respiratory distress)	2 (17)	1 (10)	4 (18)	bd	5 (9)
Ostra niewydolność oddechowa (ang. Acute respiratory failure)	0 (0)	3 (30)	bd	bd	3 (5)
Niewydolność oddechowa (ang. Respiratory failure)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	bd	3 (5)

Punkt końcowy, n (%)	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				RYS (RRFSFH) [15], 16, 16B]	
	START (kohorta 2) DOD: 11.06.2020 r. N=20	LT-001 (kohorta 2) DOD: 11.06.2020 r. N=20	STRIVE-US DOD: 11.12.2019 r. N=22	STRIVE-EU DOD: 11.09.2020 r. N=23	Grupa 1, kohorta B + grupa 2 DOD: 22.11.2022 r. N=58	Grupa 2, kohorta B + grupa 2 DOD: 22.11.2022 r. N=58
Niedodma (ang. Atelectasis)	1 (5)	bd	bd	bd	2 (3)	bd
Zapalenie oskrzeli (ang. Bronchitis)	0 (0)	2 (20)	2 (9)	bd	2 (3)	bd
Zatrzymanie płynu w płucach (ang. Cardiac arrest)	bd	0 (0)	bd	bd	2 (3)	bd
Odwodnienie (ang. Dehydration)	1 (5)	3 (30)	bd	bd	2 (3)	bd
Zaburzenia w przewodach oddechowych	1 (5)	1 (10)	bd	bd	2 (3)	bd
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	1 (5)	0 (0)	bd	bd	2 (3)	bd
Zaburzenia (infekcje) dróg oddechowych	bd	bd	bd	3 (9)	2 (3)	bd
Hospitalizacje						
Konieczność 2x hospitalizacji**	10 (52)	bd	bd	bd	38* (66*)	bd
Średnioroczny wskaźnik hospitalizacji (zakres)	2,1 (0; 76)	bd	bd	bd	0,92 (bd)	0,63 (bd)

* Punkt końcowy przedmiotowy dla następujących obszarów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 24. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna, cut-off: 31.12.2020 r.); (2) STRIVE-US – 36. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna, cut-off: 31.12.2020 r.); (3) STRIVE-EU – 36. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna, cut-off: 31.12.2020 r.); (4) RYS (kohorta B) – 48. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna, cut-off: 31.12.2020 r.); (5) RYS (kohorta A) – 48. miesiąc po podaniu ON-A (analiza finalna, cut-off: 31.12.2020 r.). ** Wykazano 27,7 mies. (zakres: 25,3-33,0 mies.) oraz 4,8 mies. dla grupy przedmiotowej (cut-off: 22.11.2022 r.). * Obliczone na podstawie dostępnych danych

Zakażenia górnych dróg oddechowych oraz gorączka to najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane występujące z podobną częstością, zarówno w grupie ON-A oraz RYS:

- Zakażenie górnych dróg oddechowych (ON-A: 55% vs 55% i 62%),
- Gorączka (ON-A: 60% vs 53% i 62%).

Do zdarzeń niepożądanych występujących częściej wśród pacjentów leczonych ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS (FIREFISH wraz z fazą extension) należały:

- zaparcia (50%, 41% i 21% vs 26%),
- wymioty (67%, 18% i 24% vs 17% i 19%),
- kaszel (42%, 32% i 18% vs 14 i 19%).
- Ząbkowanie (STRIVE-US: 23% vs 14%)

Do zdarzeń niepożądanych występujących częściej wśród pacjentów leczonych RYS (FIREFISH wraz z fazą extension) w porównaniu z pacjentami leczonymi ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) należały:

- zapalenie płuc (łącznie: 29% vs 40% i 48%),
- zapalenie jamy gardłowo-nosowej (STRIVE-EU: 12% vs 121% i 26%).

Wśród pacjentów leczonych ON-A (START-kohorta 2 i LT-001, STRIVE-US) w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS (FIREFISH wraz z fazą extension) częściej raportowano następujące SAE (ciężkie zdarzenia niepożądane):

- zapalenie płuc (58% i 30%, 9% vs 34% i 43%),
- niewydolność oddechowa ang. *respiratory distress* (1,7% i 10%, 18% vs 9%, 10%),
- ostrą niewydolność oddechową (LT-001: 30% vs 5%),
- zapalenie oskrzelików (0% i 20%, 9% vs 3%),
- odwodnienie (8% i 30% vs 3%),
- zakażenia dróg oddechowych (STRIVE-EU: 9% vs 3%).

Odpowiednio u żadnego lub 1 pacjenta z grupy ON-A (START, kohorta 2 lub LT-001) vs u 2 pacjentów z grupy RYS odnotowano wystąpienie takich ciężkich zdarzeń niepożądanych jak:

- niedodma (1 pacjent vs 2 pacjentów),
- zatrzymanie akcji serca (0 pacjentów vs 2 pacjentów),
- zakażenie dolnych dróg oddechowych (1 pacjent w START oraz 1 pacjent w LT-001 vs 2 pacjentów),
- wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (1 pacjent vs 2 pacjentów).

10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ON-A W PORÓWNIANIU Z NUS W POPULACJI Z OBJAWOWYM SMA – ZESTAWIENIE DANYCH

10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (onasemnogen abeparwovek, ON-A) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem: nusinersenem (NUS) w populacji z klinicznie rozpoznanym, objawowym SMA, u pacjentów w wieku do 6 mies. życia (<180 dni) w momencie podania terapii.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem jest identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla NUS w medycznych bazach [REDAKTOWANE] oraz w ramach aktualizacji INAR w 2023 r.) danych celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania ON-A vs NUS. W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano następujące opublikowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy porównującej ON-A vs NUS dla populacji z objawowym SMA:

- dla onasemnogen abeparwovek (ON-A):
 - START (kohorta 2) oraz jego przedłużenie LT-001;
 - STRIVE-US;
 - STRIVE-EU;
- dla (NUS):
 - ENDEAR wraz z przedłużeniem SHINE (*open-label extension*).

Do długoterminowego badania SHINE włączano pacjentów z pochodzących badania ENDEAR, a także z badań: EMBRACE, CHERISH, CS12, CS3A. Jedynie badanie ENDEAR spełnia kryteria włączenia do niniejszego przeglądu w zakresie porównania ON-A vs NUS, a zatem poniżej uwzględniono wyłączenia długoterminowe dane raportowane w badaniu SHINE dotyczące pacjentów, którzy rozpoczęli terapię NUS w badaniu ENDEAR tj. ENDEAR/SHINE.

Wszystkie odnaleziono badania kliniczne dla ON-A to badania eksperymentalne bez randomizacji, bez aktywnych grup kontrolnych (jednoramienne). Natomiast badanie ENDEAR stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną III fazy z grupą kontrolną (*sham-controlled*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NUS w porównaniu z terapią pozorowaną w terapii dzieci z klinicznie rozpoznanym objawowym SMA1 z obecnością 2 kopii genu SMN2. W ramach zestawienia danych ON-A vs NUS uwzględniona zostanie jedynie aktywna grupa badania ENDEAR – NUS.

Badanie START składało się z 2 kohort, różniących się dawką ON-A, jednak tylko dawkowanie w kohorcie 2 (12 pacjentów) odpowiadało dawkowaniu zgodnemu z ChPL Zolgensma® i zostało uwzględnione w analizie. Badania START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU zostały już zakończone oraz dostępne są dla nich wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych, w związku z czym ich wyniki zostały przedstawione w ramach podstawowej analizy klinicznej (analizy głównej). Zidentyfikowano również zakończone badanie STRIVE-AP (*cut-off*: 11.06.202 r.), ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych do badania STRIVE-AP są wyniki zamieszczone w rejestrze [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03837184) [NCT03837184] [122] oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby

wynoszącą zaledwie 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie. W związku z czym, jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS), a jedynie włączone do analizy uzupełniającej i przedstawione w Załączniku 16.7.

Randomizowane badanie ENDEAR dla NUS zostało zakończone i dostępne są wyniki analizy końcowej przedstawione w publikacji *Finkiel 2017* [123] z datą cut-off: 16 grudzień 2016 r. (oraz datą ostatniej wizyty pacjenta: 21 listopada 2016 r.). Planowany okres obserwacji w badaniu ENDEAR wynosił 13 mies., jednak badanie zostało zakończone przedwcześnie, w momencie, gdy mediana okresu obserwacji w ramieniu NUS wynosiła 280 dni.

Odnalezione w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań dla ON-A oraz NUS, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności (Rozdział 10.2) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania START (kohorta 2) + LT-001; STRIVE-US; STRIVE EU (po stronie ON-A) oraz ENDEAR/SHINE (po stronie NUS) stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z NUS. Pomędzy włączonymi badaniami (ON-A oraz NUS) zidentyfikowano różnice w zakresie zidentyfikowanych okresów obserwacji:

Dla ON-A:

- Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (cut-off: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe *Mendell 2017*, *Al-Zaidy 2019a*, *Al-Zaidy 2019b*, *Lowes 2019*,
- Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji *Mendell 2021* oraz 83,5 mies. po podaniu leku (cut-off: 23 maj 2022 r.) przedstawiona w abstrakcie *Mendell 2023*,
- Badanie STRIVE-US – 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – *Day 2021*,
- Badanie STRIVE-EU – 18 mies. życia (cut-off: 11 wrzesień 2020 r.) – *Mercuri 2021*,

Dla NUS:

- Badanie ENDEAR – mediana czasu trwania leczenia wynosząca 280 dni (zakres: 6-442 dni) w grupie NUS (cut-off: 16 grudzień 2016 r.) – publikacja pełnotekstowa *Finkiel 2017* [123],
- Badanie SHINE (tylko dane dotyczące przedłużenia badania ENDEAR) – kontynuowanie podczas fazy rozszerzonej badania (faza extension); dostępne wyniki 4 analiz okresowych:
 - cut-off: 30 czerwca 2017 r. z medianą czasu trwania badania: 9,2 mies. (poster *Castro 2018*) [130] oraz abstrakty konferencyjne [131-134]),
 - cut-off: 15 października 2018 r. – z medianą czasu trwania badania: 997,5 dni (zakres: 6-1517 dni); [135-138],
 - cut-off: 27 sierpnia 2019 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 35,4 mies. (zakres: 3,4-45,4 mies.) dla pacjentów kontynuujących leczenie NUS (ENDEAR/SHINE); (prezentacja/poster *Dornas 2020* [141], *Castro 2020* [139] oraz abstrakty [140, 141, 142, 143, 144, 145, 146]),
 - cut-off: 19 sierpnia 2021 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 5,3 lat (zakres: 0-7,0 lat) (poster *Tulinus 2022* [147]).

Mając na uwadze fakt, że wyniki końcowe badania ENDEAR dla nusinersenu dotyczą znacząco krótszego okresu obserwacji (tj. mediana wynosząca dla NUS: 280 dni), niż w badaniach dla ON-A (24 mies. po podaniu ON-A lub 18 mies. życia) odstąpiono od ich uwzględnienia w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności klinicznej. Celem wiarygodnego przedstawienia zestawienia danych ON-A vs NUS wykorzystano z wyników przedłużonego

badania ENDEAR/SHINE, tak aby przedstawić wyniki skuteczności w jak najbardziej zbliżonych okresach obserwacji (szczegóły w poszczególnych podrozdziałach analizy).

Zarówno pacjenci biorący udział w badaniach dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS mieli możliwość uczestniczenia w badaniach stanowiących ich przedłużenie – LT-001 będące przedłużeniem badania START oraz badanie SHINE będące przedłużeniem m.in. badania ENDEAR (ENDEAR/SHINE) pozwalają na przedstawienie zestawienia danych (głównie w zakresie oceny bezpieczeństwa, a także oceny postępu choroby) w zbliżonych okresach obserwacji wynoszących do około 5 lat po przyjęciu pierwszych dawek ocenianych leków. Każdorazowo analizowano dostępność danych po stronie ocenianej interwencji oraz komparatora, tak aby móc zestawiać jak najbardziej wiarygodne oraz zbliżone wyniki porównywanych terapii.



Badanie ENDEAR zostało zakończone przedwcześnie oraz dostępne są wyniki końcowe w postaci publikacji pełnotekstowych: *Finkiel 2017* [123]. Dostępne są dodatkowe dane w postaci wyników zamieszczonych w rejestrach badań klinicznych: NCT02193074 [124, 125], raportów na stronach EMA/FDA/ICUR (EMA 2017 [127], ICER 2019 [126], FDA 2017 [128]), jak również materiały konferencyjne (abstrakt *Kuntz 2018* [129]), z których korzystano tylko w przypadku braku danych w publikacji pełnotekstowej. Natomiast dane dotyczące przedłużonej fazy przedstawione w badaniu SHINE (dla najdłuższej mediany okresu obserwacji wynoszącej 5,3 lat; 1538 dni po przyjęciu pierwszej dawki NUS) dostępne są aktualnie w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji, posterów, abstraktów) [161-166] oraz danych dodatkowych zamieszczonych na stronach rejestrów badań klinicznych: NCT02594124 [149, 150] oraz raportu NICE z 2019 r. [148].

Część zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych zostały wyłączone z raportu powodu braku dodatkowych danych i/lub wyników dla ocenianych punktów końcowych (wyłączone pozycje przedstawiono w rozdziale 17.8.

W związku z powyższym, autorzy przeglądu zdecydowali się na zestawienie danych dla ON-A vs NUS w populacji pacjentów objawowych SMA, uwzględniając najbardziej zbliżone pod kątem definicji punkty końcowe w możliwie najbardziej zbliżonym, a zarazem najdłuższym okresie obserwacji.

Podsumowując, dostępne dowody kliniczne umożliwiają zatem przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym, tj. porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę zestawień tabelarycznych wyników badań dla ON-A i NUS.

Należy pamiętać, że jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z zakończonych badań klinicznych po stronie ON-A (START wraz z przedłużeniem LT-001, STRIVE-EU, STRIVE-US) oraz po stronie NUS (ENDEAR wraz z przedłużeniem w badaniu SHINE), bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (ON-A oraz NUS) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Mając na uwadze fakt, że jakościowe zestawienie danych cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, w rozdziale 3.5 niniejszego opracowania zostały przedstawione 3 opublikowane badania porównania pośrednie (Bischof 2021 [178, █████], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]), w których przedstawiono wyniki MAIC w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego tj. porównującego ON-A względem NUS (Bischof 2021, Bartoli 2020, Dabbous 2019) w populacji pacjentów z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA.

10.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku (Rozdział 16.4). W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań: START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU vs ENDEAR, SHINE (ON-A vs NUS) celem oceny heterogeniczności porównywanych terapii.

Tabela 86. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2^a, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE) – zestawienie danych

Badania	Typ badania	Status badania (DOI)	Zadanie	Kierunek obserwacji	Uzasadnienie populacji	Okres obserwacji + cut-off	Analiza ITT	Ocena skrajności
START (NCT01229532)	Jednoramienne, jednoosłowołe badanie II fazy, nRCT	Zakończony (Grudzień 2017)	NE	Prospektywne	N=12 (kohorta 2 ^a)	Okres obserwacji: 24 mies. po podaniu ON-A (cut-off: 14 grudnia 2017 r.) – finalna analiza ^a	TAK	Skala NICE: 6/8 pkt.
LT-001 (NCT03421977)	Wieloośrodkowe, obserwacyjne przedłużenie badania START	Trwające (wrzesień 2020 r.)	NE	Prospektywne	N=10	Okres obserwacji: 15 lat od momentu włączenia do badania (w roku) • Mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) • Średni okres obserwacji dla kohorty 2: 88,5 miesiąca ^a (cut-off: 28 maj 2022 r.) ^a	TAK	Skala NICE: 6/8 pkt.
STRIVE-US (NCT02386533)	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, nRCT	Zakończony (Lисто пад 2019)	NE	Prospektywne	N=22	Okres obserwacji: 18 mies. była (cut-off: 31 grudnia 2019 r.) – finalna analiza ^a	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.
STRIVE-EU (NCT03461269)	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, nRCT	Zakończony (Wrzesień 2020)	NE	Prospektywne	N=33	Okres obserwacji: 18 mies. była (cut-off: 11 września 2020 r.) – finalna analiza ^a	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.
ENDEAR (NCT0193074)	Wieloośrodkowe, po dwójnie zastępienie badanie III fazy i porównanie do nitrogl, RCT	Zakończony ^a	TAK	Prospektywne	N=60 ^a (grupa NUS)	Okres obserwacji: 13 miesięcy ^a • Mediana czasu trwania leczenia ^a w grupie NUS 280,0 dni (zakres: 6-442 dni) dla cut-off: 16 grudnia 2016 r. – finalna analiza ^a • Ciąg obserwacji (follow-up): do 394. dnia (±7 dni)	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.
SHINE (NCT02594124)	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, nRCT przedłużeniem m.ln. badania ENDEAR ^a	Zakończony	NE	Prospektywne	N=60 ^a (grupa NUS)	Okres obserwacji wynoszący do 3807 dni (5-letni okres leczenia NUS): • Mediana czasu trwania badania ^a : 35,4 mies. (zakres: 3,4-45,4 mies.) dla cut-off: 27.08.2019 • Mediana czasu trwania badania ^a : 5,3 lat (0-7 lat) dla cut-off: 19.08.2021 ^a	TAK	Skala NICE: 7/8 pkt.

DIS – data zakończenia badania (ang. date of study completion); * Na pierwszy dostępny cut-off ankiety dotę zakończenia badania; **Wieloletnia czasa trwania badania (ang. median time on study); *** Najdłuższy dostępny cut-off; * Badanie START służyło do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa dla wiązki SMA-1, jednak tylko do momentu zakończenia w kohortie 2 (32 pacjentów) odpowiednio do włączenia zgodnego z ChRL Zolgenzema® i zostało uwzględnione w analizie; *ON-A: zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa dla wiązki SMA-1 w końcowych punktach dotychczasowa ocena; **Tylko wyniki dotyczące czasu odżywiania, przeżycia oraz ocena postępu choroby przy pomocy skali CHOP-INTEND; * Do badania SHINE włączono pacjentów z badaniem ENDGAR, BARRAGE, CHESSA, CS12, CS3A, jedynie badanie ENDGAR spełnia kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, a zatem uwzględniono wyłącznie dane dotyczące pacjentów pochodzących z badania ENDGAR.

* Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. cut-off: 19 sierpnia 2021 r. (i mediany czasu trwania badania wynoszącej 5,3 lat) wyniki badania SHINE przedstawiono na 105 pacjentów: 80 pacjentów rozpoznanych w czasie leczenia MUS w ramach ENDGAR oraz 25 pacjentów w rozpoznanych w czasie leczenia MUS w ramach SHINE; dane do porównania z badaniem ENDGAR.

Najnowsze dane z badania SHINE, które dotyczyły leczenia MUS w ramach badania ENDGAR i kontynuowały je w ramach SHINE, ponieważ tylko grupa MUS (n=40 pacj.), która od początku była leczona MUS (ENDGAR→SHINE) była przeliczona w ramach SHINE.

* Do badania ENDGAR randomizacji poddano 121 pacjentów: 80 pacj. do grupy MUS oraz 41 pacj. do grupy terapii porównawczej. Jedynie grupa a krytycznego leczenia MUS jest przedmiotem niniejszej oceny; * Planowany okres obserwacji wynosił 13 mies., jednak wyniki analizy skuteczności zostały opublikowane wcześniej przy włączeniu do grupy MUS (niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia); * Tylko wyniki dotyczące oceny funkcji motorycznych zostały testowane dla analizy obserwacyjnej dla cut-off: 15 czerwca 2016. Pozostałe punkty końcowe zostały testowane dla analizy finalnej; * Data ostatniej wizyty pacjenta: 21 listopada 2016; * Zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa dla wiązki SMA-1 w końcowych punktach dotychczasowa ocena; przeżycia oraz ocena postępu choroby przy pomocy skali CHOP-INTEND; ** Analiza ITT została zachowana w przyrodzie osoby bezpieczeństwa oraz statusu statystycznego dla skuteczności.

Tabela 87. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs MUS (ENDGAR, SHINE) – zestawienie danych

Badania	Kryteria włączenia (główne)	Kryteria wyłączenia (główne)
START (NCT02122952)	<ul style="list-style-type: none"> Wiek <65 miesięcy w dniu podania ON-A; Diagnoza SMA-1 zdefiniowana jako biializacja genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) i 2 kopiami genu SMN2; Występnie objawów choroby <65 miesięcy życia; Hipotonia w ocenie klinicznej i opóźnienie w motorce ogólnej, która kontrola głowy, postawa i zaskagłonymi ramionami oraz nieodróżnienie kształtów stawów. 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna infekcja wirusowa; Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tzn. bezotmia i do dodatnim ciśnieniem) lub saturacja <95%; Konieczność stosowania nielaryngijnej wentylacji mechanicznej (np. metodą BIPAP) przez >16 godz./dzień; Choroba współistniejąca, która w opinii badacza stanowiłaby przeszkodę dla terapii genowej; Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia mózgowi lub neuronopatii, cukrzycy; Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania; Miano przeciwciał anty-AAV9 >1:50 o krótko nie z wykorzystaniem testu ELISA; Nieprzebieżowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie; Udział w innym badaniu klinicznym dla SMA, który w opinii badacza stanowiłby przeszkodę dla terapii genowej; Pacjent z objawami aspiracji w oparciu o wyniki testu połknięcia oraz odmawiający dozwolenia na metodę alternatywnych do karmienia do ustnego; Pacjent z modyfikacją c.859G>C w regionie 7, w oparciu o przewidywany tygodniowy fenotyp.
LT-001 (NCT03422977)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent, który otrzymał terapię ON-A w ramach badania START; Zgoda rodziców/ prawnych opiekunów pacjenta oraz zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu, zgodnie z planem wizyt. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak zgody rodziców/ prawnych opiekunów pacjenta lub brak możliwości uczestniczenia w przedmiotowym badaniu START.

Badania	Kryteria włączenia (główne)	Kryteria wyłączenia (główne)
<p>STRIVE-US (NCT03468553)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek <6 miesięcy w dniu podania ONA; • Diagnostyka SMA 1 zdefiniowana jako białaczka genu SMN1 (delekcja lub mutacja punktowa) i 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G>C); • Przeprowadzony test pożyłania przed podaniem ONA; • Poziwy stopień wleku obwodowego, okresowe rozpoczęcie obejmujące palce rąk i nóg, z wyjątkiem RSV; • Zgoda rodziców lub prawnych opiekunów na udział w badaniu z godnie z planem wstępu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewidywana lub przeżytywana operacja lub zabieg kołki szkieletowej w trakcie trwania badania; • Sztuczna <95% w momencie badania przedwzrostowego*; • Tracenie siły lub niepełna niezależność wertykalnej wentylacji mechanicznej**; • Pacjenci i opiekunowie aspirujący lub nie doświadczyć towarzyszących im zmian w oparciu o wyniki testu pożyłania; • Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA lub otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego związku, produktu lub terapii stosowanej z intencją wyłączenia SMA; • Aktywna infekcja wirusowa; • Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia mięśni lub neuropatii, cukrzycy; • Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania; • Infekcja górnego lub dolnego układu oddechowego wymagająca uwagi medycznej, interwencji medycznej lub zwiększonej opieki; • Opóźniona infekcja nie związana z układem oddechowym lub płucami, która wymaga niepotrzebnej uwagi dla terapii genowej; • Miasto przedwieści anty-AAV9 <1:50 o kreślone i wykorzystanie testu ELISA; • Nieprzewidywane wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie; • Przewidywany poważny zabieg operacyjny (np. o powstaniu kręgosłupa lub tracheostomii); • Wiek cięższy niż <55 tyg.; • Pacjenci, których masa ciała w stosunku do wieku jest poniżej 3 procentyła w oparciu o standardy wzrostowe WHO.
<p>STRIVE-EU (NCT03461289)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek <6 miesięcy w dniu podania ONA; • Diagnostyka SMA 1 zdefiniowana jako białaczka genu SMN1 (delekcja lub mutacja punktowa) i 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G>C); • Przeprowadzony test pożyłania przed podaniem ONA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewidywana lub przeżytywana operacja lub zabieg kołki szkieletowej przez ukończeniem 18 miesięcy; • Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tracheostomia i doświadczeniem klinicznym) lub sztuczna <95% w momencie badań przedwzrostowych; • Konieczność stosowania niezależnej wentylacji mechanicznej przez >12 godz./doświadczeniem >2 tyg. przed podaniem ONA; • Pacjenci i opiekunowie aspirujący w oparciu o wyniki testu pożyłania oraz odmawiający stosowania metod alternatywnych do farmacji do ustnego; • Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA lub otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego związku, produktu lub terapii stosowanej z intencją wyłączenia SMA (np. nusinersen, kwas walpoinowy) w dowolnym momencie przed badaniem i przedwzrostowymi; • Aktywna infekcja wirusowa; • Infekcja górna lub dolna układu oddechowego wymagająca uwagi medycznej, interwencji medycznej lub zwiększonej opieki; • Opóźniona infekcja nie związana z układem oddechowym lub płucami, która wymaga niepotrzebnej uwagi dla terapii genowej; • Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia mięśni lub neuropatii, cukrzycy.

Badania	Kryteria włączenia (głównie)	Kryteria wyłączenia (głównie)
	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 57 miesięcy w momencie badań przesiewowych; Genetyczna diagnoza 5qSMA (homozygotyczna delecja, heterozygotyczna delecja/mutacja punktowa genu SMN1) i 2 kopie genu SMN2; Wykazanie objawów w ciągu <5 miesięcy życia; Odpowiednie odżywianie i nawodnienie (z lub bez gastrostomii) w opinii lekarza w momencie włączenia do badania; Masa ciała ≥3 procentyla dla wieku, zgodnie z normami przyjętymi w danym kraju; Pacjent pod odpowiednią opieką medyczną; Wiek ciężnicy 37–42 Tyg 	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od ostatniego badania; Miano przeciwciał anti-AAV9 >1:50 o krótkim z wyznaczeniem testu ELISA; Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotnie kliniczne; Przebieg choroby powiązany z objawami (np. o postacię kręgosłupa lub tracheostenozji); Wiek ciężnicy <35 Tyg Sytuacja <95% bez wspomagania oddychania w momencie badań przesiewowych; Objawy SMA w ciągu 1 Tyg od urodzenia; Aktywna infekcja wymagająca systemowego leczenia antybiotycznego lub antywirusowego w momencie badań przesiewowych; ChOROBY mózgu lub rdzenia kręgowego, które mogą zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji kręgosłupowej, cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego lub wpływać na ocenę bezpieczeństwa; Zaimportowany cewnik do drenazu płynu mózgowo-rdzeniowego lub cewnik do centralnego układu nerwowego; Nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub klinicznych w momencie badań przesiewowych, które mogłyby zapobiec włączeniu w ocenę badania; Terapia SMA innym lekiem badanym, lekiem biologicznym lub urządzeniem w ciągu ostatnich 30 dni; Używanie określonych terapii genowych, oligonukleotydów antysensownych lub transplantacji kłoni dręgi; Niezdolność lub brak możliwości umiarkowanego/opiekuna pacjenta do przestrzegania podstawowych zasad badania lub braki zgody na stosowanie się do zapisanym owarnych procedur; Brak stosowania się opiekuna pacjenta do wytycznych praktyki klinicznej w postępowaniu z SMA; Stan zdrowia, który w ocenie badacza mógłby zakłócić zdolność pacjenta do udziału w badaniu
SHINE	<ul style="list-style-type: none"> Ukończenie badania dotyczącego terapii NIS w SMA¹, zgodnie z protokołem badania lub w wyniku decyzji spersona (przedwcześnie zakończenia badania) w ciągu ostatnich 15 Tyg; Zgoda na dalsze/przewnych opiesku w pacjenta. 	<ul style="list-style-type: none"> Stan zdrowia lub pogorszenie stanu zdrowia, które w ocenie badacza mogłoby zakłócić zdolność pacjenta do udziału w badaniu lub spowodować, że pacjent nie spełniałby kryteriów włączenia; Nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub klinicznych lub EMS w momencie badań przesiewowych, które mogłyby spowodować, że pacjent nie spełniałby kryteriów włączenia; Brak stosowania się opiekuna pacjenta do wytycznych praktyki klinicznej w postępowaniu z SMA (w tym rozpoczęcia oraz protokołu ISSY) oraz wspomagania oddychania oraz pieliegniowego; Terapia innym lekiem, leczeniem lub biogicznym lub urządzeniem w ciągu ostatniego miesiąca lub w ciągu 5-letniego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres był dłuższy).

¹ W czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie lub bez suplementacji białkiem lub wspomaganie oddychania >1000 m (wzrostu do poziomu <10% po badaniach przesiewowych); ² Jedno do 30 dni przed badaniem przesiewowym lub kontynuacją badania nieklinicznego (nie dłużej niż 30 dni, datami w trakcie badania przesiewowego lub kontynuacji badania nieklinicznego); ³ W badaniu SHINE początkowo wyznaczenia czasu w wieku <9 mies. w momencie podania OHS-A (dla pacjentów 5-6 paragrafów); ⁴ Do badania SHINE włączano pacjentów z badaniami SHINE dotyczącymi pacjentów, którzy rozpoczęli terapię NIS w badaniu ENDEAR (LND548) lub SHINE.

Tabela 88. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE) – zestawienie danych wydobytych

Parametr	ON-A (START-kohorta 2*, LT-001A, STRIVE-US, STRIVE-EU)					NUS (ENDEAR, SHINE)
	START-kohorta 2	LT-001	STRIVE-US	STRIVE-EU	ENDEAR*	
Liczba pacjentów, N	12	10	22	33	80	51
Okres obserwacji – najdłuższy dostępny cut-off (finales analizy, jeśli dostępne)	24 mies. od podania ON-A	6,2 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	280,0 dni (6-442 dni)	5,5 lat [†] (zakres: 0,1–7,0) (zakres: 0,0–6,8)
Wiek pacjentów w momencie podania terapii, średnia [†] lub mediana [†] (zakres lub SD)	3,4 mies. [†] (zakres: 0; 7,9)	bd	3,73 mies. [†] (SD=1,6)	4,1 mies. [†] (SD=1,3)	163 dni [†] (zakres: 52-242)	4,4 mies. [†] (1,7–5,9) (6,3–8,0)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia [†] lub mediana [†] (zakres lub SD)	1,4 mies. [†] (zakres: 0; 3,0)	bd	1,9 mies. [†] (SD=1,2)	1,5 mies. [†] (SD=0,9)	7,9 tyg. [†] (zakres: 2–88)	1,4 mies. [†] (0,5–3,7) (0,9–4,1)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (zakres lub SD)	60 dni (zakres: 0;136)**	bd	56,1 dni (SD=98,6)	81,3 dni (SD=36,4)	12,6 tyg. (zakres: 0–39)	bd
Masa ciała w kg gramach, średnia (zakres lub SD)	5,7 (zakres: 3,6;8,4)	bd	5,8 (zakres: 3,9–7,5)	5,8 (SD=1,0)	bd	bd
Płec męska, %	42%	█	45%	42%	46%	47%
Rasa biała, %	92%	█	50%	bd	bd	bd
Wynik CHOP-INTEND w pkt., średnia (zakres lub SD)	28 (zakres: 12; 50)	bd	32 (SD=9,7)	27,9 (SD=8,3)	26,63 (SD=8,13)	27,0 (SD=7,36) 25,9 (SD=9,43)
Pacjent/wymagający wspomagania, %	42%	bd	0%	27%	9%	bd
Podjęta liczba kopii gVNG (populacja ITT)	17%	bd	0%	27%	26%	20%
Przeżyła liczba kopii gVNG (populacja ITT)	2	2	2	2	2	2

bd – nie dotyczy; † Średnia (zakres lub SD); † Mediana (zakres); † Okres leku stanowił przedmiot analizy, tzn. dawka terapeutyczna zgodnie z Chema Korywek i Produktu Licencjonowanego dla leku Zolgensma®.

** Dane dotyczą pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie NUS w ramach badania BIODA8 (kontrybowali je w ramach SHINE; *Przedmiotem badania START, uwzględniono tylko dane z kohorty 2; dawki wariantu atakowania w kohortie 2, jest do wzięcia pod uwagę z ChIP, Zolgensma®); ** U 1 pacjenta dawka została powtórzona w okresie przedterminowym, w związku z czym wiek wynosi 0; † Wiek w momencie włączenia do badania w mies.; █ do zestawienia danych ON-A vs NUS uwzględniono na podstawie danych obserwacyjnych tj. dla badania LT-001: 4,8 roku (mediana) po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.);

* W tabeli podano dane wyłączone dla ramienia NUS; * Podjęta liczba pacjentów w wieku <6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia pierwszej dawki NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; * Podjęta liczba pacjentów w wieku <6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia pierwszej dawki NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; * Liczba pacjentów

Heterogeniczności metodologiczna

Celem włączonych do analizy badań eksperymentalnych (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) dla ocenianej interwencji była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ON-A w leczeniu pacjentów z klinicznie rozpoznany objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q typu pierwszego (SMA1) oraz dwoma kopiami genu SMN2. Natomiast, celem włączonego randomizowanego badania ENDEAR dla nusinersenu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NUS w porównaniu z terapią pozorowaną (ang. *sham procedure*) w terapii dzieci z klinicznie rozpoznany objawowym SMA1 z obecnością 2 kopii genu SMN2.

Spśród badań dla ON A, jedynie badanie START stanowiło jednoosobową próbę kliniczną I fazy¹³. Zarówno badania STRIVE-US, STRIVE-EU dla ON-A, jak i badanie ENDEAR dla NUS były wieloosobowymi badaniami III fazy. Wszystkie badania dla terapii genowej ON-A to badania bez randomizacji oraz bez grupy kontrolnej, w przeciwieństwie do badania ENDEAR dla NUS, które stanowiło randomizowaną, podwójnie zaslepioną próbę z grupą kontrolną (*sham-controlled*). Różnice w metodyce badań powodują, że nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego metodą Buchera między ocenianymi terapiami.

Badania dla ON-A charakteryzowały się mniejszą liczebnością próby w porównaniu z badaniem ENDEAR po stronie komparatora. Do badań dla ON A włączono 12–33 pacjentów z 2 kopiami SMN2, natomiast do badania ENDEAR dla NUS zakwalifikowano 80 pacjentów z 2 kopiami SMN2. Łączna liczebność pacjentów we włączonych badaniach dla ON-A wyniosła 67 pacjentów vs 80 pacjentów dla NUS, a zatem była nieznacznie mniejsza, niż w grupie komparatora.

Badania dla ON-A oraz NUS różniły się w zakresie dostępnych, a zarazem najdłuższych okresów obserwacji dla analizy końcowych (*final analysis*) oraz badań przedłużonych (LT-001, SHINE):

Dla ON-A:

- Badanie START – po 24 mies. od podania ON-A (*cut-off*: 14 grudzień 2017 r.) – publikacje pełnotekstowe Mendell 2017, Al-Zaidy 2019a, Al-Zaidy 2019b, Lowes 2019,
- Badanie LT-001 (przedłużenie badania START; kohorta 2): mediana 4,8 roku po podaniu leku (*cut-off*: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mendell 2021 oraz 83,5 mies. po podaniu leku (*cut-off*: 23 maj 2022 r.) przedstawiona m.in. w abstrakcie Mendell 2023,
- Badanie STRIVE-US – osiągnięcie 18 mies. życia (*cut-off*: 31 grudnia 2019 r.) – Day 2021,
- Badanie STRIVE-EU – osiągnięcie 18 mies. życia (*cut-off*: 11 wrzesień 2020 r.) – Mercuri 2021,

Dla NUS:

- Badanie ENDEAR – planowany okres obserwacji wynosił 13 mies., jednak badanie zostało przedwcześnie zakończone, a średni okres obserwacji w grupie NUS wynosił 280 dni (zakres: 6-442 dni) (*cut-off*: 16 grudzień 2016 r.) – publikacja pełnotekstowa Finkiel 2017 [123],
- Badanie SHINE (tylko dane dotyczące przedłużenia badania ENDEAR) – kontynuowanie podczas fazy rozszerzonej badania (faza *extension*); dostępne wyniki 4 analiz okresowych:
 - *cut-off*: 30 czerwca 2017 r. z medianą czasu trwania badania: 9,2 mies. (poster Castro 2018) [130] oraz abstrakty konferencyjne [131-134],
 - *cut-off*: 15 października 2018 r. – z medianą czasu trwania badania: 997,5 dni (zakres: 6–1517 dni); Darras 2020 [135],
 - *cut-off*: 27 sierpnia 2019 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 35,4 mies. (zakres: 3,4-45,4 mies.) dla pacjentów kontynuujących leczenie NUS (ENDEAR/SHINE); (prezentacja/poster Darras 2020 [141], Castro 2020 [139] oraz abstrakty [140, 141, 142, 143, 144, 145, 146],

¹³ Badanie START składało się z 2 kohort, różniących się dawką ON-A, jednak tylko dawkowanie w kohordzie 2 (12 pacjentów) odpowiadało dawkowaniu zgodnemu z ChPL Zolgensma®.

- cut-off: 19 sierpnia 2021 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 5,3 lat (zakres: 0-7,0 lat) (poster Tulinius 2022 [147]).

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że wyniki analiz końcowych dla badań po stronie ON-A (24 mies. po podaniu ON-A w badaniu START oraz 18 mies. życia w pozostałych badaniach) nie były zbliżone do wyników analizy końcowej po stronie NUS (ENDEAR: 280 dni). A zatem zestawienie danych ON-A vs NUS w populacji z objawowym SMA typu 1 zawierające porównanie wykorzystujące wyniki końcowe porównywanych interwencji byłoby obciążone dużą heterogenicznością wynikającą z różnic w okresach obserwacji, zwłaszcza w kontekście wyniki dotyczących oceny skuteczności.

Celem wiarygodnego przedstawienia zestawienia danych ON-A vs NUS korzystano z wyników przedłużonego badania ENDEAR/SHINE, tak aby przedstawić wyniki skuteczności w jak najbardziej zbliżonych okresach obserwacji (szczegóły w poszczególnych podrozdziałach analizy).

Ponadto, pacjenci biorący udział w badaniach dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS mieli możliwość uczestniczenia w badaniach stanowiących ich przedłużenie – LT-001 będące przedłużeniem badania START oraz badanie SHINE będące przedłużeniem m.in. badania ENDEAR (ENDEAR/SHINE).

Okres obserwacji badania LT-001 zaplanowano na 15 lat od momentu włączenia do badania. Obserwację w ramach LT-001 rozpoczęło łącznie 15 pacjentów, z czego 10 pacjentów z kohorty 2. W trakcie trwania badania LT 001, w ramach którego dopuszczano stosowanie NUS i/lub RYS, terapię tymi lekami otrzymało 6 pacjentów (60%).

Dostępne okresy obserwacji dla danych długoterminowych LT-001 i SHINE pozwalają na przedstawienie zestawienia danych (głównie w zakresie oceny bezpieczeństwa, a także oceny postępu choroby) w zbliżonych okresach obserwacji wynoszących do około 5 lat po przyjęciu pierwszych dawek ocenianych leków.

Nie przedstawiono zatem wyników pochodzących z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla ON-A uwzględnionego w badaniu LT-001 wynoszącego 6,86 lat (83,5 mies.) po podaniu ON-A, z uwagi na brak wskazanego follow-up po stronie NUS. Wprowadzenie tego typu heterogeniczności, mogłoby doprowadzić do błędnego wnioskowania wynikającego z różnic w okresach obserwacji, a zatem również wieku pacjentów.

Jakość wszystkich badań dla ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) oraz badania przedłużonego SHINE dla NUS oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, natomiast badanie randomizowane badanie ENDEAR zgodnie z oceną w skali Cochrane (RoB2).

Wiarygodność badań w skali NICE (maksymalny wynik: 8 pkt.) oceniono następująco:

- Dla ON-A:
 - badanie START: 6 pkt.,
 - badanie LT-001: 6 pkt.,
 - badanie STR1VE-US: 7 pkt.,
 - badanie STR1VE-EU: 7 pkt.
- Dla NUS:
 - Badanie SHINE: 7 pkt.

W przypadku wszystkich badań (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, SHINE) nie przyznano punktu z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekutywny. Ponadto w badaniach START oraz jego przedłużeniu LT-001 obniżono ocenę ze względu na fakt, że badanie było jednoosrodkowe. Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się zatem zbliżoną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie NICE. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne, przy czym należy pamiętać, że badanie START jako jedyne było I fazy.

Ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną w skali Cochrane (RoB2) w badaniu ENDEAR oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 1. (ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji) oraz

w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeteterminowane jest zastrzeżeniami w domenie 1.). Ocena została obniżona ze względu na różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania odnośnie do wieku w momencie diagnozy SMA, wymaganego wspomaganie oddechowego oraz obecności objawów SMA. W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

A zatem, pomiędzy badaniami dla ON-A i NUS zidentyfikowano różnice w odniesieniu do metodyki badań, przy czym nie stanowią one ograniczenia do przeprowadzenia jakościowego zestawienia danych, a jedynie wpływają na brak możliwości przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego przez wspólną grupę kontrolną, której brak po stronie ON-A.

Wyniki dla ON-A pochodzące odpowiednio z badań START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU dla większości punktów końcowych przedstawiono z zachowaniem reguły ITT (wyjątek stanowią punkty końcowe dotyczące ocena postępu choroby przy pomocy skali CHOP-INTEND). Natomiast w przypadku badań ENDEAR/SHINE analiza ITT została zachowana w przypadku oceny bezpieczeństwa, a w przypadku oceny skuteczności tylko dla statusu oddechowego (przy czym brak zachowania reguły ITT po stronie komparatora wynika m.in. z uwzględnienia danych długoterminowych ENDEAR/SHINE, tak aby móc sestawić wyniki w zbieżnym okresie obserwacji względem ON-A).

Wyniki ITT przedstawiono na wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badań: START (12 pts dla kohorty 2), LT-001 (10 pacjentów dla kohorty 2), STRIVE-US (22 pacjentów), STRIVE-EU (33 pacjentów) dla ON-A, a w przypadku badania ENDEAR dla NUS – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (80 pacjentów z grupy NUS).

Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów ze wszystkich włączonych badań zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Populację docelową w badaniach dla ocenianej interwencji oraz komparatora (NUS) stanowili pacjenci w wieku ≤ 6 mies. w dniu podania ON-A (START¹⁴, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) lub ≤ 7 miesiąca życia w momencie rejestracji do badania ENDEAR z potwierdzoną diagnozą SMA1 zdefiniowana jako obecność biallelicznej mutacji genu SMN1. We wszystkich badaniach kryteria włączenia jednoznacznie wskazywały, iż włączani mają być chorzy, u których stwierdzono obecność objawów klinicznych SMA typu 1. Do badania START włączano pacjentów z 2 kopiami SMN2, a do badań STRIVE-US oraz STRIVE-EU pacjentów z 1 lub 2 kopiami SMN2, jednak ostatecznie do wszystkich badań dla ON-A włączono pacjentów z 2 kopiami SMN2, podobnie jak w badaniu ENDEAR dla NUS, gdzie kryterium włączenia był obecność 2 kopii genu SMN2.

Ponadto kryterium włączenia do badania START stanowiło wystąpienie hipotonii w ocenie klinicznej z opóźnieniem w motoryce ogólnej, słaba kontrola głowy, postawa z zaokrąglonymi ramionami oraz nadmierna ruchomość stawów, a w przypadku badań STRIVE-EU oraz STRIVE-US przeprowadzony test połykania przed podaniem ON-A. Brak powyższych kryteriów włączenia w przypadku badania ENDEAR dla NUS.

Wiek ciążowy wynoszący od 37 do 42 tygodni był kryterium włączenia do badania ENDEAR, natomiast w badaniach dla ON-A (STRIVE-EU oraz STRIVE-US) wśród kryteriów wyłączenia był wiek ciążowy < 35 tyg. W wszystkich badaniach dla ON-A oraz NUS uczestniczyły dzieci z masą ciała ≥ 3 percentyla dla wieku, zgodnie z normami przyjętymi w danym kraju.

Z badań dla ON-A wykluczano pacjentów uprzednio otrzymujących leczenie stosowane z intencją wyleczenia SMA. Stosowanie NUS nie było dopuszczalne przed włączeniem do badań START, STRIVE EU, STRIVE US oraz w trakcie ich trwania, przy czym dozwolone było już w przedłużonym badaniu LT-001. Wcześniejsze leczenie

¹⁴ W badaniu START początkowo kryterium włączenia stanowił wiek < 9 mies. w momencie podania ON-A (dla pierwszych 9 pacjentów), natomiast później wprowadzono zmianę w protokole do badania zgodnie z którą kryterium włączenia stanowił wiek < 6 mies. w momencie podania ON-A (dla kolejnych 6 pacjentów).

z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMA lub terapii genowej stanowiło także kryterium wykluczenia z badania ENDEAR dla NUS.

Kryteria wykluczenia w badaniach różniły się odnośnie do konieczności stosowania wspomaganie oddechowego. Z badań dla ON-A wykluczano pacjentów, którzy wymagali nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej przez określony czas, wentylacji inwazyjnej lub tracheostomii. W badaniu dla NUS nie stosowano tego rodzaju wykluczeń. Takie ograniczenia mogły spowodować, że z badań dla ON A prawdopodobnie wykluczano pacjentów będących w cięższym stanie ogólnym.

Średni wiek pacjentów włączonych do badania ENDEAR w momencie podania pierwszej dawki NUS był wyższy (około 5,4 mies.)¹² w porównaniu z pacjentami z badań dla ON-A (3,4–4,1 mies.). Pomimo, że dzieci włączone do badania ENDEAR były starsze od dzieci włączonych do badań dla ON-A, charakteryzowały się one niższym wynikiem w skali CHOP-INTEND. Średni wynik w skali CHOP-INTEND w badaniu ENDEAR wynosił 26,63 pkt., podczas gdy w badaniach START/ STRIVE-EU oraz STRIVE-US wynosił odpowiednio 28 pkt. oraz 32 pkt. W związku z powyższym sprawność nerwowo-mięśniowa dzieci otrzymujących ON-A potencjalnie była lepsza niż w przypadku dzieci włączonych do badania dla NUS.

Należy również zauważyć, iż mediana wieku pacjentów w momencie wystąpienia pierwszych objawów była zbliżona pomiędzy badaniami dla ON-A (średnia 1,4-1,9 mies.) i NUS (średnia 7,9 tyg., a dla podgrupy <6 m.ż. – mediana wynosząca 1,4 mies.).

Pacjenci włączeni do badania STRIVE-US charakteryzowali się lepszym stanem zdrowia i rozwoju w porównaniu z pacjentami w badaniach START oraz STRIVE-EU po stronie ON-A oraz ENDEAR po stronie NUS. Wspomaganie oddechowe lub żywieniowe nie było wymagane u żadnego z pacjentów w badaniu STRIVE-US. Z kolei w badaniach START i STRIVE-EU wspomaganie oddechowe konieczne było odpowiednio u 17% oraz 27% pacjentów, a wspomaganie żywieniowe u 42% oraz 30% pacjentów, podczas gdy spośród pacjentów włączonych do badania ENDEAR u 9% wymagane było wspomaganie żywieniowe, a u 26% konieczne było wspomaganie oddechowe.

W badaniach dla ocenianej interwencji (START-kohorta 2 wraz z przedłużeniem LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) zastosowano jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 11×10^{14} vg/kg mc, natomiast leczenie NUS stosowane w dawce 12 mg dooponowo (punkcja lędźwiowa) w postaci 4 dawek wysycających, a następnie dawek podtrzymujących podawanych co 120 dni do końca trwania badania (planowany okres obserwacji badania SHINE to 1807 dni; jednak badanie zostało zakończone przedwcześnie, w momencie, gdy mediana okresu obserwacji w ramieniu NUS wynosiła 280 dni). W przypadku badania SHINE planowany okres obserwacji wynosi do 1807 dni, a aktualnie dostępne są dane do 1538 dni od podania pierwszej dawki NUS.

Schematy dawkowania ON-A oraz NUS zastosowane we włączonych badaniach (w tym w analizowanych kohortach) są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Spinraza® [19]. Terapia ON-A jest podawana jednorazowo, natomiast leczenie NUS ze względu na mechanizm działania oraz zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania leczenie to powinno być stosowane do końca życia pacjenta.

Badania dla porównywanych interwencji różniły się w zakresie do zdefiniowanych I-rzędowych punktów końcowych, które stanowiły:

Dla ON-A:

- w badaniu START: bezpieczeństwo terapii ON-A, a w jego przedłużeniu LT-001: długoterminowe bezpieczeństwo ON-A,
- w badaniu STRIVE-US: osiągnięcie kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 30 sek. (wg skali BSID-III),
- w badaniu STRIVE-EU: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 10 sek. (wg skali WHO),

¹² Wartość raportowana w publikacji to 163 dni. Obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostekmiary.info/przebiegik-jednostek.php?typ=czas>.

Dla NUS:

- w badaniu ENDEAR: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie osiągnięcia kamieni milowych (KM) w skali HINE-2 oraz czas do zgonu lub wystąpienia konieczności stałej wentylacji mechanicznej.

W badaniach dla ON-A przyjęto definicje kamieni milowych zgodne z definicjami WHO-MGRS lub w skali BSID-III (Bayley). W badaniu ENDEAR dla NUS stosowano definicje kamieni milowych rozwoju motorycznego zgodne z definicjami HINE-2, natomiast w fazie przedłużonej badania SHINE analizowano również w oparciu o skalę WHO. Do oceny postępów choroby w badaniach dla ON-A zastosowano skalę CHOP-INTEND oraz BSID-III (Bayley). W badaniu dla NUS wykorzystano skalę CHOP-INTEND, HINE-2, WHO, RULM oraz 6MWT. W związku z powyższym możliwe jest porównanie skuteczności leczenia ON-A i NUS wyłącznie w odniesieniu do wybranych kamieni milowych oraz wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND.

We wszystkich badaniach dla ON-A oraz NUS oceniano całkowite przeżycie zdefiniowane spójnie jako brak wystąpienia zgonu. Ponadto, w badaniach dla ON-A (START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) oceniano przeżycie wolne od zdarzenia zdefiniowane jako brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji pacjentów. Podobnie, w badaniu ENDEAR dla NUS punkt końcowy EFS (przeżycie bez trwałej wentylacji) zdefiniowano jako czas do wystąpienia zgonu lub konieczności stałej wentylacji, gdzie stała wentylacja została określona jako: tracheostomia lub ≥ 16 godzin/dobę przez ≥ 21 kolejnych dni, w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby).

Zidentyfikowano zatem różnice pomiędzy badaniami w definicji trwałej wentylacji, która w badaniach dla ON-A stanowi:

- START oraz LT-001: wentylacja mechaniczna (w tym BiPAP) przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego;
- STRIVE-US i STRIVE-EU wentylację mechaniczną zdefiniowano jako tracheostomię lub wentylację nieinwazyjną ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego (STRIVE-US) lub z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego (STRIVE-EU).

Ponadto we wszystkich badaniach oceniano status oddechowy. W badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów. Natomiast wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione w badaniach dla ON-A oraz NUS w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, przerwania badania/leczenia, zdarzenia niepożądane (AEs ogółem oraz AEs związane z leczeniem), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs ogółem oraz związane z leczeniem), poszczególne AEs oraz SAEs.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań zostały przedstawione w załączniku niniejszej analizy.

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności (rodzaj badania, liczebność próby, kryteria wykluczenia, wiek włączenia do badania/ podania leku, różnice w definicjach punktów końcowych oraz raportowanych okresów obserwacji) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania START wraz z przedłużeniem LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU oraz ENDEAR/SHINE stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z NUS w populacji pacjentów z objawowym SMA typu 1. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Nie zidentyfikowano źródeł heterogeniczności stanowiących przeciwwskazania do przeprowadzenia porównań pośrednich o charakterze jakościowym a te, które zaobserwowano są dodatkowo możliwe do zniwelowania w procesie dopasowywania populacji w trakcie wykonywania analizy MAIC (dodatkowe dane opublikowane przedstawione w rozdziale 3.5).

10.3. Wyniki zestawienia danych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE)

Zestawienie danych ON-A vs NUS zostało przeprowadzone, zarówno dla wspólnych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa. Wyniki dla ON-A pochodzące odpowiednio z badań START, LT-001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU dla większości punktów końcowych przedstawiono z zachowaniem reguły ITT (wyjątek stanowią punkty końcowe dotyczące ocena postępu choroby przy pomocy skali CHOP-INTEND). Natomiast w przypadku badań ENDEAR/SHINE analiza ITT została zachowana w przypadku oceny bezpieczeństwa, a w przypadku oceny skuteczności tylko dla statusu oddechowego (przy czym brak zachowania reguły ITT po stronie komparatora wynika m.in. z uwzględnienia danych długoterminowych ENDEAR/SHINE, tak aby móc zestawić wyniki w zbliżonym okresie obserwacji względem ON-A).

Skuteczność ON-A vs NUS w populacji chorych na SMA typu 1 została oceniona na podstawie następujących punktów końcowych:

- Całkowite przeżycia (OS), w tym przeżycie bez trwałej wentylacji (EFS);
- Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego w skalach: BSID-III lub WHO-MRGS (dla ON-A) oraz HINE-2, WHO (dla NUS);
- Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND;
- Ocena statusu oddechowego.

Wyniki zestawienia ON-A vs NUS w populacji pacjentów z objawowym SMA typu 1 przedstawiono w poniższych podrozdziałach. W przeprowadzonym zestawieniu danych w przypadku wszystkich badań tj. START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU uwzględniono końcowe wyniki ON-A (analizy finalne) pochodzące z publikacji pełnotekstowych oraz w przypadku badania LT-001 dane dla daty odcięcia *cut-off* (11 czerwiec 2020 r.) pochodzące z publikacji Mandell 2021. Natomiast w przypadku danych dla komparatora (NUS) uwzględniono wyniki analizy końcowej randomizowanego badania ENDEAR pochodzące z publikacji pełnotekstowej Finkiel 2017 [123] z medianą czasu trwania leczenia w grupie NUS wynoszącą 280 dni (planowany okres obserwacji zaplanowano na 13 mies., jednak wyniki analizy okresowej wykazały przewagę NUS nad grupą kontrolną i badanie zostało zakończone przedwcześnie) oraz materiały konferencyjne (abstrakty, postery, prezentacje) dla fazy przedłużonej (*open-label extension*) badania SHINE z okresem obserwacji wynoszącym do 5,3 lat (*cut-off*: 19.08.2021 r.) [147].

Analizując dane dla wszystkich włączonych badań klinicznych dla ON-A oraz dla NUS, w pierwszej kolejności korzystano z danych dostępnych w postaci publikacji pełnotekstowych. Następnie, niniejsze dane zostały uzupełnione o informacje przedstawione w dodatkowych materiałach (abstraktach, posterach, prezentacjach konferencyjnych, rejestrach badań klinicznych, raportach EMA/FDA/NICE) oraz w przypadku ON-A również danych nieopublikowanych [REDACTED]. W przypadku stwierdzenia niezgodności pomiędzy źródłami, w analizie uwzględniano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych (jeśli dostępne).

W poniższych tabelach, w których prezentowano dane przedstawiono referencje źródłowe dotyczące grupy komparatora – nusinersenu, natomiast referencje ocenianej interwencji zostały uwzględnione w rozdziale 8.

10.3.1. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)

We wszystkich włączonych badaniach (ON-A: START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU oraz NUS: ENDEAR, SHINE) przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego, zdefiniowanego jako brak wystąpienia zgonu podczas ocenianego okresu obserwacji.

Należy zauważyć, że w przypadku badań dla ON-A przedstawiono liczby i odsetki pacjentów pozostające przy życiu, natomiast w przypadku badania ENDEAR dla NUS przedstawiono wskaźnik przeżycia oszacowany na

podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Autorzy włączonych badań przedstawili również dane dotyczące przeżycia wolnego zdarzenia (EFS) tj. przeżycia bez konieczności stosowania stałej wentylacji.

W badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS punkt końcowy EFS (przeżycie bez trwałej wentylacji) zdefiniowano jako czas do wystąpienia zgonu lub konieczności stałej wentylacji, gdzie stała wentylacja została określona jako: tracheostomia lub ≥ 16 godzin/dobę przez ≥ 21 kolejnych dni, w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby).

Natomiast w badaniach dla ON-A stałą wentylację zdefiniowano jako: (1) START, LT-001: wentylację mechaniczną (w tym BiPAP) przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego oraz (2) STRIVE-US i STRIVE-EU: wentylację mechaniczną tj. tracheostomię lub wentylację nieinwazyjną ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego (STRIVE-US), lub z wyłączeniem stanu okołoperacyjnego (STRIVE-EU).

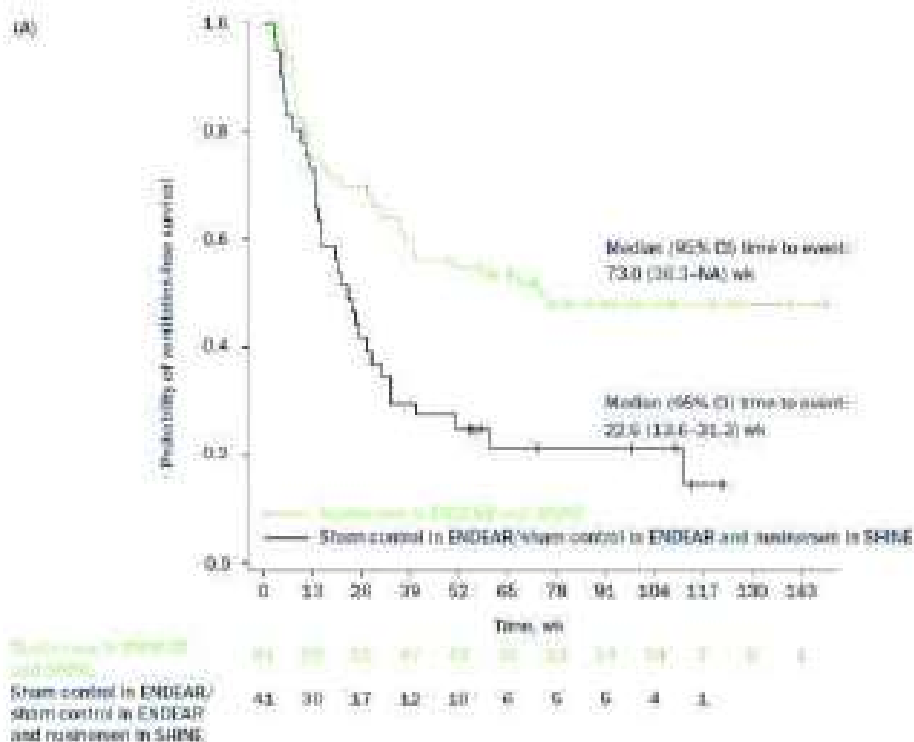
Przy interpretacji wyników należy zatem pamiętać o różnicach w zakresie definicji trwałej wentylacji występujące pomiędzy badaniami.

Mając na uwadze, że wyniki badania ENDEAR dla NUS dotyczą znacząco krótszego okresu obserwacji (tj. mediana wynosząca dla NUS: 280 dni), niż w badaniach dla ON-A (24 mies. po podaniu ON-A lub 18 mies. życia) odstąpiono od przedstawienia zestawienia danych z uwzględnieniem wyników finalnych raportowanych w badaniu ENDEAR.

Celem wiarygodnego przedstawienia zestawienia danych ON-A vs NUS w zakresie zbieżnych okresów obserwacji, wyniki OS i EFS dla NUS zaczerpnięto z krzywych Kaplana-Meiera pochodzących z najdłuższego doświadczonego follow-up (dane przedstawione w posterze *Castro 2018* dla cut-off: 30.06.2017 [130]), z których wyestymowano dane dla analizowanych okresów obserwacji¹⁶. Wykresy dla NUS, z których estymowane dane przedstawiono poniżej. W zidentyfikowanych materiałach nie zidentyfikowano nowszych danych, niż prezentowane poniżej, stanowiąc najbardziej wiarygodne źródło danych do wykorzystania po stronie NUS.

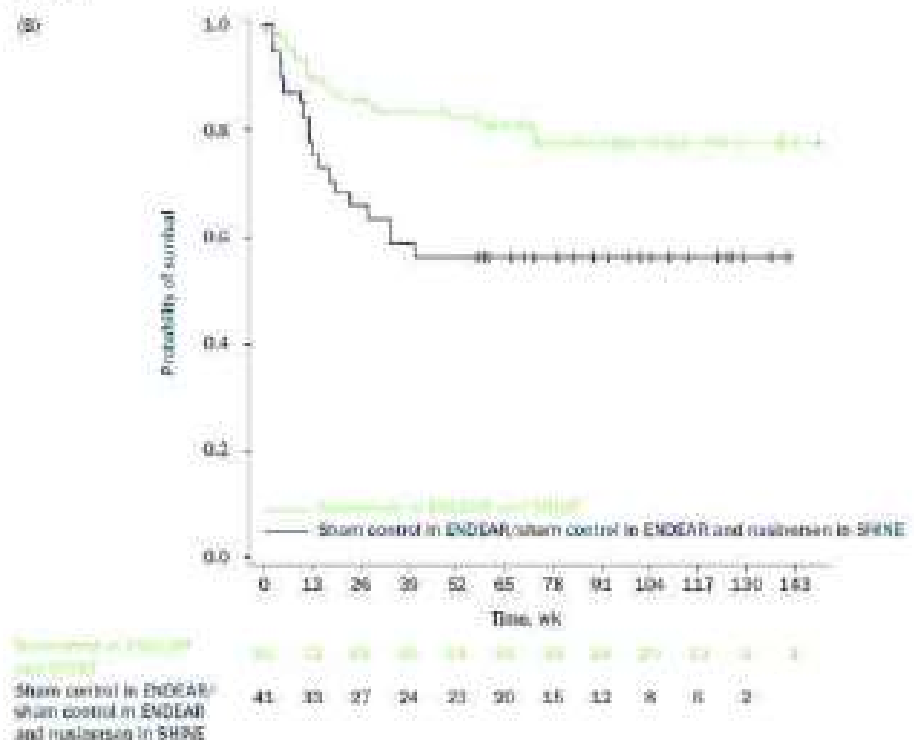
¹⁶ Dane estymowane z krzywych

Wykres 9. Przecięcie wolne od zdarzenia* (DCO: 30.06.2017 r.) w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS w terapii objawowego SMA1 (Castro 2018 [130])



* Zgon lub konieczność ciągłej wentylacji mechanicznej >16 godz. na dobę przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia.

Wykres 10. Przecięcie całkowite (DCO: 30.06.2017 r.) w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS w terapii objawowego SMA1 (Castro 2018 [130])



Odstąpiono od zestawienia danych w zakresie obserwacji długoterminowych z uwagi na brak danych po stronie komparatora (NUS). Szczegóły zestawienia danych ON-A vs NUS dla OS i EFS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Przeżycie całkowite oraz EFS^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-koHORTA 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR/SHINE)

Punkt końcowy	ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU)			NUS (ENDEAR/SHINE)		
	START (koHORTA 2) DCO: 14.12.2017	STRIVE-US DCO: 31.12.2019	STRIVE-EU DCO: 11.09.2020	ENDEAR/SHINE [130] DCO: 30.06.2017		
	24 mies. po ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	18 mies.	12 mies.
OS (brak zgonu), n/N (%)	12/12 (100)	21/22 (95)	32/33 (97)	20/37 (54) ^a	39/56 (70) ^a	64/78 (82) ^a
EFS (przeżycie bez stałej wentylacji), n/N (%)	12/12 (100)	20/22 (95)	32/33 (97)	10/50 (20) ^a	23/63 (37) ^a	42/78 (54) ^a

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (koHORTA 2) – 24. miesiące po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 14.12.2017 r.); (2) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (3) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 11.09.2020 r.); (4) ENDEAR/SHINE: dane estymowane dla okresu obserwacji: 12, 18, 24 mies. pochodzące z postępu Castro 2018 (cut-off: 30.06.2017 r.); ^a Dane estymowane z krzywej Kaplana-Meiera

Uzyskane wyniki w grupie terapii genowej ON-A wskazują na bardzo wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania trwałej wentylacji.

Prawie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali terapię ON A pozostali przy życiu, z wyjątkiem jednego pacjenta z badania STRIVE-US (97%) oraz jednego pacjenta z badania STRIVE-EU (95%). Sumaryczny odsetek pacjentów pozostających przy życiu w badaniach dla ON-A wynosi 97% (65/67 pts.). Dla porównania odsetek dzieci leczonych NUS pozostających przy życiu po 18 mies. i 24 mies. od otrzymania pierwszej dawki NUS wynosił odpowiednio 70% i 54%. Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 18 mies. od rozpoczęcia terapii był o 27% wyższy wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS.

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był wyższy w badaniach dla ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) w porównaniu z badaniami dla NUS (ENDEAR/SHINE). Po okresie obserwacji trwającym 18 mies. odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia był o 57% wyższy wśród dzieci leczonych ON-A (52/55 pts.; 95%) w porównaniu z terapią NUS (37%). Po 24 mies. od rozpoczęcia terapii, wszyscy pacjenci w badaniu START pozostali wolni od zdarzenia, podczas gdy w badaniu dla NUS odsetek ten wynosił zaledwie 20%.

Przy interpretacji wyników, należy pamiętać o zidentyfikowanych różnicach pomiędzy badaniami dotyczącymi zastosowanych okresów obserwacji oraz technik estymacji oraz definicji trwałej wentylacji.

10.3.2. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

Ocena funkcji motorycznych w skali BSID-III (samodzielny siad) stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniach III fazy dla ON-A (STRIVE-US, STRIVE-EU). Natomiast w przypadku badania ENDEAR dla NUS głównym punktem końcowym był m.in. odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie osiągnięcia kamieni milowych w skali HINE-2.

We włączonych badaniach dla ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) analizowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe w rozwoju ruchowym wg definicji BSID-III (Bayle'a), jak również wg kryteriów WHO (ang. WHO Multicenter Growth Reference Study; WHO-MGRS). W badaniu ENDEAR dla NUS stosowano definicje kamieni milowych rozwoju motorycznego zgodne z definicjami HINE-2, natomiast

w fazie przedłużonej badania SHINE analizowano również w oparciu o skalę WHO.

Poszczególne definicje ocenianych kamieni milowych przedstawiono w załączniku analizy. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze różnice w definicjach pomiędzy ww. skalami.

Mając na uwadze, że wyniki badania ENDEAR dla NUS dotyczą znacząco krótszego okresu obserwacji (tj. mediana wynosząca dla NUS: 280 dni), niż w badaniach dla ON-A (24 mies. po podaniu ON-A lub 18 mies. życia) odstąpiono od przedstawienia zestawienia danych z uwzględnieniem ww. wyników.

Celem wiarygodnego przedstawienia zestawienia danych ON-A vs NUS w zakresie zbieżnych okresów obserwacji, wyniki dla NUS zaczerpnięto z posteru konferencyjnego *Castro 2018* (cut-off: 30.06.2017 [126]), w którym przedstawiono wyniki kluczowych kamieni milowych rozwoju motorycznego wg HINE-2 m.in. dla okresów obserwacji: 183 dni, 394 dni, 578 dni, 698 dni, a także z posteru *Castro 2020* [139], w którym przedstawiono wyniki dla dłuższego follow-up wynoszącego 759 dni oraz 1239 dni po przyjęciu pierwszej dawki NUS. W analizie wykorzystano dane dla 578 dni (18 mies.), 698 dni (24 mies.) oraz 759 dni i 1239 dni.

Szczegółowe dane dotyczące zestawienie ON-A vs NUS dla omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zdolność do kontroli głowy, samodzielnego siadu, samodzielnego chodu był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS niezależnie od okresu obserwacji.

Dla okresu obserwacji trwającego 24 mies. odnotowano przewagę ON-A (START) nad NUS w zakresie następujących kamieni milowych rozwoju motorycznego:

- kontroli głowy: 92% vs 35%,
- samodzielnego siadu ≥ 10 s.: 83% vs 24%,
- samodzielnego chodu: 17% vs 0%.

Dla 18-miesięcznego okresu również odnotowano znaczącą przewagę ON-A (STRIVE-US, STRIVE-EU) nad NUS w zakresie następujących kamieni milowych rozwoju motorycznego:

- kontroli głowy: 75% vs 45%,
- samodzielnego siadu ≥ 10 s.: 51% vs 29%,
- samodzielnego chodu: 3,6% vs 0%.

Co istotne, po 24 mies. od rozpoczęcia terapii ON A, 4 pacjentów zaczęło samodzielnie chodzić, podczas gdy umiejętność ta nie została osiągnięta przez żadnego pacjenta leczonego NUS.

Osiągnięte po 24 miesiącach od podania ON-A kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane u wszystkich pacjentów (100%) w długoterminowej obserwacji przedstawionej w badaniu LT-001, czyli podczas mediany obserwacji wynoszącej 4,8 roku. W przypadku najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla NUS przedstawionego w badaniu SHINE i wynoszącego 1239 dni po podaniu pierwszej dawki NUS (około 3,5 roku) uzyskano poprawę rozwoju motorycznego (względem krótszego okresu obserwacji) w zakresie: odsetka pacjentów samodzielnie siedzących (64%; 2-krotny wzrost), samodzielną chód (2%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego^a w populacji z objawowym SMAA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR/SHINE)

Punkt końcowy	ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU)				NUS (ENDEAR/SHINE)	
	START (kohorta 2) DCC: 14.12.2017	LT-001 (kohorta 3) DCC: 11.09.2020 r.	STRIVE-US DCC: 31.12.2019	STRIVE-EU DCC: 11.09.2020	ENDEAR/SHINE (1.30) DCC: 30.06.2017	ENDEAR/SHINE (1.30) DCC: 27.09.2019
	26 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	38 mies. 0 do	18 mies. 0 do	24 mies. (0-6) dni ^b	38 mies. (5-78) dni ^b
Kontrola głowy (R SID-III lub HINE-2/WHO ¹), n/N (%)	11/12 (92) ^c	bd ^d	17/20 (85)	23/53 (78)	6/17 (35%)	14/31 (45%)
Samodzielny ślad z 10 sekund (WHO-ANGR5 ¹ lub HINE-2/WHO ²), n/N (%)	10/12 (83)	bd ^d	13/22 (60) ^{ee}	15/33 (46)	4/17 (24%)	9/31 (29%)
Samodzielny chód (wg SID-III lub HINE-2/WHO ³), n/N (%)	2/12 (17) ^e	bd ^d	1/22 (5)	1/33 (3)	0/17 (0%)	0/31 (0%)
Chód z pomocą (R SID-III lub HINE-2/WHO ¹), n/N (%)	█	bd ^d	1/22 (5)	1/33 (3)	bd	bd
Samodzielne stanie (wg SID-III lub HINE-2/WHO ³), n/N (%)	2/12 (17) ^e	bd ^d	1/22 (5)	1/33 (3)	bd	bd
Stanie z pomocą (R SID-III lub WHO ¹), n/N (%)	2/12 (17) ^e	bd ^d	1/22 (5)	2/33 (6)	bd	bd
Reczowanie (wg SID-III lub WHO ¹), n/N (%)	█	bd ^d	1/22 (5)	1/33 (3)	bd	bd

^a Punkt końcowy przelicza się dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 2,4 miesięcy po podaniu ON-A (analiza finalna); cut-off: 14.12.2017 r.; (2) STRIVE-US – ukończenie 38 mies. życia (analiza finalna); cut-off: 3.11.2019 r. (3) STRIVE-EU – ukończenie 38 mies. życia (analiza finalna); cut-off: 11.09.2020 r.; (4) ENDEAR/SHINE: okres obserwacji raportowane w Indole: 183 dni, 394 dni, 578 dni, 688 dni, 799 dni oraz 1219 dni; brak informacji o dacie definitywnej lub o raporcie o ukończeniu kamienia milowego (SSD-III /WHIC); ^{ee} jeden dodatkowy pacjent/pacjentki osiągnął kamień milowy podlegający samodzielnemu śledzeniu przez 30 sekund w wieku 16 miesięcy, ale ten kamień milowy nie został potwierdzony podczas wizyty w 18. miesiącu; ^e Dotyczy ON-A; ^d Dotyczy NUS; kamienie milowe rozwoju motorycznego: wiadomości ENDEAR, oceniano wg skali HINE-2; ^b Od pierwszego podania NUS; MMS06= Modified Motor Assessment Using M-gait; ^c Dotyczy NUS; kamienie milowe z zmian w fazie przedchodu/biegu (LT-001), wziętym do uwzględnienia w ramach badania pierwotnego START; ^f Wskazywane kamienie milowe osiągnięte podczas planowanej fazy badania START zostały podzieleny one (ang. no registration or loss of function) podczas przedłużenia w badaniu LT-001;

10.3.3. Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND

W badaniach dla ON-A (START, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) oraz NUS (ENDEAR, SHINE) ocena postępu choroby dot. zaburzeń nerwowo-mięśniowych była przedstawiona w oparciu o wyniki w skali CHOP-INTEND.

Należy zauważyć, że w przypadku terapii ON-A nie zidentyfikowano wyników dotyczących ocenianego punktu końcowego dla dłuższego follow-up tj. w przedłużonym badaniu LT-001, w przeciwieństwie do danych dla NUS, gdzie dostępne wyniki pochodzące z badania SHINE dotyczyły okresu obserwacji 1538 dni od pierwszego podania NUS.

Prezentowane w tabeli poniżej zestawienie danych ON-A vs NUS dotyczyło oceny CHOP-INTEND w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane zestawiające wyniki ON-A vs NUS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości wyjściowej^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE)

Punkt końcowy	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				NUS (ENDEAR/SHINE)				
	START (kohorta 2) DCO:	LT-001 (kohorta 2) DCO:	STRIVE-US DCO:	STRIVE-EU DCO:	SHINE (180) DCO:	SHINE (180) DCO:	SHINE (407) DCO:		
	14.12.2017	11.06.2020	31.12.2019	11.09.2020	30.06.2017	21.09.2019	19.08.2021		
	24 mies. po ON-A	4,8 roku po ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	698 dni ^b	1538 dni ^b	1538 dni od podania NUS ^c		
	-	-	-	-	-	-	<6m.J	≥6 do <10 m.J.	
	N	6	bd	16	bd	N=17	N=18	N=32	N=14
	CHOP-INTEND, średnia zmiana (SD lub zakres)	30,7 (bd)	bd	19,3 (9,13)	bd	16,9 (11,9-21,9)	17,0 (11,85- 22,15)	20,6 (10,88)	16,9 (8,22)

^a Punkty końcowe przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) –24. miesięcy po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 14.12.2017 r.); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.06.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 11.09.2020 r.); (5) ENDEAR/SHINE: okresy obserwacji raportowane w źródle: 698 dni (tj. około 24 mies.) oraz 1538 dni od pierwszego podania NUS; ^b Czas od pierwszego podania NUS;

W badaniach dla ON-A średnia zmiana w skali CHOP-INTEND w porównaniu z wartością początkową była wyższa w porównaniu z badaniami dla NUS. Średnia zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND po 24 mies. od pierwszego podania leku ON-A wyniosła 30,7 pkt. w badaniu START i była znacznie wyższa od średniej zmiany w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS raportowanej po 698 dniach od pierwszego podania NUS (16,9 pkt.). Wyniki te wskazują, że terapia ON A przyniosła większe korzyści w odniesieniu do poprawy sprawności nerwowo-mięśniowej dzieci z SMA1 w porównaniu z terapią NUS.

Przy czym, wyniki badania START dla oceny tego punktu końcowego zostały przeprowadzone dla bardzo małej wielkości próby (N=6), a tym samym do wskazanego wyniku należy podchodzić z ostrożnością. Warto zauważyć, że średnia zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND w badaniu STRIVE-US była już dużo niższa niż w badaniu START i wyniosła 19,3 pkt. i była zbliżona do średniej zmiany raportowanej po 1538. dniach od pierwszego podania NUS w podgrupie pacjentów, którzy przyjęli lek <6 mies. życia. Przy analizie wskazanych wyników trzeba pamiętać jednak pamiętać o różnicach w okresach obserwacji.

10.3.4. Status oddechowy

W badaniach dla ON-A oraz NUS (ENDEAR) przedstawiono dane dotyczące statusu oddechowego wyrażonego jako: odsetki pacjentów, którzy wymagali zastosowania nieinwazyjnego wspomaganie oddechowego oraz

odsetki pacjentów niewymagający wsparcia oddechowego. Dane po stronie komparatora były ograniczone jedynie do okresu obserwacji pochodzącego z badania ENDEAR (cut-off: 16.12.2016) dla mediany wynoszącej 280 dni od podania pierwszej dawki NUS.

W badaniach ENDEAR oraz SHINE dla NUS nie raportowano statusu odżywiania i rozwoju, porównanie z ON-A w tym obszarze nie było zatem możliwe.

Tabela 92. Status oddechowy^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS(FIREISH)

Status oddechowy	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				NUS
	START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 N=10	STRIVE-US DCO: 31.12.2019 N=22	STRIVE-EU DCO: 11.09.2020 N=33	ENDEAR (148) DCO: 16.12.2016 N=80
	24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	280 dni ^b
Brak konieczności wsparcia oddechowego, n/N (%)	6/12 (50)	6/10 (60)*	18/22 (82)	24/33 (73)*	36/80 (45)***
Wymagane nieinwazyjne wspomaganie oddechowe, n/N (%)	3/12 (42)**	4/10 (40)*	7/22 (32)*	7/33 (21)*	44/80 (55)***

^a Punkt końcowy przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) –24. miesiący po podaniu ON-A (analiza finalna; cut-off: 14.12.2017 r.); (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.06.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 31.12.2019 r.); (4) STRIVE-EU – ukończenie 18 mies. życia (analiza finalna; cut-off: 11.09.2020 r.); (5) ENDEAR: planowany okres obserwacji wynosił 13 mies., jednak badanie zostało przedwcześnie zakończone, a średni okres obserwacji wynosił w grupie NUS: 280 dni (zakres: 6-442 dni), analiza finalna przedstawiona dla cut-off: 16.12.2016 r.; ** dane z raportu EMA 2020/FDA 2019; * Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^b280 dni od podania pierwszej dawki NUS dla ENDEAR (mediana); *** Dane pochodzą z raportu NICE 2019 [348].

Odsetek pacjentów niewymagających wspomaganie oddechowego był wyższy o 26,6% w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS:

- 71,6% (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs 45% (ENDEAR).

W badaniach dla ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) wspomaganie oddechowe było wymagane u niższego odsetka pacjentów (28%), niż w badaniu ENDEAR dla NUS (55%).

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zastosowanie ocenianej interwencji w populacji objawowych pacjentów z SMA oraz dwoma kopiami genu SMN2 charakteryzuje się lepszym statusem oddechowym względem populacji dzieci stosujących NUS. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze zidentyfikowane różnice w okresach obserwacji.

10.3.5. Przerwanie udziału w badaniu/ rezygnacja z leczenia

Ze względu na charakter terapii genowej ocenianą interwencją (tj. jednorazowe podanie ON-A) – w badaniach START (kohorta 2), LT 001, STRIVE-US oraz STRIVE-EU nie oceniano przerwania leczenia ON-A. Należy jednak zauważyć, że w badaniach dla ocenianej interwencji przedstawiono wyniki w zakresie przerwania udziału w badaniu ogółem (rezygnacji/wycofania z badania), w tym z powodu AEs. W przypadku badania ENDEAR oraz SHINE dla NUS przedstawiono dane dotyczące zarówno przerwania terapii ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Liczebność pacjentów włączonych do badań po stronie ON-A (START – kohorta 2, STRIVE-US oraz STRIVE-EU) wynosiła łącznie N=67 pts. vs N=80 pts. włączonych do badania ENDEAR po stronie NUS.

Przerwanie udziału w badaniach dla ON-A odnotowano łącznie u 4 pacjentów: 3 pacjentów z badania

STRIVE-US (w tym 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; u jednego dziecka wystąpiło zdarzenie niepożądane, które zakończyło się zgonem, a u jednego niemowlęcia przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego tj. niewydolności oddechowej stopnia 3.) oraz 1 pacjent z STRIVE-EU (1 pacjent przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych: niewydolność oddechowa i leukoencefalopatia, które zakończyły się zgonem). Nie odnotowano utraty pacjentów z badania LT-001 dla ON-A w przypadku obserwacji długoterminowej (mediana 4,8 roku po podaniu leku).

Natomiast w badaniu ENDEAR łącznie 15 pacjentów (19%) zrezygnowało z terapii NUS: 2 pacjentów (3%) z powodu wycofania zgody oraz 13 pts. (16%) z powodu zdarzeń niepożądanych. Zaprzeszczenie z powodu AEs dotyczyło 8% pacjentów w przedłużonym badaniu SHINE dla cut-off: 27.08.2019 r. oraz 25% dla najdłuższego dostępnego cut-off: 19.08.2021 r. z medianą okresu obserwacji wynoszącą 5,3 lat.

W oparciu o zidentyfikowane dane dla zbliżonych okresów obserwacji faz przedłużonych wynoszących około 5 lat, odsetek pacjentów przerywających udział w badaniu/leczeniu z powodu AEs był większy w grupie NUS, niż w grupie ON-A (LT-001 vs ENDEAR/SHINE).

Tabela 93. Przeniesienie badania / leczenia ogółem oraz z powodu AEs^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE)

Punkty końcowe	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)		NUS (ENDEAR, SHINE)	
	START (kohorta 2) DCCO: 14.12.2017	STRIVE-US DCCO: 31.12.2019	ENDEAR (DZ) DCCO: 16.12.2016	SHINE (DZ) DCCO: 27.08.2019
	24 mies. po podaniu leku	do 18 mies.	280 dni (zakres: 6-442 dni)	35,4 mies. (zakres: 3,4-43,4)
	N=12	N=22	N=80	N=45
Przeniesienie badania lub leczenia ogółem, n (%)	0 (0)	3 (13,6) ^a	15 (19)	bd
Wycofanie z badania z powodu AEs, n (%)	0 (0)	2 (9)	13 (16) ^a	10 (20)

^a Punkty końcowe przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 24. miesiący po podaniu ON-A (analiza finalna); cut-off: 14.12.2017 r.; (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 13.04.2020 r.); (3) STRIVE-US – zakończenie 18 mies. leczenia (analiza finalna); cut-off: 31.12.2019 r. (4) STRIVE-EU – zakończenie 28 mies. leczenia (analiza finalna); cut-off: 31.09.2020 r.; (5) ENDEAR: planowany okres obserwacji wynosił 13 mies., jednak badanie zostało przedwcześnie zakończone, a finalny okres obserwacji wynosił w grupie NUS: 280 dni (zakres: 6-442 dni), analiza finalna przedstawiona dla cut-off: 16.12.2016 r.; (6) ENDEAR/SHINE: wyniki przedstawiono dla dwóch oddzielnych analiz okresowych tj: 35,4 mies. (zakres: 3,4-43,4) dla cut-off: 27.08.2019 r. oraz 5,3 lat (zakres: 0-7 lat) dla cut-off: 28.08.2021 r.

^b Podgrupa pacjentów w wieku < 6 miesięcy życia w momencie przyjęcia pierwszej dawki NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE.

^c Podgrupa 3-6 do < 10 miesięcy życia w momencie przyjęcia pierwszej dawki NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE.

^d 1 pacjent przerwał badanie oraz 2 pacjentów (9,1%) przerwał udział w badaniu z powodu TEAE; u jednego dziecka (4,5%) wystąpiło zdarzenie niepodlegające, które zakończyło się zgonem, a u jednego niemowlęcia przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepodlegającego 4. niemowlętko oddechowego stopnia 3. (ang. respiratory distress grade 3). ** Jedno niemowlę przerwało udział w badaniu z powodu TEAE obejmującego niewydolność oddechową i leukonocytarię, które zakończyły się zgonem. * 2 chorych zmarło z powodu wystąpienia powikłań oddechowych związanych z SMA, odpowiednio w trakcie 12-miesięcznego i < 4-miesięcznego czasu leczenia. ^e 1) chorych (7,2%), który zmarł z powodu powikłań oddechowych związanych z SMA; ^f 4) wczesnych pacjentów All z powodzie do zaprzestania terapii z kończyły się zgonem.

10.3.6. Bezpieczeństwo terapii

We włączonych badaniach dla ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) oraz NUS (ENDEAR, ENDEAR/SHINE) analizowano częstość występowania: zdarzeń niepodlegających ogółem, zdarzeń niepodlegających związanych z leczeniem, ciężkich AEs, ciężkich AEs związanych z leczeniem, zgonów oraz poszczególnych zdarzeń niepodlegających.

Analizowano wyłączenie punkty końcowe dot. bezpieczeństwa, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach dla ramienia ON-A. Ocena poszczególnych zdarzeń niepodlegających ON-A vs NUS dotyczyła odsetka pacjeńców, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych AEs oraz SAEs (raportowanych jednocześnie w grupie ON-A oraz NUS), jak również zdarzeń niepodlegających związanych z par ametriami krążeniową oraz czynność nerek i wątroby.

Wyniki przedstawiono zarówno dla analiz końcowych podchodzących z głównych badań dla ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US, STRIVE-EU) i NUS (ENDEAR), jak i dla długoterminowych obserwacji z 5-letnim follow-up pochodzących z badań przedłużonych: LT-001 oraz ENDEAR/SHINE (z uwagi na ograniczoną liczbę danych przedstawiono wyniki dla dwóch najdłuższych okresów obserwacji tj. dla mediany 35,4 mies. oraz 5,3 lat).

Tabela 94. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE)

Punkty końcowe	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)			NUS (ENDEAR, SHINE)	
	START (kohorta 2) OCO: 14.12.2017	STRIVE-US OCO: 31.12.2019	STRIVE-EU OCO: 11.09.2020	ENDEAR (2:2) OCO: 16.12.2016	ENDEAR/SHINE (3:1) OCO: 27.08.2019
	24 mies. po podaniu 1 ^o	4,8 roku po podaniu 1 ^o	do 58 mies.	280 dni (median: 6-42 dni)	35,4 mies. (median: 3,7-45,6) 5,3 lat (median: 0-7 lat)
	N=12	N=22	N=33	N=80	48 mJ N=31* 280 dni do 4-10 mJ N=30*
Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z leczeniem [†]	12 (100)	22 (100)	32 (97,0)	77 (96)	68 (100)
	3 (25,0) [†]	12 (55) [†]	24 (73) [†]	bd	9 (14) [†]
Całkowite zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	10 (83,3)	10 (45)	19 (58)	61 (76)	52 (80)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1 (8,3)	3 (14) [†]	6 (18) [†]	bd	0 (0)
Zdarzenia niepożądane z powodu	10 (83)	bd	bd	bd	bd
Zgon	0 (0)	0 (0)	1 (3) [*]	13 (16)	5 (8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)	1 (3) [*]	13 (16)	5 (8)

* Punkty końcowe przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (kohorta 2) – 24. miesiące po podaniu ON-A (analiza finalna); cut-off: 31.12.2017 r.; (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.09.2020 r.); (3) STRIVE-US – obrotowanie 18 mies. życia (analiza finalna); cut-off: 31.12.2019 r. (4) STRIVE-EU – obrotowanie 58 mies. życia (analiza finalna); cut-off: 11.09.2020 r.; (5) ENDEAR: planowany okres obserwacji wynoszący 13 mies., jednak badania zostały przedwczesnie zakończone, a średni okres obserwacji wynoszący 35,4 mies. (median: 3,7-45,6 dni), analiza finalna przedstawiona dla cut-off: 16.12.2016 r.; (6) ENDEAR/SHINE: wyniki przedstawiono dla dwóch najdłuższych okresów obserwacji tj. 35,4 mies. (median: 3,7-45,6) dla cut-off: 27.08.2019 r. oraz 5,3 lat (median: 0-7 lat) dla cut-off: 19.08.2021 r.

[†] Podgrupa pacjentów w wieku < 6 miesięcy życia w momencie przyjęcia do badania NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; ^{*} Podgrupa z 6 do < 10 miesięcy życia w momencie przyjęcia do badania NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE;

¹ Zgony podczas badania SHINE i Zgony podczas badania SHINE; ²Coś momentu zakończenia zbierania danych w analizie okresowej na cut-off: 14 lipca do 2019 r. do momentu zakłócenia gromadzenia danych dla cut-off: 21 lipca do 2022 r. nie odnotowano żadnych dodatkowych zgonów; jedno niemowlę zmarło około 3,5 miesiąca po przeniesieniu leczania.

W Analizowanie zdarzenia niepożądane prowadzą do zgono zastąpiła w okresie leczenia i Celem spożyła definiacji według ON-A uwzględniono AESnwiłpane i leżaniem zdefiniowane w opisie badania, jeśli zdarzenie zostało sklasyfikowane jako: niemarna, mialkwa, przewleczobnie lub definitywnie zwłgana i leżaniem; ³ SAEs zdefiniowane jako zdarzenia skutujące śmiercią, bezpośrednio związane z leczeniem, wymagające hospitalizacji szpitalnej, wymagające procedur i/więcej hospitalizacji, powodujące trwałą lub znaczącą niepełnosprawność lub są ważnym zdarzeniem medycznym, które mogłyby zagrozić pacjentowi lub wymagać interwencji medycznej, aby mu zapobiec; ⁴Obliczone niezależnie dostępnych danych; ⁵Współodczepiły jako sklasyfikowane jako chłonek układu oddechowego, który pierwotnie srodzajstwa. Wskazano zgodów związanych z niedrożnością.

Tabela 95. Porównanie z danymi niepożądane: AES o ma SAE¹ w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (INDCAR, SHINE)

Punkty końcowe	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)			NUS (INDCAR, SHINE)		
	START (kohorta 2) DOK: 14.11.2017	STRIVE-US DOK: 11.12.2019	STRIVE-EU DOK: 11.09.2020	INDCAR (DZ) DOK: 14.12.2018	INDCAR/SHINE (DZ) DOK: 27.09.2020	INDCAR/SHINE (DZ) DOK: 19.08.2021
	24 mies. po podaniu leku	4,8 roku po podaniu leku	do 38 mies.	280 dni (zakres: 6-442 dni)	36,4 mies. (zakres: 3,4-45,4)	5,2 lat (zakres: 0-7 lat)
	N=12	N=10	N=30	N=80	N=65	46 mł. N=51 ² 56 do 430 mł. N=20 ³
	P oczosogólne zdarzenia niepożądane (AEs)					
Gorączka	bd	bd	22 (57)	45 (56)	47 (72)	42 (82)
Wymioty	bd	bd	8 (24)	14 (18)	18 (28)	bd
Zaparcie	bd	bd	7 (21)	28 (35)	16 (25)	bd
Infekcje (zakazenia) górnych dróg oddechowych	bd	bd	11 (33)	24 (30)	29 (45)	28 (55)
Infekcje dróg oddechowych	bd	bd	6 (18)	9 (11)	13 (20)	bd
Zapalenie płuc (p. neurologic)	bd	bd	5 (15)	23 (29)	26 (40)	34 (67)
Grypa	bd	bd	bd	5 (6)	bd	bd
Zakazenia dróg moczowych	bd	bd	bd	7 (9)	bd	bd
Kaszel	bd	bd	6 (18)	9 (11)	bd	bd
Niewydolność oddechowa	bd	bd	bd	20 (25)	bd	bd

	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)				MUS (SENDEAR, SHINE)			
	START (liczba 2) DOO: 14.12.2017	LT-001 (liczba 2) DOO: 11.08.2020 z	STRIVE-US DOO: 31.12.2019	STRIVE-EU DOO: 11.09.2020	START (liczba 2) DOO: 14.12.2017	SENDEAR (liczba 2) DOO: 27.08.2019	SHINE (liczba 2) DOO: 14.08.2021	
Punkty końcowe	24 mies. po podaniu leku	4,8 roku po podaniu leku	do 30 mies.	do 30 mies.	280 dni (zakres: 6-492 dni)	30-4 mies. (zakres: 3,4-45,4)	5,3 lat (zakres: 0,7 lat)	<6 ml N=31*
	N=12	N=10	N=22	N=33	N=80	N=45	25 do <10 m.l. N=20*	
(ang. respiratory failure)								
Niewydolność oddechowa (ang. respiratory distress)	█	bd	6 (27)	bd	21 (26)	bd	bd	bd
Niedostatek	█	bd	bd	bd	18 (22)	bd	bd	bd
Zapłacie	█	bd	5 (23)	bd	14 (18)	bd	bd	bd
Zapłacie n oszczędził	█	bd	bd	4 (12)	15 (19)	26 (40)	bd	bd
Chęć do refleksowa przetyku (reflusa koflowo-pozetykowi)	█	bd	4 (18)	4 (12)	10 (12)	bd	bd	bd
Skośność	█	bd	9 (41)	bd	bd	35 (54)	bd	bd
Zakłócenia ucha	█	bd	bd	bd	bd	19 (29)	bd	bd
Pozostające zdarzenia niepożądane związane z posamotrami krosprzęda oraz czynnością nerwów i wątroby								
Trombocytoza	bd	bd	2 (9)	1 (3)	bd	1 (2)*	bd	bd
Zwiększone ciśnienie arterialne/hipertensyjny/hipertensyjny	1 (8)	0/10 (0)	6 (27)	8 (24)	bd	1 (2)	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransferyz i alaninowej	3 (25)	0/10 (0)	5 (23)	9 (27)	bd	1 (2)	bd	bd
Pozostające ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)								
Niewydolność oddechowa	2 (17)	1 (10)	4 (18)	bd	21 (26)	bd	20 (39)	6 (21)

	ON-A (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)			MUS (SENDEAR, SHINE)		
	START (okres 2) DOO: 14.12.2017	STRIVE-US DOO: 31.12.2019	STRIVE-EU DOO: 11.09.2020	START (okres 1) DOO: 14.12.2017	SENDEAR (okres 1) DOO: 27.08.2019	SHINE (okres 1) DOO: 14.08.2021
Punkty końcowe	24 mies. po podaniu leku	4,8 roku po podaniu leku	do 28 mies.	280 dni (okres: 6-42 dni)	35,4 mies. (okres: 3,4-45,4)	5,3 lat (okres: 0-7 lat)
	N=12	N=10	N=33	N=80	N=45	45 do < 10 m.l. N=24*
(Wszystkie dane)						
Nierównowaga oddechowa (Wszystkie dane)	0 (0)	2 (9)	bd	20 (25)	bd	18 (35)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (przewlekłe)	7 (58)	3 (30)	4 (12)	19 (24)	bd	28 (55)
Niedostatek (A) i/lub (B)	1 (8)	bd	bd	14 (18)	bd	bd
Ostra niewydolność oddechowa (Acute respiratory failure)	0 (0)	3 (30)	bd	11 (14)	bd	bd
Aspiracyjne zapalenie płuc	2 (17)	bd	bd	8 (10)	bd	bd
Nagłe zatrzymanie krążenia	bd	0 (0)	bd	5 (6)	bd	bd
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	1 (8)	bd	bd	3 (4)	bd	bd

* Punkty końcowe przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: (1) START (okres 2) – 24. miesiące po podaniu ON-A (amalgam finalna); cut-off: 14.12.2017 r.; (2) LT-001 – 4,8 roku po podaniu ON-A (cut-off: 11.09.2020 r.); (3) STRIVE-US – ukończenie 18 mies. życia (amalgam finalna); cut-off: 31.12.2019 r.; (4) STRIVE-EU – ukończenie 28 mies. życia (amalgam finalna); cut-off: 11.09.2020 r.; (5) ENDEAR (planowany okres obserwacji) wynosił 35,4 mies., jednak badania zostały przedwcześnie zakończone, a średni okres obserwacji wynosił w grupie MUS: 280 dni (okres: 6-42 dni), a analiza finalna została wykonana dla cut-off: 14.12.2021 r.; (6) ENDEAR/SHINE – wyniki przedstawiono dla dwóch podgrup: (a) 35,4 mies. (okres: 3,4-45,4) dla cut-off: 27.08.2019 r. oraz 5,3 lat (okres: 0-7 lat) dla cut-off: 29.08.2021 r.; * Podgrupa pacjentów w wieku < 6 miesięcy życia w momencie przyjęcia pierwszą dawkę MUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; * Podgrupa 25 do < 10 miesięcy życia w momencie przyjęcia pierwszej dawki MUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; * Dwiech pacjentów zgłoszono niski poziom łańcucha polypeptydowy. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych przypadków braku wiązania i modyfikacji odczytu

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ON-A: 97%-100% vs NUS: 96%-100%) był porównywalny wśród pacjentów leczonych ON-A oraz jedno NUS, bez względu na analizowany okres obserwacji. Podobnie częstość obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych była wysoka oraz zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami i wynosiła odpowiednio dla ON-A: 45%-83,3% podczas faz podstawowych badań oraz 70% podczas obserwacji długoterminowej LT-001 oraz dla NUS: 76% w badaniu ENDEAR oraz 80-100% w badaniu SHINE.

Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (w badaniu SHINE nie obserwowano ciężkich SAEs związanych z leczeniem).

Warto zauważyć, że w grupie ocenianej interwencji łącznie odnotowano 2 przypadki zgonu, natomiast w przypadku NUS odnotowano większą liczbę zgonów wynosząca 13 przypadku w badaniu ENDEAR oraz 8 przypadków w badaniu SHINE, przy czym wszystkie zgony nie zostały uznane za związane z NUS.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym, raportowanym z podobną częstością w grupie ON-A (55%-67%) oraz NUS (56% w badaniu ENDEAR oraz powyżej 70% w badaniu SHINE) była gorączka.

Do zdarzeń niepożądanych występujących częściej wśród pacjentów leczonych ON-A (START-kohorta 2, STRIVE-US i STRIVE-EU) w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (ENDEAR i SHINE) należały:

- zaparcia (50%, 41% i 21% vs 35% i 25%),
- zakażenie górnych dróg oddechowych (83%, 50% i 33% vs 30% i 45-49%),
- zapalenie płuc (58%, 14% i 15% vs 29% i 40-61%),
- wymioty (67%, 18% i 24% vs 18% i 28%),
- choroba refluksowa przełyku (42%, 18% i 12% vs 12%),
- kaszel (42%, 32% i 18% vs 11%),
- zakażenie dróg moczowych (16,7% w badaniu START vs 9% w ENDEAR),
- niedodma (33,3% w badaniu START vs 22% w ENDEAR).

Do zdarzeń niepożądanych występujących rzadziej wśród pacjentów leczonych ON-A (START, STRIVE-US, STRIVE-EU) w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (ENDEAR i SHINE) należały natomiast:

- zakażenie ucha (START: 17% vs SHINE: 29%),
- skolioza (STRIVE-US: 41% vs SHINE: 54%), zapalenie nosogardzieli (STRIVE-EU: 12% vs 19% i 40%).

Ze zbliżoną częstością w obu grupach (ON-A vs NUS) raportowano takie zdarzenia niepożądane jak: zakażenia dróg oddechowych, grypa, niewydolność oddechowa (*respiratory failure, respiratory distress*) oraz ząbkowanie.

Mając na uwadze, że zdarzenia niepożądane związane z parametrami krzepnięcia, czynnością nerek i wątroby w przypadku wyników dla NUS przedstawiono tylko w badaniu SHINE. A zatem podczas analizy wyników porównano je z wynikami obserwacji długoterminowej po stronie ON-A pochodzącej z badania LT-001. Nie odnotowano przypadków zwiększonego stężenia aminotransfazy asparaginianowej lub alaninowej w badaniu LT-001 dla ON-A, w porównaniu do dwóch pacjentów w przypadku badania SHINE.

Wśród pacjentów leczonych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US i STRIVE-EU) w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (ENDEAR i SHINE) częściej raportowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane:

- ostra niewydolność oddechowa (LT-001: 30% vs ENDEAR: 14%),
- aspiracyjne zapalenie płuc (START: 17% vs ENDEAR: 10%),
- wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (START: 8% vs ENDEAR: 4%).

Natomiast wśród pacjentów leczonych ocenianą terapią ON-A rzadziej raportowano następujące SAE w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS:

- Niewydolność oddechowa (*respiratory failure*): 17-18% (START, STRIVE-US) i 10% (LT-001) vs 26% (ENDEAR) i 21%-39% (SHINE).
- Niewydolność oddechowa (*respiratory distress*): 0% (START, LT-001) – 9% (STRIVE-US) vs 25% (ENDEAR) i 31%-35% (SHINE).
- Niedodma: 8% (START) vs 18% (ENDEAR).
- Nagłe zatrzymanie krążenia: 0% (LT-001) vs 6% (ENDEAR).

Ciężkie przypadki zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym obserwowano ze zbliżoną częstością w grupie ON-A (58% w START oraz 30% w LT-001 i 9%-12% w STRIVE-US i STRIVE-EU) oraz NUS (24% w ENDEAR oraz 38%-55% w SHINE).

11. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W ramach analizy efektywności praktycznej terapii ON-A uwzględniono następujące dane:

- ❖ Rejestr RESTORE oraz analiza dla podgrupy noworodków w oparciu o wyniki badań przesiewowych pochodzących;
- ❖ Rejestr FDA dotyczący bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii SMA – FDA (ang. *The FDA Adverse Event Reporting System database*) przedstawiony w publikacji Zhuang 2023;
- ❖ 3 programy wczesnego dostępu: ATU, MAP, GMAP;
- ❖ 2 badania obserwacyjne: Waldrop 2020 i Latzer 2023;
- ❖ Badanie pilotażowe: Zang 2023.

oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwawek; ON-A) w leczeniu populacji pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku, przyjętą zgodnie z programem lekowym B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania ON-A w warunkach rutynowej praktyki klinicznej przedstawiono w poniższych rozdziałach.

11.1. Rejestr RESTORE

W 2018 roku został otwarty rejestr RESTORE – prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe, niezależne badanie obserwacyjne pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni [211, 203].

Głównym celem rejestru jest ocena współczesnych metod leczenia SMA w rzeczywistej praktyce klinicznej, uwzględniająca skuteczność kliniczną, długo- oraz krótkoterminowe bezpieczeństwo, w tym oceną postępu choroby (skala CHOP-INTEND, HINE i HFMSE), oceną kamieni milowych w zakresie funkcji motorycznych, przeżycia całkowitego, przeżycia bez konieczności wentylacji, ocenę konieczności wsparcia oddechowego oraz odżywiania, ocenę zdarzeń niepożądanych. Cele drugorzędne obejmują ocenę wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, hospitalizacje, kalkulację obciążeń opiekuna i ocenę zmian w samodzielności funkcjonalnej pacjenta w czasie [211, 203].

Docelowa rekrutacja pacjentów do badania RESTORE ma obejmować 2500 pacjentów, z okresem obserwacji wynoszącym 15 lat. Do rejestru włączani są pacjenci w wieku <18 lat z potwierdzoną diagnozą SMA, którzy nie biorą udziału w interwencyjnym badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku stosowanego z intencją wyleczenia SMA. Potwierdzenie diagnozy musiało mieć miejsce do 24 maja 2018 roku. Do rejestru włączani są także pacjenci, którzy otrzymali leczenie w ramach programów wczesnego dostępu, niezależnie od daty diagnozy SMA [211, 203].

Rejestr RESTORE na status badania w toku; nie opublikowano dotąd danych w postaci pełnego tekstu publikacji. Dostępne dane pochodzą z doniesień konferencyjnych oraz [211, 203].

[211, 203] roku w ramach analizy klinicznej opisano wyniki badań efektywności rzeczywistej dla dwóch analiz *interim*. Pierwsza analiza obejmowała okres obserwacji z *cut-off* na dzień 31 grudnia 2019 roku, druga zaś okres obserwacji z *cut-off* na 31 stycznia 2020 roku.

Dostępne są również abstrakty konferencyjne dla rejestru RESTORE dla dat odcięcia z lat pomiędzy 2020 a 2022 rokiem (m.in., odnaleziono w wyniku wyszukiwania: *Servais 2020*, *Servais 2021 (a-c)*, *Servais 2022 (d-g)*, *Saito 2022*) [203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212].

Tabela 96. Rejestr RESTORE – dostępne abstrakty konferencyjne z lat 2020-2022 [203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212]

Źródło danych	Populacja	Cut-off
Servais 2020	Wiek w momencie pierwszego zabiegu: 0-6 mcy	31 stycznia 2020 roku
Servais 2021 (a)	Brak danych	7 grudnia 2020
Servais 2021 (b)	Brak danych	31 stycznia 2020
Servais 2021 (c)	Wiek w chwili rozpoznania: 0,8 (0,2-1,3) vs. 3,3 (2,7-4,3) miesiąca, średnia różnica 2,6 (1,6-3,7) miesiąca	7 grudnia 2020
Servais 2022 (d)	Większość pacjentów w grupie 1 (63,6%) była w wieku <6 miesięcy w chwili wlewu	23 listopada 2021 roku
Servais 2022 (e)	Brak danych	23 listopada 2021 roku
Servais 2022 (f)	Wiek w chwili rozpoznania: 2 miesiące (mediana: 0-0,73) Wiek w chwili leczenia: 3 miesiące (mediana: 1-10)	23 maja 2021 roku
Servais 2022 (g)	Brak danych	23 maja 2021 roku
Saito 2022	Przedział wiekowy w chwili wlewu: 0,0-24,0 miesiący	23 maja 2021 roku
Servais 2022 (h)	Wiek pacjentów w momencie w momencie diagnozy (miesiące): NBS/diagnoza prenatalna 0,8 vs diagnoza kliniczna 3,7)	23 listopada 2021 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także doniesienia konferencyjne z roku 2023, tj. *Finkel 2023* (badanie w toku, brak wyników) ora *Servais 2023*, z datą zakończenia zbierania danych na 23 listopada 2021 roku [213, 214].

Tabela 97. Rejestr RESTORE – dostępne abstrakty konferencyjne na rok 2023 [213, 214]

Źródło danych	Populacja	Cut-off
Servais 2023	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mediana wieku w chwili rozpoznania SMA wynosiła 13,0 miesiący ➤ Wiek pierwszego podania terapii immunomodulujących/modyfikujących (ang. <i>Disease-modifying therapies, DMT</i>) wynosił 14,0 miesiący 	23 listopada 2021
Finkel 2023	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wiek ciąży w momencie urodzenia: ≤35 tygodnia 	22 grudnia 2022 (brak wyników)

Wyniki badań efektywności rzeczywistej rejestru RESTORE dla cut-off na dzień

W dostępnej obecnie analizie klinicznej opisano najnowsze dostępne dane dla cut-off na maj 2022. W analizie skupiono się wyłącznie na wynikach dla pacjentów leczonych osobno lekiem Zolgensma® (ON-A), wyłącznie nusinersenem (NUS) i rysdyplamem (RYS) oraz dla pacjentów ogółem, co jest zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” oraz zdefiniowanymi kryteriami schematu PICOS.

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival, EFS*)

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1.3. Kamienie milowe rozwoju motorycznego

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1.4. Ocena postępu choroby

Skala CHOP-INTEND



The table for the CHOP-INTEND scale is completely redacted with black bars, obscuring all data points.

Skala HINE



The table for the HINE scale is completely redacted with black bars, obscuring all data points.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

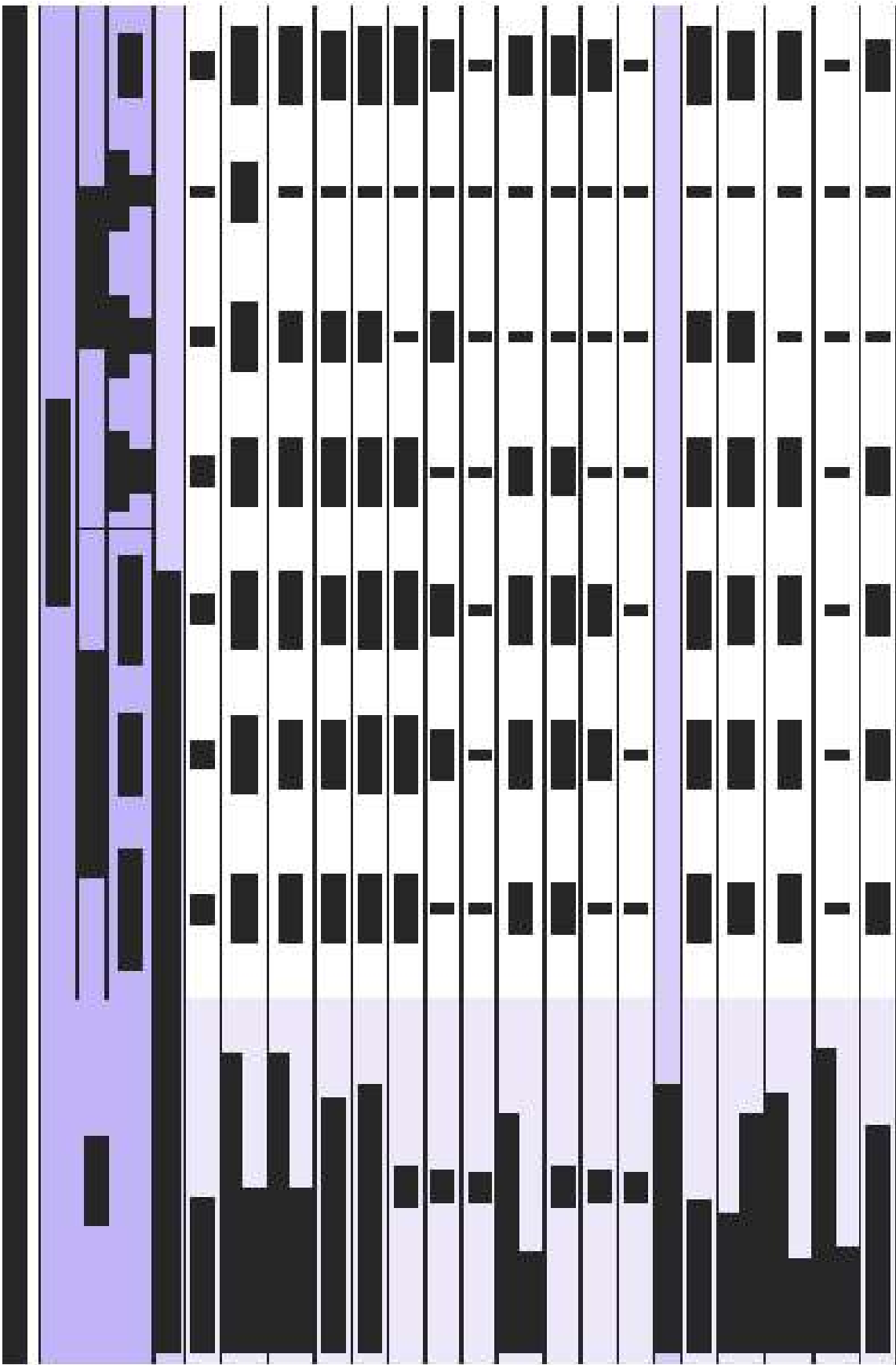
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





11.2. Analiza podgrup – badania przesiewowe noworodków z rejestru RESTORE

Tabela 101. Analiza podgrupy – badania przesiewowe noworodków z rejestru RESTORE.

Analiza podgrupy badań przesiewowych noworodków z rejestru RESTORE					
RESTORE to trwające, prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie obserwacyjne pacjentów z SMA. W rejestrze podzielono pacjentów z maksymalnie dwiema kopiami genu SMN2 na dwie grupy w zależności od metod diagnozy:					
<ul style="list-style-type: none"> • badań przesiewowych noworodków (ang. Newborn Screening, NBS)/badanie prenatalne lub • diagnoza kliniczna SMA typu 1. 					
Badania w rejestrze		Servais 2021 (c)		Servais 2022 (h)	
Publikacja		Servais L, De Vivo D, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Tizzano E, Roy S, Saïto K, Menier M, LaMarca M, Anderson F, Dabbous O and Finkel R. Newborn screening (NBS) for spinal muscular atrophy (SMA) in the United States (US): Early findings from the RESTORE registry. <i>Neuromuscular Disorders</i> . 2021. 31(Supplement 1):S138, EP.290. (c)		Servais L, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, F. M, Tizzano EF, et al. Outcomes in US spinal muscular atrophy patients identified by newborn screening or clinical diagnosis: findings from the RESTORE registry. Presented at the 2022 Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Congress, March 13-16, 2022. Poster 078. 2022 (h)	
Miejsce włączenia do badania i leczenia		Stany Zjednoczone – US RESTORE			
Dane na dzień		7 grudnia 2020 r.		23 listopada 2021 r.	
Cel badania		Porównano wiek w momencie diagnozy, wiek w momencie pierwszego leczenia, czas od diagnozy do pierwszego leczenia oraz odsetek pacjentów otrzymujących monoterapię i więcej niż jedno leczenie.			
Liczność populacji badania RESTORE, N	Ogółem	84		93	
	NBS/diagnoza prenatalna	28		25	
	diagnoza kliniczna	56		70	
Charakterystyka i wyniki					
Wiek pacjentów w momencie w momencie diagnozy (miesiące)	NBS/diagnoza prenatalna	0,8	średnia różnica: 2,6 (1,6-3,7) p<0,0001	0,8	p<0,0001
	diagnoza kliniczna	3,3		3,7	
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia (miesiące)	NBS/diagnoza prenatalna	1,7	średnia różnica: 2,7 (1,6-3,8) p < 0,0001	1,6	p<0,0001
	diagnoza kliniczna	4,4		3,1	
Czas od diagnozy do pierwszego leczenia (miesiące)	NBS/diagnoza prenatalna	0,9	różnica: 0,1 (-0,4-0,6) miesiąca p = 0,7092 NS	1,0	p=0,2962
	diagnoza kliniczna	0,9		1,4	
Czas od pierwszego leczenia do ostatniej znanej wizyty (miesiące)	NBS/diagnoza prenatalna	bd	bd	22,2	p=0,0842
	diagnoza kliniczna	bd		23,1	
Więcej niż jedna terapia SMA	NBS/diagnoza prenatalna	bd	bd	13/25 (50%)	p=0,3730
	diagnoza kliniczna	bd		49/70 (70%)	

Wzrost w badaniu CHOP-INTEND o ≥4 punkty	NBS/diagnoza prenatalna	bd	bd	13 (100,0%)	p=0,0064
	diagnoza kliniczna	bd		25 z 31 (80,1%)	
Zmiany wyniku w skali CHOP-INTEND na miesiąc	NBS/diagnoza prenatalna	bd	bd	1,2 punktu/miesiąc	p=0,2984
	diagnoza kliniczna	bd		1,0 punktu/miesiąc	
Kamienie miłowe w zakresie motoryki					
Kamień miłowy - pozycja o nr 26: niezależne siedzeniu przez ≥30 sekund – mediana wieku	NBS/diagnoza prenatalna	bd	bd	13,7 miesięcy	
	diagnoza kliniczna	bd		21,8 miesięcy	
Kamień miłowy - samodzielne chodzenie, n/czas	NBS/diagnoza prenatalna	bd	bd	2 / po 24,7 miesiącach	
	diagnoza kliniczna	bd		2 / po 32,2 miesiąca	

Podsumowanie

Do rejestru RESTORE nadal włączani są nowi pacjenci i angażuje nowe ośrodki badawcze, dostarczając rzeczywistych danych dla pacjentów SMA leczonych m.in. produktem Zolgensma®.

11.3. Rejestr FDA (Zhuang 2023)

Badanie Zhuang 2023 ocenia profil bezpieczeństwa trzech wiodących terapii w leczeniu SMA: nusinersenu, rysdyplamu i onasemnogenu abeparwówek [218].

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w załączniku.

Kraje raportujące największą liczbę zgłoszeń dla każdego leku były następujące:

- Nusinersen - USA i Brazylia,
- Rysdyplam - USA i Wielka Brytania,
- Onasemnogen abeparwovec - USA i Wielka Brytania [218]

W badaniu oprócz analizy zdarzeń niepożądanych przeprowadzono również analizę dysproporcjonalności dla nusinersenu, rysdyplamu i onasemnogenu abeparwovec wg klasyfikacji układów i narządów (COG) [218].

Liczba zgłoszeń dla zdarzeń niepożądanych za każdy rok dla danego leku wskazywała względnie stabilny trend po roku od zatwierdzenia. Analiza czasu do wystąpienia ujawniła, że największa liczba AE wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia [218].

Tabela 102. Analiza Venna - wyboru nietypowy zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z każdym lekiem dostępnym w leczeniu SMA [218]

Lelek	Liczba nietypowych AE ogółem	AE	Nietypowe AE	Liczba nietypowych AE	ROR (95% CI)
NUS, RYS, ON-A	27	-	zaburzenia sercowe, żołądkowo-jelitowe, metaboliczne, mięśniowo-szkieletowe, nerkowe, oddechowe i infekcje	bd	bd
		-	zespół popunkcyjny po nekrotycznym łydźwiowym	372	6120,91 (5057,01 - 7408,64)
Nusinersen	196	-	ból proceduralny	234	34,86 (48,13-62,54)
		-	idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe	4	6,12 (2,29-16,33)
		-	hipokaliemia	16	2,02 (1,24-3,31)
		nieoczekiwany, rzadkie ale ciężki	przejściowa głuchota	4	23,32 (8,71-62,44)
Rysdyplam	30	-	biegunka	121	4,33 (3,79-5,46)
		-	zmęczenie	70	2,03 (1,6-2,57)
		-	nadwrażliwość na światło	6	9,50 (4,25-21,13)
		-	wysypka	34	1,90 (1,35-2,67)
		-	niedrożność jelit	4	11,11 (4,14-29,51)
		rzadkie, ale poważne	krwotok z przewodu pokarmowego	6	2,33 (1,13-5,69)
Onasemnogen abeparwovec	143	-	utrata przytomności z powodu hipoglikemii	3	133,58 (62,98-374,54)
		-	wzrost troponiny I	78	627,1 (492,2-798,99)
		-	wzrost troponiny T	23	233,58 (133,29-337,13)
		-	Wzrost dehydrogenazy mleczanowej we krwi	38	39,81 (28,88-54,87)
-	wzrost transaminaz	73	36,88 (29,24-46,32)		

		Zmiany w zakresie funkcji poznawczych							
Wiek	Grupa	Wzrost	Waga	Siła mięśniowa	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość
18-24	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25-35	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3

		Zmiany w zakresie funkcji poznawczych							
Wiek	Grupa	Wzrost	Waga	Siła mięśniowa	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość
18-24	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25-35	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3

		Zmiany w zakresie funkcji poznawczych							
Wiek	Grupa	Wzrost	Waga	Siła mięśniowa	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość	Wytrzymałość
18-24	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25-35	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.4.3. Ocena objawów SMA, rozwoju funkcji motorycznych i statusu oddechowego

The table displays clinical data for SMA symptoms, motor function development, and respiratory status. It is divided into several sections, each with a header row. The first section has a blue header row with 10 columns. The second section has a purple header row with 10 columns. The third section has a blue header row with 10 columns. The fourth section has a purple header row with 10 columns. The table contains numerous redacted cells, indicated by black bars of varying lengths.

12.13.1. Wyniki badania skuteczności

W tym badaniu porównano skuteczność leczenia Zolgensma® i placebo u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (RZM) w grupie I (pacjenci z RZM typu 1) i grupie II (pacjenci z RZM typu 2). Wyniki badania skuteczności przedstawiono w tabeli 12.13.1. Wyniki badania skuteczności przedstawiono w tabeli 12.13.1. Wyniki badania skuteczności przedstawiono w tabeli 12.13.1.

Grupa	Wykazano skuteczność	Skuteczność (wzrost w centymetrach)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
Grupa I	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grupa II	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Wyniki badania skuteczności przedstawiono w tabeli 12.13.1.

ID	Zmiany w zakresie funkcji motorycznej							
	0	1	2	3	4	5	6	7
01	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiany w zakresie funkcji poznawczych								
02	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
03	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiany w zakresie funkcji społecznych								
04	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
05	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiany w zakresie funkcji emocjonalnych								
06	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
07	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiany w zakresie funkcji sensorycznych								
08	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
09	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

11.4.4. Zaprzestanie terapii

Nie odnaleziono danych dotyczących zaprzestania terapii lub udziału w ATU.

11.4.5. Bezpieczeństwo terapii

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

11.5. MAP

Dla pacjentów z SMA dostępny jest także program kontrolowanego dostępu ON-A w terapii SMA (ang. *managed access program, MAP*). Do MAP mogą być włączani pacjenci z SMA, po zgłoszeniu przez lekarza, którzy nie mogą uczestniczyć w badaniach klinicznych dla SMA. Celem programu jest zapewnienie dostępu do ON-A pacjentom z SMA. Nie odnaleziono informacji dotyczącej aktualnego statusu programu oraz państw lub regionu objętego programem, aczkolwiek dostępne doniesienia konferencyjne pochodzą z ośrodków w USA [1, 219, 220].

Aktualnie dostępne są wyłącznie dwa doniesienia konferencyjne dotyczące MAP (*Kichula 2019, Schultz 2019*), w związku z czym dostępne dane dotyczące metodyki programu, charakterystyki pacjentów i skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii ON-A są ograniczone.

W ramach MAP 37 pacjentów otrzymało ON-A, jednak charakterystyka raportowana była dla tylko 20 pacjentów. Mediana wieku pacjentów w momencie włączenia do badania wynosiła 5 mies., natomiast mediana masy ciała pacjentów wynosiła 6,4 kg (zakres: 3,5–8,0). Spośród 20 pacjentów 85% uprzednio otrzymało leczenie NUS. Pacjenci z 1, 2 i 3 kopiami SMN2 stanowili odpowiednio 13%, 81% i 6%, przy czym dane dotyczące liczby kopii SMN2 dostępne były wyłącznie dla 16 pacjentów.

Dostępna jest także dodatkowa analiza przedstawiająca serię przypadków 3 pacjentów (1 przeobjawowy, 2 objawowych) leczonych ON-A w ramach MAP w jednym ośrodku (Schultz 2019) [220].

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w załączniku 16.5.2.

11.5.1. Ocena postępu choroby

U 2 pacjentów odnotowano wzrost wyniku w skali CHOP-INTEND po podaniu ON-A. Pacjent 1., dla którego wynik w skali CHOP-INTEND w momencie podania ON-A wynosił 35 pkt., po 1 mies. od rozpoczęcia terapii osiągnął wynik 56 pkt. U pacjenta 3. wynik poprawił się z 44 pkt. w momencie rozpoczęcia terapii do 58 pkt. 2 mies. po podaniu ON-A.

Tabela 116. Wynik w skali CHOP-INTEND dla ON-A w terapii SMA w MAP (Schultz 2019)

Pacjent	Typ SMA	Liczba kopii SMN2	Wynik w skali CHOP-INTEND		
			W momencie podania ON-A	1 mies. po podaniu ON-A	2 mies. po podaniu ON-A
Pacjent 1.	Przeobjawowy ^{a)}	3	35	56	bd
Pacjent 2.	Objawowy	3	bd	bd	bd
Pacjent 3.	Objawowy	2	44	bd	58

a) U pacjenta nie odnotowano wystąpienia objawów SMA po podaniu ON-A.

11.5.2. Zaprzestanie terapii

Nie odnaleziono danych dotyczących zaprzestania terapii lub udziału w MAP.

11.5.3. Bezpieczeństwo terapii

U żadnego spośród 3 pacjentów, dla których dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa, nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 117. Zdarzenia niepożądane (AE) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE) dla ON-A w terapii SMA w MAP (Schultz 2019)

Punkt końcowy	MAP n/N (%)
AE ogółem	0/3 (0%)
AE związane z leczeniem	0/3 (0%)
SAE ogółem	0/3 (0%)
Zgon	bd

11.6. Globalny zarządzany program dostępu (GMAP)

Program US MAP został zaprojektowany w celu włączenia 30 pacjentów z USA (obywateli USA lub legalnych rezydentów). Rekrutacja do programu trwała od 9 maja 2019 r. do 24 maja 2019 r. i objęła 14 pacjentów:

- Bezobjawowi pacjenci z SMA typu 0 lub typu 1 z potwierdzonymi mutacjami biallelicznymi genu SMN1 i jedną, dwiema lub trzema kopiami SMN2;

11.7. Waldrop 2020

W pracy Waldrop 2020 [215] opisano retrospektywną analizę pacjentów z SMA leczonych ON-A w 4 ośrodkach w USA. Celem badania było przedstawienie kluczowych aspektów bezpieczeństwa i wstępnych wyników skuteczności terapii ON-A. Okres obserwacji wynosił od 2 do 8 miesięcy.

Do badania włączano dzieci z SMA, które otrzymały terapię ON-A pomiędzy grudniem 2018 roku, a lutym 2020 roku oraz ukończyły leczenie prednizolonem do 30 kwietnia 2020 roku. Ostatecznie kryteria włączenia do badania spełniło 21 dzieci, spośród których większość (76%) stanowiły dzieci z objawową postacią choroby. Pozostałe 5 dzieci (24%), z przedobjawowym SMA, zostały zdiagnozowane w ramach badań skriningowych. U ponad połowy pacjentów występowały 2 kopie SMN2 (57%), a 33% dzieci posiadało 3 kopie SMN2. Należy zwrócić uwagę, że u 2 pacjentów z przedobjawowym SMA odnotowano obecność 4 kopii SMN2, jednak zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Zolgensma® wydanym przez FDA i obowiązującym w USA, również w tej populacji terapia ON-A jest dopuszczalna. Wiek pacjentów wynosił od 1 mies. do 23 mies., natomiast ich masa ciała wahała się między 4,2 kg a 11,7 kg. Wynik w skali CHOP-INTEND w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 22–62 pkt., przy czym nie u wszystkich dzieci przeprowadzono ocenę postępu choroby z wykorzystaniem tej skali. Wspomaganie oddechowe wymagane było u 45% osób.

Spółród 21 dzieci, 3 otrzymały leczenie ON-A w ramach MAP, 1 pacjent otrzymał leczenie po zgłoszeniu lekarza do programu leczenia pojedynczych pacjentów, a 17 pacjentów rozpoczęło terapię po uzyskaniu rejestracji ON-A. Ponad połowa dzieci (52%) otrzymała wcześniejsze leczenie NUS.

Szczegółową charakterystykę pacjentów oraz ocenę wiarygodności badania Waldrop 2020 przedstawiono w załączniku 16.5.3.

Wśród pacjentów z przedobjawową postacią SMA, większość pacjentów (80%) otrzymała terapię ON-A. Spośród 16 pacjentów objawowych tylko u 6 pacjentów zastosowano leczenie terapią Zolgensma®.

Tabela 118. Leczenie stosowane przez pacjentów z SMA w badaniu Waldrop 2020

Schemat leczenia	Pacjenci z SMA (n/N (%))	
	Objawowym	Przedobjawowym
Wyłącznie ON-A	6/16 (38%)	4/5 (80%)

11.7.1. CHOP INTEND

Przynajmniej 2 oceny postępu choroby zostały przeprowadzone wśród 19 pacjentów, jednak do jej przeprowadzenia skalę CHOP-INTEND wykorzystano wyłącznie u 15 pacjentów.

Ze względu na fakt, że było to badanie wielośrodkowe i retrospektywne, nie u wszystkich dzieci przeprowadzono ocenę z wykorzystaniem tej skali, u niektórych dzieci stosowane były inne skale: Bayley (motoryka duża, wartości surowe), HINE, AIMS (ang. *Alberta Infant Motor Scale*), HFMSE (ang. *Hammersmith Functional Motor Score Expanded*), RHS (ang. *Revised Hammersmith Score*).

U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem 1 pacjenta z objawowym SMA, odnotowano poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND w ciągu kilku miesięcy od podania ON-A (do 4 mies.) w porównaniu z wartością początkową. Co więcej, u 75% pacjentów z objawowym SMA i 33% pacjentów z przedobjawowym SMA wynik w skali CHOP-INTEND uległ poprawie o co najmniej 3 pkt. Niezależnie od zastosowanej do oceny postępów choroby skali, u zdecydowanej większości pacjentów (89%) odnotowano poprawę wyniku o co najmniej 1 pkt. Przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością, ze względu na różnice w liczbie pomiarów i okresie obserwacji, który ponadto był stosunkowo krótki i wynosił od 2 do 8 miesięcy.

Tabela 119. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND® u pacjentów z SMA leczonych ON-A w badaniu Woldrop 2020 – wyniki indywidualne

Pacjent	Wiek w momencie podania ON-A	Wynik w skali CHOP-INTEND: wartość początkowa	Wynik w skali CHOP-INTEND po podaniu ON-A			
			Po 1 mies.	Po 2 mies.	Po 3 mies.	Po 4 mies.
Pacjenci z objawowym SMA						
4.	4 mies.	25	29	29	-	-
5.	4 mies.	22	-	-	-	26
6.	4,3 mies.	28	28	35	48	-
7.	5 mies.	25	-	-	25	-
10.	8 mies.	26	34	-	38	-
11.	8 mies.	51	62	59	-	-
12.	8 mies.	36 (skala HINE)	-	35	-	-
13.	10 mies.	44	47	49	-	-
14.	11 mies.	38	47	48	-	-
15.	12 mies.	28 (skala Bayley)	28 (skala Bayley)	28 (skala Bayley)	28 (skala Bayley)	-
16.	17 mies.	34	42	-	-	-
17.	17 mies.	43	-	46	-	-
18. ^a	19 mies.	-	-	-	-	-
19.	22 mies.	49	51	49	50	-
20.	23 mies.	52	52	52	54	-
21. ^b	23 mies.	-	-	-	-	-
Pacjenci z przedobjawowym SMA						
1.	1 mies.	-	-	-	-	-
2.	2 mies.	52	-	56	-	-
3.	3 mies.	62	64	-	-	-
8.	5 mies.	62	-	64	-	-

Pacjent	Wiek w momencie podania ON-A	Wynik w skali CHOP-INTEND: wartość początkowa	Wynik w skali CHOP-INTEND po podaniu ON-A			
			Po 1 mies.	Po 2 mies.	Po 3 mies.	Po 4 mies.
9.	6 mies.	24 (skala Bayley)	-	33 (skala Bayley)	-	-

HFMS – Hammermith Functional Motor Score Expanded; RHS – Revised Hammermith Score.

*W przypadku braku dostępności wyników w skali CHOP-INTEND podano wynik w skali HINE lub Bayley.

Kolorem szarym oznaczono wyniki o wartości wyższej w porównaniu z wartością początkową.

a) Dostępne wyniki wyłącznie w skali HFMS.

b) Dostępne wyniki wyłącznie w skali RHS.

11.7.2. Kamienie milowe rozwoju motorycznego, status żywienia i oddechowy

W badaniu Waldrop 2020 analizowano osiągnięcie jednego kamienia milowego, tj. siadu. Definicja tego kamienia milowego nie była określona, tzn. nie wskazano wymogu obecności lub braku wsparcia oraz czasu trwania siadu. Dostępne dane wskazują, że 2 pacjentów z objawowym SMA (pacjent 10. i 11.), którzy nie siedzieli przed podaniem ON-A, uzyskało tą umiejętność po wdrożeniu terapii.

11.7.2.1. Status odżywiania (wymagania żywieniowe pacjentów)

Przed podaniem ON-A, 11 dzieci (73%) z objawowym SMA oraz wszystkie dzieci z przedobjawowym SMA mogły być karmione doustnie. Po zastosowaniu terapii ON-A, dodatkowo u 2 pacjentów (pacjent 6. i 10.) możliwe było przynajmniej częściowe karmienie doustne. U 1 dziecka (pacjent 7.) zdolność ta została utracona, jednak spowodowane to było rozwinieniem się u niego poważnej choroby oddechowej po 2 tyg. od podania ON-A, w wyniku której konieczna była tracheostomia oraz zastosowanie rurki gastrostomijnej.

11.7.2.2. Status oddechowy

Wspomaganie oddechowe było konieczne u 9 pacjentów (60%) z objawowym SMA przed podaniem ON-A, w tym u 7 dzieci stosowane było wyłącznie w nocy. Po zastosowanej terapii, u 1 dziecka (pacjent 6.) wspomaganie nie było już konieczne, a dodatkowo u 1 osoby (pacjent 10.) zostało ograniczone z stosowania w nocy do stosowania okresowo. Pogorszenie stanu oddechowego zaobserwowano u wspomnianego wcześniej dziecka (pacjent 7.), u którego z powodu choroby niezbędna była tracheostomia. Wśród dzieci z przedobjawowym SMA wspomaganie oddechowe nie było konieczne zarówno przed, jak i po terapii ON-A.

Tabela 120. Osiągnięte kamienie milowe (siad), status żywienia i oddechowy u pacjentów z SMA leczonych ON-A w badaniu Waldrop 2020 – podsumowanie

Parametr		Pacjenci z SMA (n/N (%))			
		Objawowym		Przedobjawowym	
		Przed ON-A	Po ON-A	Przed ON-A	Po ON-A
Osiągnięte kamienie milowe: siad ^{a)}		6/12 (50%)	9/16 (56%)	1/1 (100%)	5/5 (100%)
Karmienie doustne	Ogółem	11/15 (73%)	12/15 (80%)	3/3 (100%)	5/5 (100%)
	Częściowo	4/13 (27%)	6/15 (40%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
Wymagane wspomaganie oddechowe: BIPAP	Ogółem	9/15 (60%)	9/15 (60%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
	W nocy	7/15 (47%)	5/15 (33%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
	Okresowo	1/15 (7%)	2/15 (13%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)

BIPAP – dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. biphasic positive airway pressure).

a) W badaniu nie sprecyzowano definicji tego kamienia milowego, obecności lub braku wsparcia oraz czasu trwania siadu.

Tabela 121. Osiągnięte kamienie milowe (siad), status żywienia i oddechowy u pacjentów z SMA leczonych ON-A w badaniu Waldrop 2020 – wyniki indywidualne

Pacjent	Wiek w momencie podania ON-A	Osiągnięte kamienie milowe: siad ^a (n/N (%))		Karmienie doustne (n/N (%))		Wymagane wspomaganie oddechowe: BiPAP (n/N (%))	
		Przed ON-A	Po ON-A	Przed ON-A	Po ON-A	Przed ON-A	Po ON-A
Pacjenci z objawowym SMA							
4.	4 mies.	-	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
5.	4 mies.	-	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
6.	4,5 mies.	-	TAK	NIE	TAK, częściowo	TAK, w nocy	NIE
7.	5 mies.	-	NIE	TAK	NIE ^b	NIE	TAK ^b
10.	8 mies.	NIE	TAK	NIE	TAK, częściowo	TAK, w nocy	TAK, okresowo
11.	8 mies.	NIE	TAK	TAK, częściowo	TAK, częściowo	TAK, okresowo	TAK, okresowo
12.	8 mies.	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK, w nocy	TAK, w nocy
13.	10 mies.	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
14.	11 mies.	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK, w nocy	TAK, w nocy
15.	12 mies.	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
16.	17 mies.	NIE	NIE	TAK, częściowo	TAK, częściowo	TAK, w nocy	TAK, w nocy
17.	17 mies.	TAK	TAK	-	-	-	-
18.	19 mies.	TAK	TAK	TAK, częściowo	TAK, częściowo	NIE	NIE
19.	22 mies.	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK, w nocy	TAK, w nocy
20.	23 mies.	TAK	TAK	TAK, częściowo	TAK, częściowo	TAK, w nocy	TAK, w nocy
21.	23 mies.	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
Pacjenci z przedobjawowym SMA							
1.	1 mies.	-	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
2.	2 mies.	-	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
3.	3 mies.	-	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
8.	5 mies.	-	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
9.	6 mies.	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE

BiPAP – dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. biphasic positive airway pressure).

Kolorem szarym oznaczono poprawę w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych względem stanu przed podaniem ON-A.

Kolorem niebieskim oznaczono pogorszenie w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych względem stanu przed podaniem ON-A.

a) W badaniu nie sprecyzowano deficytów tego kamienia milowego, obecności lub braku wsparcia oraz czasu trwania siadu.

b) U pacjentki 7 tyg. po podaniu ON-A rozwinęła się poważna choroba oddechowa, w wyniku której konieczna była tracheostomia oraz zastosowanie rurki gastrostomijnej.

11.7.3. Zaprzestanie terapii

Nie odnaleziono informacji na temat zaprzestania lub kontynuacji terapii NUS. Ze względu na jednorazowe podanie ON-A zaprzestanie terapii ON-A nie było analizowane.

11.7.4. Bezpieczeństwo terapii

U młodszych dzieci, w wieku ≤6 mies., terapia ON-A była dobrze tolerowana, a wzrost stężenia transaminaz (AST, ALT lub GGT) obserwowany był u 2 (22%) spośród 9 dzieci.

11.8. Latzer 2023

W badaniu Latzer 2023 uczestniczyło 25 pacjentów, którzy otrzymały terapię genową ON-A w wieku od 11 dni do 23 miesięcy; mediana czasu obserwacji wyniosła 18 miesięcy [216].

Szczegółowa charakterystykę badania przedstawiono w załączniku.

Dziesięciu z 25 pacjentów, w wieku poniżej 6 m.ż, nie było uprzednio leczonych żadną dostępną terapią genową. Szczegółowa charakterystyka tych pacjentów znajduje się w tabeli poniżej [216].

Tabela 122. Populacja pacjentów badania Latzer 2023, uprzednio nieleczonych, w wieku <6 m.ż. w momencie leczenia ON-A [216]

Pacjent	Płeć	Wiek w momencie diagnozy (miesiąc)	Wiek w momencie leczenia ON-A (miesiąc)	Masa ciała w kg w momencie rozpoczęcia leczenia ON_A	Typ/postać SMA	Liczba kopii SMN2
#5	Kobieta	4,1	4,7	3,9	lc	4
#6	Kobieta	4,0	3,8	3,0	lb	2
#7	Kobieta	2,1	2,9	3,4	lb	2
#9	Meżczyzna	3,2	3,4	3,9	lb	2
#15	Meżczyzna	1,2	1,8	4,3	lb	2
#18	Meżczyzna	Przeobjawowy	0,3	2,7	lb	2
#20	Meżczyzna	0,1	1,0	3,7	lb	2
#22	Meżczyzna	Przeobjawowy	0,75	4,2	lb	2
#24	Kobieta	2,3	3,7	4,3	lb	2
#25	Kobieta	2,3	3,7	4,2	lb	2

11.8.1. Wyniki kliniczne i laboratoryjne po infuzji ON-A u pacjentów uprzednio nieleczonych żadną z terapii, w wieku do 6 miesiąca życia w momencie podania terapii Zolgensma®

W pierwszym tygodniu po infuzji terapii ON-A u 6 (24%) z 25 pacjentów (w tym u pacjenta #18) wystąpiły powikłania w postaci niewydolności oddechowej, które wymagały nieinwazyjnego wspomaganie oddychania. U wszystkich sześciu pacjentów, u których wystąpiły powikłania, już przed infuzją występowały łagodne choroby wirusowe górnych dróg oddechowych. Ogólna mediana (IQR) długości pobytu uczestników badania po infuzji wynosiła 1 (1 do 2) dni, z wyłączeniem dłuższego pobytu dwóch pacjentów (#24, #25) z powodu wcześniej

istniejących współistniejących chorób, i okoliczności społecznych. Jeden pacjent z kohorty (#20) miał podwyższony wskaźnik troponiny I na poziomie 69 ng/L (normalny zakres od 0 do 50 ng/L) przed leczeniem, jednak u żadnego z pacjentów nie wystąpiła dekompenzacja układu krążenia [216].

11.8.2. Rozwój funkcji motorycznych

Wyniki testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych dla niemowląt wzrosły o medianę (IQR) wynoszącą 13 (8 do 20) punktów podczas ostatniej wizyty kontrolnej w porównaniu z wartością wyjściową. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła regresja zdolności motorycznych po terapii genowej, która była na ogół dobrze tolerowana. Nastąpiła stopniowa poprawa funkcji motorycznych, zwłaszcza wśród pacjentów przedobjawowych ($p < 0,001$), u których czas trwania choroby był krótszy (58 miesięcy) przed otrzymaniem terapii genowej ($p < 0,001$) i którzy nie doświadczyli nawracających infekcji i chorób w miesiącach po leczeniu ($P < 0,001$). U pacjentów #5, #24 i #25 wystąpiła pogorszenie funkcji motorycznych z powodu nawracających chorób układu oddechowego, które wystąpiły w miesiącach po infuzji, co doprowadziło do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia [216].

Różny czas obserwacji uczestników badania uniemożliwił porównanie ich niezależnej od wieku zdolności do osiągnięcia kamieni milowych w zakresie motoryki. W związku z tym w badaniu wykorzystano normy dla wieku dla zdrowych dzieci w zakresie rozwoju motorycznego, opracowane przez WHO, w celu standaryzacji wieku, w którym uczestnicy badania osiągnęli te kamienie milowe. Wykorzystując najlepsze indywidualne wyniki dla wieku, w którym osiągnięto kamienie milowe, zdefiniowano podgrupę pięciu (25%) pacjentów (#6, #15, #18, #21 i #22) jako "osoby osiągające najlepsze wyniki motoryczne". Ci "pacjenci z najlepszymi osiągnięciami motorycznymi" otrzymali terapię genową w znacznie młodszym wieku w porównaniu z resztą kohorty [mediana (IQR) 1,7 (0,7 do 3,0) miesięcy vs 7,85 (5,7 do 18,25) miesięcy, $P < 0,001$], byli bezobjawowi w czasie terapii genowej ($P < 0,001$) i nie wymagali regularnego nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji na żadnym etapie choroby ($p < 0,001$) [216].

11.8.3. Wsparcie oddechowe, żywieniowe i osiągnięcie zdolności mowy jako wskaźniki związane ze zdrowiem

Przed otrzymaniem terapii genowej pięciu (20%) pacjentów wymagało nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji przez $13,0 \pm 1,7$ godzin. W czasie końcowej obserwacji 13 (52%) pacjentów nie wymagało wspomaganie oddychania, a 12 (48%) pacjentów wymagało nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji – mediana (IQR) 12 (11,5 do 16) godzin. Żaden z pacjentów uczestniczący w badaniu nie wymagał stałej wentylacji mechanicznej; jednakże w porównaniu ze stanem wyjściowym o 9 pacjentów więcej (36%) wymagało nieinwazyjnego wspomaganie oddychania w miesiącach po leczeniu, a o 4 pacjentów więcej (24%) częściowo lub całkowicie polegało na żywieniu dojelitowym [216].

Jeden pacjent (#5) zmarł sześć miesięcy po terapii genowej z powodu powikłań ciężkiej choroby płuc [216].

Pięciu pacjentów, którzy nie mogli mówić na początku badania, nie osiągnęło zdolności mowy, podczas gdy pozostałych 20 zachowało lub uzyskało zdolność mówienia. Zgodnie z oczekiwaniami, pacjenci, którzy nie korzystali ze wspomaganie oddechowego i byli karmieni doustnie i osiągnęli kamienie milowe w zakresie motoryki, osiągnęli to w znacznie młodszym wieku w porównaniu z pacjentami, którzy polegał na wspomaganie oddechowym i byli karmieni dojelitowo. Analizując każdy przypadek z osobna, oczywiste jest, że większość pacjentów, u których wystąpiła postępująca choroba układu oddechowego (pacjenci #3, #5, #9, #10, #12, #13, #23, #24 i #25) utraciła także możliwość karmienia doustnego (pacjenci #3, #4, #5, #20, #23, #24, #25). Byli to pacjenci objawowi, u których choroba szybko postępowała. Ponadto pogorszenie stanu kilku z tych pacjentów można przypisać hospitalizacji w ciągu kilku miesięcy po terapii genowej, podczas której byli oni leczeni z powodu ciężkiej choroby płuc. Co więcej, w niektórych z tych przypadków nie zwracano się o pomoc lekarską na najwcześniejszych etapach choroby ze względu na sytuację społeczną, która ograniczała dostęp rodzin do opieki medycznej, co prowadziło do gorszych wyników leczenia [216].

11.9. Zang 2023

Pilotażowe prospektywne badanie Zang 2023 miało na celu opisanie wdrożenia endoskopowej oceny zaburzeń połykania (FEES) u niemowląt i małych dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 1 (SMA) [217]. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w załączniku 16.5.4.

11.9.1. Zdarzenia niepożądane

Liczba dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z dysfagią wyniosła 6 osób. Troje z sześciu pacjentów leczonych było ON-A (rozpoczęcie leczenia w wieku: 0,7; 4,6 oraz 5,3 miesiąca – odpowiednio u pacjenta nr 10., 5. i 4.). U dwóch (pacjent 4. i 5.) na troje dzieci leczonych ON-A wystąpiły zdarzenia niepożądane tj. zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, wirus paragrypy, niedrożność dróg oddechowych, resuscytacja, OIOM (inwazyjna wentylacja mechaniczna). U pacjenta nr 10. nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane [217].

11.9.2. Ocena FEES

Przeprowadzono elastyczną endoskopową ocenę połykania (EEFS). Wyraźne zaburzenia połykania występowały już u 8/9 dzieci w chwili włączenia do badania. Najczęstszymi objawami w ramach FEES było ogromnienie się wydzieliny w gardle, penetracja i aspiracja treści pokarmowych i śliny, a także opóźnione rozpoczęcie połykania. Pomimo średniego wzrostu funkcji motorycznych, nie stwierdzono porównywalnej poprawy funkcji połykania.

Mieszany model liniowy obejmował łącznie 18 pomiarów z zastosowaniem EEFS u dziesięciorga dzieci. Żaden z wyników klinicznych nie był istotnie związany ze skalą penetracji i aspiracji (ang. Penetration–Aspiration Scale, PAS). Związek pomiędzy punktacją w skali CHOP-INTEND, NdSSS oraz OrSAT a zmienną zależną (PAS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 123. Związek między wynikami klinicznymi a PAS (zmienna zależna) [217]

Skala	Oszacowanie ^a	95% CI ^b	p-value
CHOP-INTEND	0,06	- 0,04 do 0,16	0,214
NdSSS	- 0,58	- 1,32 do 0,16	0,155
OrSAT	0,18	- 0,52 do 0,88	0,586

CHOP-INTEND – ang. Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; NdSSS – ang. Neuromuscular Disease Swallowing Status Scale; OrSAT – ang. Oral and Swallowing Abilities Tool

^a Oszacowanie = współczynnik regresji

^b 95% CI = przedział ufności współczynnika regresji

Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy wynikami klinicznymi uzyskanymi w ramach oceny w skali CHOP-INTEND, NdSSS i OrSAT a zdolnością do połykania pacjentów ocenianą w skali penetracji i aspiracji (PAS).

12. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

12.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – terapii genowej produktem leczniczym Zolgensma® (onasemnogen abeparawovek) w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) S5 z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, będących w wieku do 6. miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Zolgensma® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2].

12.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [16], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Zolgensma® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [185],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [186],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [187],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [188],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [189].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library* (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 18.12.2023 r.). Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych (EMA, FDA, *WHO Uppsala Monitoring Centre*, MHRA) przeprowadzono do dnia 11.01.2024 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zolgensma® [12].

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zolgensma®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 07 grudnia 2023 r.) Zolgensma® [12].

Bezpieczeństwo stosowania onasemnogenu abeparawowek było oceniane u 99 pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparawowek w zalecanej dawce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.) w 5 otwartych badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (24,2%), toksyczne działania na wątrobę (9,1%), wymioty (8,1%), małopłytkowość (6,1%), zwiększenie stężenia troponiny (5,1%) i gorączka (5,1%).

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące po podaniu onasemnogenu abeparawowek u wszystkich pacjentów leczonych wlewami dożylnymi w zalecanej dawce, które posiadały związek przyczynowy z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 124. Tabełacyjne zestawienie działań niepożądanych występujących po podaniu onasemnogenu abeparawowek [12]

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Małopłytkowość ¹	Mikroangiopatia zakrzepowa ^{1,2}
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Wymioty	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Toksyczne działania na wątrobę ³	Ostra niewydolność wątroby ^{3,4} Ostre uszkodzenie wątroby ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Gorączka	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ⁵	Zwiększenie stężenia troponiny ⁶	-

¹ Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

² Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane poza badaniami klinicznymi przed wprowadzeniem produktu do obrotu, w tym w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

³ W tym przypadki śmiertelne.

⁴ Toksyczne działania na wątrobę obejmują stłuszczenie wątroby i hipertransaminazemię.

⁵ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia amoniaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

⁶ Zwiększenie stężenia troponiny obejmuje zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie stężenia troponiny T i zwiększenie stężenia troponiny I (zgłaszane poza badaniami klinicznymi, w tym po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Opis wybranych działań niepożądanych

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** W badaniach klinicznych zwiększoną aktywność aminotransferaz $> 2 \times$ górna granica normy (a w niektórych przypadkach $> 20 \times$ GGN) obserwowano u 31% pacjentów leczonych zalecaną dawką. Pacjenci ci nie mieli objawów klinicznych i u żadnego z nich nie wystąpiło klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny. Zwiększenie aktywności aminotransferazy w surowicy zazwyczaj ustępowało w wyniku leczenia prednizolonem i pacjenci powracali do stanu sprzed wystąpienia zaburzeń bez następstw klinicznych.

Poza badaniami klinicznymi, w tym w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki dzieci, u których wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej niewydolności wątroby (np. żółtaczka, koagulopatia, encefalopatia) zazwyczaj w ciągu 2 miesięcy leczenia onasemnogenem abeparwovek, pomimo otrzymywania kortykosteroidów przed i po infuzji. Zgłaszano występowanie ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem.

- **Przemijająca małopłytkowość:** W badaniach klinicznych w różnych punktach czasowych po podaniu dawki obserwowano przemijające zmniejszenie średniej liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych, z których część spełniała kryteria małopłytkowości (6,1%), która wracała do normalnego poziomu w ciągu dwóch tygodni. Zmniejszenie liczby płytek krwi było bardziej nasilone w pierwszym tygodniu leczenia. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu $< 25 \times 10^9/L$ w ciągu 2 tygodni po podaniu.
- **Zwiększone stężenie troponiny I:** Po wlewie onasemnogenu abeparwovek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I do $0,2 \mu\text{g/l}$. W programie badań klinicznych nie obserwowano żadnego klinicznie widocznego wpływu na serce po podaniu onasemnogenu abeparwovek.
- **Immunogenność:** W badaniach klinicznych mierzono miana przeciwciał przeciw AAV9 przed terapią genową i po takiej terapii. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwovek wartości miana przeciwciał przeciw AAV9 przed leczeniem wynosiły 1:50 lub były mniejsze. Średnie zwiększenie miana przeciwciał AAV9 w porównaniu z wartościami początkowymi obserwowano u wszystkich pacjentów we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem jednego dla poziomu miana przeciwciał przeciw peptydom AAV9, co odzwierciedla prawidłową odpowiedź na obcy antygen wirusowy. U niektórych pacjentów występowały miana przeciwciał AAV9 przekraczające granicę oznaczalności, jednak u większości z tych pacjentów nie wystąpiły potencjalnie klinicznie istotne działania niepożądane. Z tego względu nie określono związku pomiędzy wysokimi mianami przeciwciał przeciw AAV9 i możliwością występowania działań niepożądanych lub wpływem na parametry skuteczności.

W badaniu klinicznym AVXS-101-CL-101 u 16 pacjentów wykonano badanie przesiewowe sprawdzające miano przeciwciał przeciw AAV9: u 13 pacjentów miana były niższe niż 1:50 i tych pacjentów włączono do badania, a u trzech pacjentów miana były wyższe niż 1:50. U dwóch z tych pacjentów wykonano ponowne badanie po zaprzestaniu karmienia piersią i uzyskano wyniki mian niższe niż 1:50; obydwu pacjentów włączono do badania. Brak informacji, czy karmienie piersią należy ograniczyć u matek, które mogą być seropozytywne w kierunku przeciwciał przeciw AAV9. Wszyscy pacjenci mieli miano przeciwciał AAV9 niższe lub równe 1:50 przed leczeniem onasemnogenem abeparwovek, a następnie stwierdzono u nich wzrost mian przeciwciał przeciw AAV9 do co najmniej 1:102 400 i do co najwyżej 1:819 200.

Wykrycie powstawania przeciwciał jest w dużym stopniu uzależnione od czułości i swoistości wykorzystywanej metody badawczej. Ponadto na obserwowaną częstość występowania dodatknych wyników przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) może wpływać kilka czynników, w tym metodologia badania, obchodzenie się z próbką, czas pobrania próbki, jednocześnie stosowane produkty lecznicze i choroba zasadnicza.

U żadnego pacjenta leczonego onasemnogenem abeparawek nie wystąpiła odpowiedź immunologiczna na transgen.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, URPLWMIpB, FDA, MHRA, WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych European Medicines Agency [185], Food and Drug Administration [186], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [187], WHO-UMC [188] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [189].

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparawek), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [199].

W dokumencie tym standardowo wskazuje się, że zagrożeniami związanymi z zastosowaniem terapii genowej Zolgensma® to ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie ich dalszego zarządzania, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem Zolgensma® wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 125. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Zolgensma® [199]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Zolgensma®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoksyczność Przemijająca mielopłytkowość Mikroangiopatia zakrzepowa
Ważne potencjalne ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane ze strony serca Stosowanie u pacjentów z mianem przeciwciał anti-AAV9 > 1:30, gdzie wymagane jest większe obciążenie wektorowe Toksyczność zwojów korzeni grzbietowych Rekatwórcze działanie w wyniku integracji chromosomów
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> Długoterminowa skuteczność terapii ON-A Ryzyko związane ze stosowaniem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów z >3 kopiami SMN2 (większą częstość występowania przeciwciał anti-AAV9 i wymagane są większe obciążenia wektorowe)

Dodatkowo, na stronie EMA odnaleziono 2 komunikaty firmy Novartis do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczące występowania u pacjentów leczonych onasemnogenem abeparawek: 2 śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby (styczeń-luty 2023 r.) [197] oraz 5 przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), (marzec 2021 r.) [198]. Szczegółowe informacje zawarte w wskazanych komunikatach przedstawiono w Tabeli 126.

Należy podkreślić, iż aktualna charakterystyka produktu leczniczego dla leku Zolgensma® została zaktualizowana (ostatnia aktualizacja: 07.12.2023 r.) o wskazane powyżej informacje dotyczące ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności wątroby, czy mikroangiopatii zakrzepowej (TMA).

A zatem, na stronie EMA nie zidentyfikowano innych/dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ON-A, niż zawartych w aktualnej ChPL dla leku Zolgensma®.

URPLiB oraz MHRA

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiB) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) odnaleziono komunikaty firmy Novartis skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierające informacje dotyczące występowania u pacjentów z SMA leczonych onasemnogenem abeparawek:

- 1) Śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby (styczeń-luty 2023 r.) [193, 195];
- 2) Mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), zwłaszcza w pierwszych tygodniach po leczeniu (marzec 2021 r.) [194, 196].

Na stronie EMA zidentyfikowano również ww. komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności wątroby [197] oraz mikroangiopatii zakrzepowej [198] u osób leczonych produktem Zolgensma®. Należy podkreślić, iż aktualne druki informacyjne dla ON-A (charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta) zostały zaktualizowane i zawierają podnoszone powyżej kwestie związane z bezpieczeństwem stosowanie terapii genowej ON-A.

Szczegółowe dane dotyczące informacji zawartych w zidentyfikowanych komunikatach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Komunikaty na stronie URPIUB o msz MHRA dotyczące bezpieczeństwa stosowania ON-A [64, 66, 194, 196]

Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia i drzewi og ublikowane na stronie URPIUB, MHRA, EMA	Śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby (2 przypadki) [64, 66, 197]
<p>Podsumowanie oraz załączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów leczonych onasemgenem abeparawewel zgłaszano śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby. • Należy monitorować czynność wątroby przed leczeniem i w regularnych odstępach przez co najmniej 3 miesiące po infuzji. Należy niezwłocznie ocenić stan pacjentów, u których do sfody pogorszenia wyników badań czynności wątroby i (lub) wylgięży przedmiotowe lub podmiotowe objawy ostrego przebiegu choroby. • Jeśli u pacjentów nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, należy skonsultować się z gastroenterologiem lub hepatologiem doświadczonym i zo zwziąć doświadczenie schematu leczenia kortyko steroidami. • Nie należy zmniejszać dawki kortykosteroidów do czasu, gdy wyniki badań czynności wątroby będą w normie (prawidłowy wynik badania Płytkowego, stężenie bilirubiny alkalowej) oraz aktywność AlAT i AspAT poniżej 2 x GGK). • Należy poinformować opiekunów o powtórnym typku uszkodzenia wątroby i potrzebie okresowej kontroli czynności wątroby.
<p>Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa</p>	<p>Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparawewel) jest wskazany do stosowania w SMA. Dotychczas całkowita liczba ekspozycji na lek wynosi około 3 000 pacjentów.</p> <p>Hepatofalicyzacja zgłaszana po zastosowaniu onasemnogenu abeparawewel często objawia się nieprawidłową czynnością wątroby w postaci zwiększonej aktywności transaminaz (AspAT, AlAT). Zgłaszano jednak występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby lub ostrej niewydolności wątroby w tym przypadku śmiertelnych. Mechanizm leżący u podstaw tych zaburzeń ma prawo podobnie zwłpek i wzrostową i (lub) nabytą odpowiednią immunologiczną na wektor. Dlatego zaleca się profilaktyczne stosowanie kortykosteroidów oraz monitorowanie czynności wątroby przed podaniem leku i regularnie przez co najmniej 3 miesiące po infuzji onasemnogenu abeparawewel.</p> <p>Postępowanie to obejmuje cotygodniowe monitorowanie czynności wątroby w pierwszym miesiącu po infuzji i przez cały czas sto pniowego zmniejszania dawki leku w zależności od następnego co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, a w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>Pacjenci z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami sugerującymi zaburzenia czynności wątroby powinni zo stać niezwłocznie zbadani w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli u pacjentów nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie kortyko steroidami, należy skonsultować się z gastroenterologiem lub hepatologiem doświadczonym. Należy rozważyć dostosowanie schematu leczenia kortyko steroidami, w tym dłuższy czas trwania leczenia i (lub) zwiększenie dawki lub wyłączenie w czasie stopniowe odstawienie kortykosteroidu w ramach postępowania z hepatofalicyzacją.</p> <p>W ostatnim czasie zgłoszono dwa śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby u pacjentów z SMA leczonych onasemgenem abeparawewel, w wieku 4 i 28 miesięcy. Poniżej podsumowano charakterystykę kliniczną w odnieniu do tych dwóch przypadków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszy omalą uszkodzenia wątroby było bezobjawowe zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych, które wystąpiło w ciągu pierwszych 1-2 tygodni po infuzji onasemnogenu abeparawewel; zastosowano zwiększenie dawki prednizolonu. • Do klinicznych objawów hepatofalicyzacji i alkalizacji wymioty, osłabienie i długie zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych. Objawy te o beswrowano od 3 do 6 tygodni po infuzji onasemnogenu abeparawewel i około 1-2 tygodni po rozpoczęciu sto pniowego zmniejszania dawki prednizolonu. • Następnie doszło do szybkiego pogorszenia czynności wątroby i dalszej progresji prowadzącej do śmiertelności i niewydolności i wielonajzdrowej. Zgon nastąpił po 6-7 tygodniach od infuzji onasemnogenu abeparawewel, w okresie sto pniowego zmniejszania dawki leku w kontekście

Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane na stronach URPUB, MHRA, EMA

Drukul informacyjne ON-Asą obecnie aktualizowane, aby uwzględniły podane wyżej informacje.

Ryzyko wystąpienia mikrognępi jest zakrepowej [194, 195, 196]

- Wystąpienie mikrognępi zakrepowej (TMA) zgłaszano u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) leczonych onasemnogenem abeparwowerkiem, zwłaszcza w pierwszych tygodniach po leczeniu.
- TMA jest ostrym, zaprzającym trybu stanem charakteryzującym się wystąpieniem małopłytkowości, niedokrwistością hemolizyjną i ostrym uszkodzenia nerek.
- Od teraz konieczne jest badanie stężenia kreatyniny i morfologii krwi (w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek) przed podaniem onasemnogen abeparwowerku, dodatkowo do obecnie zalecanych wyliczonych badań laboratoryjnych.
- Liczbę płytek krwi należy ściśle monitorować w tygodniu po infuzji a później w regularnych odstępach czasu. W przypadku wystąpienia małopłytkowości należy przeprowadzić dalszą ocenę, w tym diagnostyczną w kierunku niedokrwistości hemolizyjnej i zaburzeń czynności nerek.
- Jeśli pacjent wykazuje objawy przedmiotowe, podmiotowe lub wyniki badań laboratoryjnych sugerujące TMA, należy zalegać bezpośredniej porady specjalisty z zespołu wielo dyscyplinarnego, a następnie vedrożyć odpowiednie postępowanie w ramach leczenia TMA, stosownie do wskazań klinicznych.
- Należy poinformować opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach TMA (np. występowaniu siniszcie, napadów drgawkowych, skąpomocz) i doradzić im pilne zgłoszenie się po pomoc medyczną, jeśli także objawy wystąpią.

Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwowerk) jest wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Dotyczy czas łączna liczba pacjentów, którzy otrzymali lek wynosi około 800.

TMA to złośliwa grupa zaburzeń, które obejmują zespół hemolizyjno-mocznicowy (HUS) i zakrepową plamicę małopłytkową (TTP). Szacuje się, że częstość występowania TMA u wszystkich dzieci to zaledwie kilka przypadków na milion dzieci rocznie.

Rozpoznanie TMA opiera się na stwierdzeniu małopłytkowości, niedokrwistości hemolizyjnej i ostrego uszkodzenia nerek, a jej występowanie jest wynikiem deregulacji i (lub) nadmiernej aktywności alternatywnego szlaku dopełniacza. TMA może mieć etiologię genetyczną lub być zaburzeniem nabytym. TMA podaje się leczeniu i może ustąpić na skutek właściwych interwencji podjętych w odpowiednim czasie. Ważna jest zwiększona świadomość dotycząca możliwości wystąpienia TMA u pacjentów otrzymujących onasemnogen abeparwowerk.

Dotyczy czas po leczeniu o nasamogeneram abeparwowerk zgłoszono łącznie pięć potwierdzonych przypadków TMA u pacjentów w wieku 4-23 miesięcy, spośród około 800 leczonych pacjentów w

- W tych pięciu przypadkach TMA wystąpiła w ciągu 6-11 dni po infuzji onasemnogen abeparwowerku. Objawy występujące u pacjentów obejmowały wymioty, nadciśnienie, skąpomocz/bezmoocz i (lub) obrzęki. Badania laboratoryjne ujawniły występowanie małopłytkowości, zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy, białkomoczu i (lub) krwimoczem oraz niedokrwistości hemolizyjnej (z mniejszym stopniem objawy ze skrzepotną w rozkładzie lewej obradowej). U dwóch pacjentów występowały także zakażenia i objawy ostrej niewydolności serca. Szczepionki (w ciągu 2-3 tygodni po podaniu onasemnogen abeparwowerku), informacje o tym, jak planować podanie szczepionek u pacjentów w leczeniu produktu leczniczego Zolgensma® opisano w drukach informacyjnych produktu.

- W ostrej fazie choroby wszyscy pacjenci dobrze odpowiedzieli na interwencje medyczne obejmujące plazmaferezę, podanie kortykosteroidów, utrudów, transfuzję leucenie podcząymającą. Dwóch pacjentów poddano terapii nefroczystkowej (hemodializie lub hemofiltracji). Niestety, jeden pacjent wymagający terapii nefroczystkowej (hemofiltracji) zmarł po 6 tygodniach od zakażenia. Druki informacyjne onasemnogen abeparwowerk zostaną zaktualizowane w taki sposób, by uwzględniły ryzyko TMA, porady dotyczące monitorowania w celu odpowiedniego wczesnego wykrycia TMA i zalecanie poinformowania opiekunów o konieczności pilnego zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek i podmiotowych objawów TMA.

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA nie zidentyfikowano dotychczasowych informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma®, innych niż zawartych w aktualnej ChPL. Podobnie jak na stronach EMA, URPLiB oraz MHRA odnaleziono dane dotyczące występowania u pacjentów leczonych ON-A śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby oraz przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (wskazane ryzyka oraz dalsze zalecenia są już uwzględnione w aktualnej ChPL; szczegóły zawiera Tabela 81).

Na stronie FDA przeszukano również okresowe sprawozdania dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*). Są to okresowe sprawozdania dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych.

Zidentyfikowano łącznie 1 657 zgłoszeń zdarzeń/działań niepożądanych (ostatnia aktualizacja danych w bazie: 30.09.2023 r.) dotyczących produktu leczniczego Zolgensma® [200] (dla porównania w przypadku nusinersenu zidentyfikowano 5 754 zgłoszeń, a w przypadku rysydplamu 1 532 zgłoszeń). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń ON-A dotyczy populacji pacjentów we wszystkich grupach wiekowych (również starsze dzieci, młodzież, dorośli); wnioskowana populacja pacjentów dotyczy jedynie niemowląt <6 miesiąca życia w momencie otrzymania leku. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zgłoszenia AEs/ADR (>2%).

Tabela 127. Najczęściej (>2%) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) (FAERS) [200]; data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2024 r.

Zgłoszenia AEs/ADRs	Całkowita liczba zgłoszeń (1 657 zgłoszeń*)	
	n	%
Gorączka	423	25,53%
Wymioty	401	24,20%
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	263	15,99%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	246	14,85%
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	222	13,40%
Trombocytopenia	134	8,09%
Zmniejszona liczba płytek krwi	134	8,09%
Zwiększone wyniki testów czynności wątroby	107	6,46%
Zapalenie płuc	97	5,85%
Zwiększony poziom troponiny I	97	5,85%
Zmniejszony apetyt	87	5,25%
Duszność	84	5,07%
Zwiększony poziom troponiny	76	4,59%
Kaszel	71	4,28%
Zwiększona aktywność aminotransferaz	69	4,16%
Nudności	63	3,80%
Zwiększony poziom dehydrogenazy mlekowej we krwi	63	3,80%
Obrniżona saturacja (tlenem)	53	3,20%
Drażliwość	52	3,14%
Tachykardia	48	2,90%
Biegunka	48	2,90%
Zmęczenie	44	2,66%
Dystrofia	44	2,66%

Zgłoszenia AES/ADRs	Całkowita liczba zgłoszeń (1 657 zgłoszeń ^a)	
	n	%
Zakażenie rinowirusem	42	2,53%
Hipertransaminazemia	41	2,47%
Zmniejszona masa ciała	39	2,35%
Zakażenia wirusem Covid-19	39	2,35%
Zapalenie nosogardła	37	2,23%
Zaparcie	37	2,23%
Respiratory Distress	36	2,17%
Nadciśnienie	36	2,17%
Niewydolność oddechowa	35	2,11%
Zakażenie wirusem syncytialnym układu oddechowego (RSV)	35	2,11%

^aw tym: 101 zgłoszeń (6,1%) u niemowląt od 0 do 1 m.ż, 789 zgłoszeń (47,62%) u niemowląt od 2 m.ż. do 2 lat, 73 zgłoszeń (4,41%) u dzieci w wieku od 3-11 lat, 2 zgłoszenia u młodzieży od 12-17 r.ż., a w przypadku 691 (41,7%) zgłoszeń nie podano wieku pacjenta

WHO-MC

Na stronie *WHO Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma®.

WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [191], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Zidentyfikowano łącznie 1 777 zgłoszeń dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Zolgensma® (dla porównania w przypadku nusinersenu zidentyfikowano 7 182 zgłoszeń ADRs, a w przypadku rysdyplamu 2 605 zgłoszeń ADRs).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14%). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy ogólnej populacji dzieci i dorosłych tj. zarówno populacji niemowląt (do 27 dnia życia), jak również dzieci starszych, młodzieży oraz dorosłych (stan styczeń 2024 r.).

Tabela 128. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions, ADR*) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Zolgensma® [191]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR (1 777 zgłoszeń ^a)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	249 (5%)
Zaburzenia w obrębie serca	103 (2%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	23 (1%)
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0%)
Zaburzenia hormonalne	3 (0%)
ChOROBY OCZU	19 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	573 (14%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	620 (13%)

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR (1 777 zgłoszeń*)
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	152 (4%)
Zaburzenia układu immunologicznego	21 (0%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	343 (8%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	82 (2%)
Badania laboratoryjne	941 (22%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	180 (4%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	87 (2%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiel i polipy)	3 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego	170 (4%)
Problemy z produktem	4 (0%)
Zaburzenia psychiczne	121 (3%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	38 (1%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	280 (7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	103 (2%)
Uwarunkowania społeczne	1 (0%)
Zaburzenia naczyniowe	73 (2%)

*w tym: 118 zgłoszeń (7%) u niemowląt od 0 do 27 dnia życia, 744 zgłoszeń (42%) u niemowląt od 28 d.z. do 23 miesiąca życia, 217 zgłoszeń (12%) u dzieci w wieku od 2-11 lat, 2 zgłoszenia u młodzieży od 12-17 r.z., 1 zgłoszenia w populacji dorosłych od 18 do 64 r.z., a w przypadku 687 (39%) zgłoszeń nie podano wieku pacjenta.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Zolgensma®, aktualne na dzień 11 stycznia 2024 r.

13. WNIOSKI

13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej onasemnogenu abeparwówek podawanego w monoterapii (produkt leczniczy Zolgensma®) w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Komparatorem dla ocenianej interwencji zarówno wśród pacjentów z przedobjawową postacią SMA, jak również z rozpoznaniem SMA typu 1 będzie nusinersen oraz rysdyplam. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano następujące badania kliniczne dla terapii ON-A (badania jednoramienne):

- Pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2 – badanie SPR1NT [REDACTED]
- Pacjenci z SMA typu 1 – badania START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP oraz przedłużenie do badania START przedstawione w próbie LT-001.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (ON-A) z komparatorami uznanymi za adekwatne dla ON-A czyli nusinersenem (NUS) oraz rysdyplamem (RYS) w docelowej populacji chorych.

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [16], przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania systematycznego dla wskazanych interwencji alternatywnych, celem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla ON-A względem wybranych komparatorów.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania publikacji dla NUS oraz RYS, w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego dla ON-A vs wybrane komparatory (NUS oraz RYS).

W oparciu o wyniki wyszukiwania dla komparatorów (NUS oraz RYS), biorąc pod uwagę metodologię badań oraz stwierdzoną pomiędzy badaniami pewną heterogeniczność w zakresie m.in. populacji wyjściowej oraz długości okresów obserwacji w poszczególnych próbach klinicznych zdecydowano się na wykonanie zestawień danych dla ON-A vs wybrane komparatory (NUS i RYS) w docelowej populacji chorych.

Wnioski z zestawienia danych bez dopasowania dla ONA vs wybrane komparatory (NUS vs RYS)

❖ Pacjenci z przedobjawową postacią SMA – ON-A vs NUS

W badaniu SPR1NT + [REDACTED] dla ON-A, jak i w badaniu NURTURE dla NUS, u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon lub konieczność stałej wentylacji mechanicznej. Przeżycie całkowite wyrażone w postaci braku zgonu w przypadku obu grup chorych, bez względu na liczbę kopii genu SMN2 wynosiło 100%. U żadnego z pacjentów leczonych ON-A (SPR1NT/[REDACTED]) nie wymagane było zastosowanie wspomaganie oddechowego, natomiast w przypadku terapii NUS (NURTURE) u 27% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wystąpiła konieczność wspomaganie oddechowego przez ≥6 godz. dziennie przez ≥7 kolejnych dni. W przypadku kohorty przedobjawowych pacjentów z 3 kopiami SMN2 u żadnego z pacjentów w badaniu dla ON-A oraz NUS nie wymagane było wspomaganie oddechowe. Żaden z pacjentów w badaniu dla ON-A (bez względu na liczbę kopii genu SMN2) nie wymagał wspomaganie żywieniowego, podczas gdy w badaniu dla NUS u 20% pacjentów z 2 kopiami SMN2 wymagane było stosowanie rurki gastrostomijnej. U wszystkich pacjentów (ON-A i NUS), bez względu na liczbę kopii genu SMN2 100% dzieci osiągnęło kamień milowy w postaci samodzielnego siadu. Co najmniej 60

punktów w skali CHOP-INTEND uzyskało 100% w grupie ON-A vs 67% pacjentów w ramieniu NUS).

Zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Terapia ON-A związana była z wyższą względem NUS częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz niższą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przeprowadzonego zestawienia danych (ON-A vs NUS) wskazują na korzystniejszy względem terapii NUS trend w zakresie niezależności pacjentów od wspomagania oddechowego oraz odżywiania, jak również wyższą poprawę stanu zdrowia pacjentów, mierzoną w skali CHOP-INTEND. Profil bezpieczeństwa terapii wydaje się być zbliżony.

❖ Pacjenci z przedobojawową postacią SMA – ON-A vs RYS

W badaniu SPRINT dla ON-A, jak i w badaniu RAINBOWFISH dla RYS, u żadnego z pacjentów nie wystąpił przypadek zgonu – przeżycie całkowite w obu grupach terapeutycznych wynosi 100%. Leczenie ON-A charakteryzuje się zbliżonym statusem oddechowym oraz odżywiania oraz zdolnością dzieci do osiągnięcia kamienia milowego w postaci ≥ 30 sekundowego siadu (biorąc pod uwagę heterogeniczności pomiędzy badaniami w zakresie wieku pacjentów włączonych do badań), jak również odsetkami pacjentów którzy osiągnęli wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 40 punktów (100% osób w obu grupach terapeutycznych). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona (100% vs 92%). Zarówno w grupie ON-A oraz RYS nie odnotowano wystąpienia: (1) zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz (3) zgonów.

Wyniki zestawienia danych dla ON-A vs RYS wśród pacjentów z bezobjawową postacią SMA wskazują na porównywalny oraz pozytywny trend w zakresie skuteczności klinicznej (przeżycie całkowite, konieczność wspomagania oddechowego oraz odżywiania, osiągnięcia kamieni milowych i postęp choroby wg skali CHOP-INTEND. Porównywane opcje terapeutyczne wydają się być zbliżone pod względem bezpieczeństwa terapii w docelowej populacji chorych.

❖ Pacjenci z SMA typu 1 – ON-A vs NUS

Wśród pacjentów leczonych ON-A przeżycie całkowite było o 27% wyższe względem dzieci stosujących NUS. Po 18 mies. okresie obserwacji odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia był znacznie wyższy w ramieniu terapii genowej względem leczenia NUS (wyższy o 57%). Po 24 mies. od rozpoczęcia terapii, wszyscy pacjenci w badaniu START pozostali wolni od zdarzenia, podczas gdy w badaniu dla NUS odsetek ten wynosił zaledwie 20%. Terapia genowa wykazuje przewagę nad NUS w zakresie osiągania przez dzieci kamieni milowych rozwoju motorycznego takich jak samodzielny siad, samodzielny chód oraz kontrola głowy, zarówno po 18, jak również 24 miesiącach obserwacji. W grupie ON-A średnia zmiana liczby punktów w skali CHOP-INTEND po 24 mies. obserwacji była znacznie wyższa względem pacjentów stosujących NUS (30,7 pkt. vs 16,9pkt), co sugeruje korzystniejszy wpływ ON-A względem NUS w zakresie poprawy sprawności nerwowo-mięśniowej. Ponadto, niższy odsetek dzieci leczonych ON-A wymagał wspomagania oddechowego (71,6% vs 45%). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona (97-100% vs 96-100%). Analogicznie, porównywane opcje terapeutyczne są porównywalne pod względem odsetka osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ON-A: 45%-83,3% podczas faz podstawowych badań oraz 70% podczas obserwacji długoterminowej LT-001; NUS: 76% w badaniu ENDEAR oraz 80-100% w badaniu SHINE).

Terapia ON-A w populacji pacjentów z SMA typu 1 wykazuje korzystniejszy względem leczenia NUS trend w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzenia, częstości osiągania przez pacjentów kamieni milowych rozwoju motorycznego, sprawności nerwowo-mięśniowej oraz niezależności pacjentów od wspomagania oddechowego. Porównywane opcje terapeutyczne (ON-A vs NUS) wydają się być zbliżone pod względem bezpieczeństwa terapii wśród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1.

❖ Pacjenci z SMA typu 1 – ON-A vs RYS

Przeżycie całkowite w obu ocenianych grupach pacjentów jest zbliżone (95%-100% w grupie ON-A oraz 91% wśród pacjentów leczonych RYS).

Terapia ON-A związana była z wyższym o $\geq 11\%$, względem leczenia RYS odsetkiem dzieci z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji oraz wyższymi odsetki dzieci siedzących samodzielnie przez ≥ 5 sekund (49%, 64% oraz 75% pacjentów otrzymujących ON-A w badaniach START/LT-001 (kohorta 1), STRIVE-US oraz STRIVE-EU, w porównaniu do 40% i 62% osób w badaniu w badaniu FIREFISH odpowiednio po 24. i 48 miesiącach. Osiągnięte po 24 miesiącach od podania ON-A kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane u wszystkich pacjentów (100%) w długoterminowej obserwacji przedstawionej w badaniu LT-001. Terapia ON-A wydaje się mieć korzystniejszy względem NUS wpływ na liczbę pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 40 punktów w skali CHOP-INTEND (74-92% w grupie ON-A vs 74%-85% w ramieniu NUS). W grupie pacjentów otrzymujących terapię genową ON-A u około 1/3 pacjentów (27% po 24 mies. (START) rejestrowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 60 punktów, natomiast odsetek chorych z takim wynikiem w grupie RYS był niższy i wynosił ok. 9%. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona (97-100% vs 100%).

Terapia ON-A w populacji pacjentów z SMA typu 1 skutkuje korzystniejszym względem leczenia RYS trendem w zakresie skuteczności leczenia uwzględniającym przeżycie pacjentów bez konieczności trwałej wentylacji. Obie interwencje (ON-A vs RYS wydają się być zbliżone pod względem bezpieczeństwa terapii w śród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1.

13.2. Wnioski z analizy efektywności praktycznej

W ramach analizy efektywności praktycznej terapii ON-A uwzględniono następujące dane:

- ❖ Rejestr RESTORE oraz analiza dla podgrupy noworodków w oparciu o wyniki badań przesiewowych pochodzących z rejestru RESTORE;
- ❖ Rejestr FDA dotyczący bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii SMA – FDA (ang. *The FDA Adverse Event Reporting System database*) przedstawiony w publikacji Zhuang 2023;
- ❖ 3 programy wczesnego dostępu: ATU, MAP, GMAP;
- ❖ 2 badania obserwacyjne: Waldrop 2020 i Latzer 2023;
- ❖ Badanie pilotażowe: Zang 2023.

Dane pochodzące z rejestru RESTORE i FDA wskazują iż, wśród pacjentów z przedobjawową postacią SMA, jak również wśród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1, terapia genowa jest skuteczną formą terapii, umożliwiającą pacjentom rozwój motoryczny, w tym osiągnięcie oraz utrzymanie kamieni milowych, poprawę stanu zdrowia ocenianą w skali CHOP-INTEND, HINE i HFMSE. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) to głównie zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) związane z leżącym u ich podstaw SMA. Wyniki badań laboratoryjnych nie dostarczyły nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia ON-A były gorączka, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Wyniki badań przesiewowych noworodków w ramach rejestru RESTOR oraz wyniki badań obserwacyjnych wskazują iż, im wcześniej zostanie wprowadzone odpowiednie leczenie (terapia genowa), tym większa szansa na lepsze i szybsze efekty terapii i poprawę funkcjonowania chorego. Obserwowano poprawę funkcji motorycznych, zwłaszcza u pacjentów z przedobjawową postacią SMA, u których czas trwania choroby był krótszy. Podkreślono znaczenie monitorowania zdarzeń niepożądanych dla leków stosowanych w terapii SMA. W przypadku ON-A konieczne jest uważne monitorowanie zaburzeń czynności nerek, uszkodzenia wątroby i uszkodzenia mięśnia sercowego.

Dane przedstawione w programach wczesnego dostępu (ATU, MAP, GMAP) potwierdzają zbieżność skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem danych pochodzących z badań klinicznych.

13.3. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest onasemnogen abeparwówek (produkt leczniczy Zolgensma®) stosowany jednorazowo w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesięcy życia w momencie podania leku wykazała, że ON-A jest terapią dobrze tolerowaną o dobrym profilu bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Zolgensma® związane było z wystąpieniem działań niepożądanych ocenianych u 99 pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek w zalecanej dawce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.) w 5 otwartych badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu było: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (24,2%), toksyczne działania na wątrobę (9,1%), wymioty (8,1%), małopłytkowość (6,1%), zwiększenie stężenia troponiny (5,1%) i gorączka (5,1%).
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Rysikiem dla produktu leczniczego Zolgensma®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie tym standardowo wskazuje się, że zagrożeniami związanymi z zastosowaniem terapii genowej Zolgensma® to ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie ich dalszego zarządzania, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa. Zidentyfikowanym ryzykiem dotyczącym terapii ON-A są: hepatotoksyczność, przemijająca małopłytkowość oraz mikroangiopatia zakrzepowa jest zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Do potencjalnego ryzyka należą: działania niepożądane ze strony serca, stosowanie u pacjentów z mianem przeciwciał anti-AAV9 >1:50, gdzie wymagane jest większe obciążenia wektorowe, toksyczność zwojów korzeni grzbietowych oraz rakotwórcze działanie w wyniku integracji chromosomów.
- Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiB) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) odnaleziono komunikaty firmy Novartis skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierające informacje dotyczące występowania u pacjentów z SMA leczonych onasemnogenem abeparwówek: 2 śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby (styczeń-luty 2023 r.) [193, 195] oraz 5 przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), zwłaszcza w pierwszych tygodniach po leczeniu (marzec 2021 r.) [194, 196].

Na stronie EMA zidentyfikowano również ww. komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności wątroby [197] oraz mikroangiopatii zakrzepowej [198] u osób leczonych produktem Zolgensma®. Należy podkreślić, iż aktualne druki informacyjne dla ON-A (charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta) zostały zaktualizowane o wskazane powyżej informacje (ostatnia aktualizacja: 07.12.2023 r.) związane z bezpieczeństwem stosowanie terapii genowej ON-A.

- Na stronie FDA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma®, innych niż zawartych w aktualnej ChPL. Podobnie jak na stronach EMA, URPLiB oraz MHRA odnaleziono dane dotyczące występowania u pacjentów leczonych ON-A śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby oraz przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (wskazane ryzyka oraz dalsze zalecenia są już uwzględnione w aktualnej ChPL).

- Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 1 657 zgłoszeń zdarzeń/działań niepożądanych dotyczących produktu leczniczego Zolgensma® (dla porównania w przypadku NUS zidentyfikowano 5 754 zgłoszeń, a w przypadku RYS 1 532 zgłoszeń). Należy zauważyć, że ww. liczba zgłoszeń ON-A dotyczy populacji pacjentów we wszystkich grupach wiekowych (również starsze dzieci, młodzież, dorośli), a wnioskowana populacja pacjentów dotyczy jedynie niemowląt <6 miesięcy życia w momencie otrzymania leku.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Zolgensma® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14%).
- Na stronie *WHO Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma®.

W świetle uzyskanej wiedzy profil bezpieczeństwa terapii genowej leku Zolgensma® we wnioskowanej populacji pacjentów jest korzystny pod warunkiem ścisłego przestrzegania zaleceń podmiotu odpowiedzialnego oraz Europejskiej Agencji Leków (aktualna ChPL).

14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [2].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Brak grupy kontrolnej oraz mała populacja pacjentów we włączonych badaniach** – wnioskowanie na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji przeprowadzono w oparciu o opublikowane, głównie wieloośrodkowe, jednoramienne badania kliniczne, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia przyjmowali jednorazowo ON-A. Powyższe ograniczenie metodyki badania w zakresie braku grupy kontrolnej oraz liczebności populacji (w świetle analizowanej jednostki chorobowej jaką jest SMA (choroba ultrarzędka; populacja pediatryczna) jest jak najbardziej uzasadnione. Podobnie większość badań dla komparatorów (NURTURE, SHINE, FIREFISH, RAINBOWFISH) to również próby jednoramienne, bez aktywnych grup kontrolnych (wyjątek stanowi 1 badanie RCT dla NUS: ENDEAR).

Produkt leczniczy Zolgensma® z dn. 19.06.2015 r. został uznany za lek sierocy we wnioskowanym wskazaniu (SMA u pacjentów objawowych oraz przedobjawowych), a włączone do raportu badania stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. A zatem, ze względu na ultrarzędki charakter choroby (SMA) do analizy głównej włączono dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramienne. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi ADTMIT: „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniana jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne”. Do przeglądu włączono zatem dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji docelowej.

- **Brak zaślepienia badań** – większość włączonych badań (wyjątek badanie dla NUS: ENDEAR, w którym zastosowano podwójne zaślepienie) było prowadzonych metodą otwartej próby (open-label). Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy, pacjentów/rodziców, czy oceniających punkty końcowe może wpływać na obniżenie wiarygodności badania. Wydaje się jednak, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie (skale BSID-III, WHO, HINE-2) i progresji choroby (OS, EFS). Należy jednak podkreślić, iż zastosowanie zaślepienia we wnioskowanej populacji pacjentów nie jest powszechną praktyką ze względów etycznych.
- **Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek, ON-A) z wybranymi komparatorami** – nusinersenem (NUS) oraz ryzydylamem (RYS) i związana z tym konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego, z wszystkimi jego konsekwencjami.
 - Wnioskowanie na podstawie ww. zestawienia danych ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS w obu przedstawionych populacjach (pacjentów objawowych oraz przedobjawowych) jest obarczone niepewnością ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, jak również brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników.
 - Mając na uwadze fakt, że porównania pośrednie bez dostosowania cechują się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, dodatkowo przedstawiono porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) w oparciu o analizy

opublikowane (Ribero 2022 [177], Bischof 2021 [178], [REDACTED], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]) lub [REDACTED]

- Brak możliwości zestawienia danych ON-A vs RYS dla oceny bezpieczeństwa z wyodrębnieniem osobnych wyników dla kohorty z 2 lub 3 kopiami SMN2 (brak odpowiednich danych po stronie komparatora).
- W zidentyfikowanym badaniu STRIVE AP, oceniającym efektywność terapii ON-A w populacji pacjentów z SMA typu 1 uwzględniono dano wyłącznie dla 2 pacjentów, ponadto niniejsza próba kliniczna dostępna jest wyłącznie w postaci danych w rejestrze klinicznym oraz [REDACTED]
- Autorzy analizy klinicznej w uzasadnionych przypadkach podjęli decyzję o włączeniu do analizy badań dostępnych również w formie doniesień konferencyjnych (tj. prezentacja, poster, abstrakt, plakat itp.), dla których dostępne były dodatkowe dane (udostępnione przez Zleceniodawcę/materiały AOTMiT). Aktualnie wyniki badań pierwotnych STRIVE-AP dla ON-A oraz RAINBOWFISH dla RYS nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Podobnie brak publikacji pełnotekstowej dotyczy długoterminowego, trwającego badania [REDACTED] dla ON-A.
 - Badanie STRIVE-AP zostało już zakończone, ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych badania STRIVE-AP są wyniki przedstawione w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) oraz [REDACTED]. Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby wynoszącą zaledwie 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie. W związku z czym, jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS, RYS), a jedynie włączone do analizy uzupełniającej i przedstawione w Załączniku 16.7.
 - Natomiast, w przypadku próby RAINBOWFISH dla RYS zakończony został już etap rekrutacji pacjentów do badania oraz dostępne są dane dla finalnej liczby pacjentów – 26 pacjentów. Badanie RAINBOWFISH stanowiło również podstawę dopuszczenia leku do obrotu w UE analizowanej populacji docelowej pacjentów przedobjawowych z SMA oraz było przedmiotem oceny AOTMiT¹⁷.

¹⁷ <https://bipoid.aotm.gov.pl/index.php/zlecenie-mz-2021/965-materiały-2021/7356-152-2021-zlc>

15. Dyskusja

15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (ON-A) nie zastosowano także ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej, ajk również nie zastosowano również ograniczeń w zakresie jednostki chorobowej (SMA). W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 11 przeglądów systematycznych: Stevens 2020, Bischof 2021, Blair 2022, Erdos 2022, Panagiotou 2022, Ribero 2022, Yang 2022, Yang 2023, Al-Tajer 2023, Ogbornide 2023 Pascual-Moreno 2023. Szczegółowa analiza została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

Komparatorem dla produktu leczniczego Zolgensma® (ON-A) jest nusinersen (Spinraza®) oraz rysydylam (Evrysdi®).

W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, źródłem informacji o efektywności klinicznej ON-A w docelowej populacji pacjentów są badania: START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP (pacjenci z objawowym SMA typu 1) oraz SPRINT (pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2) oraz ich przedłużenia: LT-001, [REDACTED]

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, praktykę kliniczną, jak również dostępne dowody naukowe w analizie efektywności klinicznej uwzględniono:

- Ocenę efektywności klinicznej onasemnogen abeparwówek (ON-A) w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA oraz obecnością 2 lub 3 kopii SMN2 – SPRINT i [REDACTED]
- Ocenę efektywności klinicznej onasemnogen abeparwówek (ON-A) w populacji pacjentów z objawowym SMA – START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP wraz z długoterminowymi badaniami LT-001, [REDACTED]
- Zestawienie danych bez dopasowania w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA dla ON-A (SPRINT, [REDACTED] vs NUS (NURTURE) oraz dla ON-A vs RYS (RAINBOWFISH).
- Zestawienie danych bez dopasowania w populacji pacjentów z objawowym SMA dla ON-A (START i jego przedłużenie LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs NUS (ENDEAR i jego przedłużenie SHINE) oraz dla ON-A vs RYS (FIREFISH wraz z fazą extension).

Do tak przedstawionych porównań opartych o zestawienia danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych

ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011¹⁴). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (tj. ON-A vs NUS; ON-A vs RYS) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMIT [2] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [16].

Mając na uwadze fakt, że jakościowe zestawienie danych bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów cechują się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, dodatkowo przedstawiono porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) w oparciu o analizy opublikowane (Ribero 2022 [177], Bischof 2021 [178], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]) lub

Podsumowując, dla wszystkich rozpatrywanych porównań (ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS) oraz populacji (przedobjawowych z SMA oraz objawowych z 2 lub 3 kopiami SMN2) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 8 badań z zakresu efektywności praktycznej (RWD) dla ocenianej interwencji (RWE) stosowanej, we wnioskowanej populacji pacjentów: rejestr RESTORE oraz rejestr FDA (Zhuang 2023), 3 programy wczesnego dostępu (ATU, MAP, GMAP), 2 badania obserwacyjne (Waldrop 2020, Lotzer 2023) oraz prospektywne badanie pilotażowe Zang 2023.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zolgensma®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

15.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [16, 17] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce [2].

Zolgensma® (oceniana interwencja) to terapia genowa dostępna w Unii Europejskiej od maja 2020 roku, która ma na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie

¹⁴HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

neuronów ruchowych (SMN1) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny SMA. Onasemnogen abeparwówek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN [12].

Postępowaniem stanowiącym aktualną praktykę kliniczną leczenia SMA w Polsce jest zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby: przewlekłej dokanałowej terapii nusinersenem (NUS), przewlekłej doustnej terapii rysdyplamem (RYS) oraz terapii genowej onasemnogenem abeparwówek podawanej jednorazowo dożylnie (ON-A) [21]. Wszystkie trzy leki to jedyne terapie, które aktualnie mają zarejestrowane wskazanie do stosowania w SMA [12, 19, 20], zarówno w UE, jak i USA.

Leczenie farmakologiczne jest niezbędne do zatrzymania dalszego postępu choroby i długofalowej poprawy stanu chorego. Każdy z trzech obecnie dostępnych leków (nusinersen, terapia genowa onasemnogenem abeparwówek, rysdyplam) zatrzymuje obumieranie motoneuronów i pozwala, dzięki rehabilitacji, na odwracanie jej skutków. Należy podkreślić, że wszystkie trzy leki na SMA są w stanie zapobiec pojawieniu się choroby, jeśli zostaną podane na etapie przed wystąpieniem pierwszych objawów. Poza wskazaniami rejestracyjnymi w SMA stosuje się pomocniczo salbutamol¹⁹.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. [18], obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu SMA są:

- Onasemnogen abeparwówek (Zolgensma[®]; roztwór do infuzji, 2×10^{13} vg/ml) – oceniana interwencja,
- Nusinersen (Spinraza[®], roztwór do wstrzykiwań, 12 mg),
- Rysdyplam (Evrysdi[®], proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml).

Wskazane terapie są finansowane w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [13].

Należy zauważyć, iż zakres wskazań refundacyjnych dla nusinersenu oraz rysdyplamu (potencjalnych technologii alternatywnych dla ON-A) jest szerszy niż dla ocenianej interwencji i obejmuje m.in. populację pacjentów dorosłych (NUS, RYS). Szczegóły dotyczące zakresu refundacji wskazanymi terapiami (tj. kryteria kwalifikacji / wyłączenia oraz zapisy dotyczące czasu leczenia oraz jego zakończenia) przedstawiono w APD [4].

Mając na uwadze refundowaną (rzeczywistą) praktykę kliniczną w Polsce zasadnym jest porównywanie ocenianej interwencji (ON-A) ze wskazanymi komparatorami (NUS, RYS) jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją określoną przez kryteria włączenia do programu lekowego B.102.FM.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego w Polsce, opinii ekspertów klinicznych (raport SMA z 2022 r.) wynika, że komparatorem dla terapii genowej Zolgensma[®] (onasemnogen abeparwówek) w zdefiniowanej populacji docelowej spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM (tj. przedobjawowych i objawowych pacjentów w wieku do 6 miesięcy życia w momencie podania leku, z rozpoznaniem SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 wykrytego w ramach badań przesiewowych) jest zastosowanie: przewlekłej terapii dokanałowej nusinersenem (NUS) oraz przewlekłej terapii doustnej rysdyplamem (RYS). Oba leki są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [18].

Powyższy wybór nusinersenu (Spinraza[®]) oraz rysdyplamu (Evrysdi[®]) jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne,

¹⁹ Fundacja SMA. Leczenie; <https://www.fsma.pl/rdzeniowy-zanik-miesni/leczenie/>

możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [16, 17], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [4].

15.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby ocenić podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zolgensma® [12], onasemnogen abeparwówek jest wskazany do stosowania w leczeniu: (1) pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub (2) pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Populację docelową stanowią zatem pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Zolgensma® [12]. Zawężenie względem wieku pacjenta w momencie podania leku (tj. pacjenci do 6 miesięcy życia w momencie podania leku) jest podyktowane aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

Podsumowując, populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna kryteriami włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” [13].

Populacje badań włączonych do oceny efektywności klinicznej ON-A vs NUS i ON-A vs RYS (zestawienie danych), zarówno wśród pacjentów z przedobjawową postacią SMA, jak również z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni typu 1 pokrywają się z populacją wnioskowaną, zdefiniowane kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego dla ON-A, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z badań były przedstawione szczegółowo. W APD zostały przedstawione szczegółowe kryteria dotyczące proponowanego programu lekowego [4].

Należy przyjąć, że populacje oceniane w badaniach klinicznych 7, włączonym do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Zolgensma® w analizowanym wskazaniu.

Pacjenci z przedobjawową postacią SMA

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów ze wszystkich włączonych badań zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

✦ Porównanie ON-A vs NUS (SPR1NT i █████ vs NURTURE)

Populacja pacjentów

Populację docelową w obu badaniach stanowili pacjenci w wieku 56 tyg. w momencie podania pierwszej dawki leku (ON-A lub NUS) z bialleliczną mutacją SMN1 oraz 2 lub 3 kopiami genu SMN2. Pomiedzy badaniami

zidentyfikowano różnice w kryteriach włączenia w zakresie przyjętego progu złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP): w badaniu SPRINT włączano dzieci z CMAP ≥ 2 mV, natomiast w badaniu NURTURE ≥ 1 mV.

Zarówno wśród pacjentów w badaniu SPRINT, jak również NURTURE wyłączano pacjentów uprzednio otrzymujących leczenie stosowane z intencją wyleczenia SMA, co jest niezwykle istotne w kontekście dalszego porównywania ON-A względem NUS (pacjenci naïve). Do badania dla ON-A (SPRINT) włączano pacjentów, którzy posiadają zdolność do przełykania płynów. Brak jest powyższego kryterium włączenia w przypadku badania NURTURE dla NUS. Dzieci włączani do badania SPRINT potencjalnie mogli charakteryzować się lepszym statusem oddechowym, niż dzieci leczone w ramach badania NURTURE (przeciwieństwo do badania NURTURE z badania SPRINT wykluczano pacjentów, którzy wymagali tracheostomii lub stosowali nieinwazyjną wentylację mechaniczną, w tym profilaktyczną). Pacjenci w badaniu SPRINT w momencie podania terapii byli nieznacznie starsi, niż pacjenci w badaniu NURTURE w momencie podania pierwszej dawki NUS (2 kopie SMN2: średnia 20,6 dnia vs 19,5 dnia; 3 kopie SMN2: średnia 28,7 dnia vs 22,3 dnia), co może mieć znaczny wpływ na porównanie i interpretację uzyskanych wyników w obu badaniach.

Dawkowania leków

Schematy dawkowania ON-A oraz NUS zastosowane we włączonych badaniach są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Spinraza® [19]. Terapia ON A jest podawana jednorazowo, natomiast leczenie NUS wymaga wielokrotnych dawek stosowanych do końca życia.

Okresy obserwacji

W momencie zakończenia badania SPRINT, mediana wieku pacjentów wynosiła 18 i 24 miesiące odpowiednio dla 2 oraz 3 kopii SMN2. Natomiast dla najbardziej dopasowanej analizy okresowej (cut-off 29.03.2019 r.) badania NURTURE – mediana wieku pacjentów wyniosła 34,8 mies.

Oceniana jakość końcowa

Badania różniły się w odniesieniu do I-rzędowych punktów końcowych, które w badaniu SPRINT stanowiły samodzielny siad przez ≥ 30 sekund wg BSID-III oraz samodzielne stanie przez ≥ 3 sekundy wg WHO-MGRS, odpowiednio dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz 3 kopiami SMN2. Z kolei w badaniu NURTURE I-rzędowy punkt końcowy stanowił czas do zgonu lub interwencji oddechowej, zdefiniowanej jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja przez ≥ 6 godz. dziennie przez przynajmniej 7 kolejnych dni lub tracheostomia.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: status oddechowy i odżywiania, ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND, przerwanie badania/leczenia oraz bezpieczeństwo terapii [zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem, poszczególne AEs oraz SAEs, AEs uznane za związane z leczeniem (SPRINT) lub AEs uznane za prawdopodobnie związane z procedurą nakłucia lędźwiowego (NURTURE)].

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace SPRINT wraz z [REDACTED] oraz NURTURE stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z NUS. Należy stwierdzić, że wyniki badań uwzględnionych w ramach zestawienia danych w analizie głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem analizowana w badaniach populacja ma duże odniesienie do populacji generalnej.

❖ Porównanie ON-A vs RYS (SPR1NT i [REDACTED] vs RAINBOWFISH)

Populacja pacjentów

Populację docelową w obu badaniach stanowili pacjenci w wieku ≤ 6 tyg. w momencie przyjęcia pierwszej dawki leku (ON-A lub RYS) z bialleliczną mutacją SMN1. Pomiedzy badaniami zidentyfikowano różnice w kryteriach włączenia w zakresie liczby kopii SMN2, ponieważ jedynie w badaniu dla ON-A kryterium włączającym była obecność 2 lub 3 kopii SMN2 – brak takiego kryterium w badaniu dla RYS. Do obu badań włączano niemowlęta z masą ciała ≥ 3 centyla dla danego wieku. Do badania dla ON-A (SPR1NT) włączano pacjentów, którzy posiadają zdolność do przełykania płynów (na podstawie formalnego przyłóżkowego testu przełykania). Brak powyższego kryterium włączenia w przypadku badania RAINBOWFISH dla RYS. Pacjenci w badaniu SPR1NT z dwoma kopiami SMN2 w momencie podania terapii ON-A byli nieznacznie młodszy, niż pacjenci w badaniu w RAINBOWFISH momencie podania pierwszej dawki RYS (mediana 21,0 dnia vs 23,5 dnia). Z kolei w przypadku kohorty z 3 kopiami SMN2 pacjenci w grupie ON-A byli nieznacznie starsi, niż pacjenci w grupie RYS (mediana 32,0 dnia vs 28,0 dnia), co może mieć wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników. Wyniki w skali CHOP-INTEND w okresie wyjściowym były porównywalne w obu badaniach. U pacjentów z 2 kopiami SMN2, wyjściowe wyniki mediany CMAP były wyższe w grupie ON-A (3,9 mV), niż w grupie RYS (2,0 mV). Natomiast w przypadku podgrupy pacjentów z 3 kopiami SMN2 odnotowano sytuację odwrotną, z wyższą wyjściową medianą CMAP po stronie komparatora (ON-A: 4,1 mV vs RYS: 4,6 mV).

Dawkowanie leków

Schematy dawkowania ON-A oraz RYS zastosowane we włączonych badaniach są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Evryseidi® [20]. Terapia ON A jest podawana jednorazowo, natomiast leczenie RYS wymaga wielokrotnych dawek stosowanych do końca życia.

Okresy obserwacji

W momencie zakończenia badania SPR1NT, mediana wieku pacjentów wynosiła 18 i 24 miesiące odpowiednio dla 2 oraz 3 kopii SMN2. Natomiast w przypadku danych dla RYS wyniki prezentowane są dla 12-miesięcznego okresu leczenia z uwzględnieniem finalnej liczby pacjentów: N=26 pts.

Oceniane punkty końcowe

Badania różniły się w odniesieniu do przyjętych 1-rzędowych punktów końcowych, które w badaniu SPR1NT stanowiły samodzielny siad przez ≥ 30 sekund wg BSID-III oraz samodzielne stanie przez ≥ 3 sekundy wg WHO-MGRS, odpowiednio dla kohorty pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz 3 kopiami SMN2. Z kolei w badaniu RAINBOWFISH pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany dla populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV (N=5) i dotyczył odsetka pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 5 sekund w 12 miesiącu wg skali BSID-III.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: przeżycie całkowite, status oddechowy i odżywiania, ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND, przerwanie badania/leczenia oraz bezpieczeństwo terapii (zgon, zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs), SAEs oraz AEs związane z leczeniem, poszczególne AEs oraz przerwania badania (SPR1NT, RAINBOWFISH) i przerwania leczenia (RAINBOWFISH).

Podsumowując, analizowane próby kliniczne nie są w pełni homogenne pod względem analizowanej populacji oraz zastosowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace SPR1NT oraz RAINBOWFISH stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego ON-A z RYS. Wyniki badań uwzględnionych w analizie głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie.

Pacjenci z SMA typu 1 (pacjenci objawowi)

- ❖ Porównanie ON-A vs RYS (START i LT-001; STRIVE-US, STRIVE EU vs FIREFISH wraz z przedłużeniem)

Populacja pacjentów

Populację docelową w badaniach dla ocenianej interwencji oraz komparatora (RYS) stanowili pacjenci w wieku 56 mies. w dniu podania ON-A (START , LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) lub 57 miesiąca życia w momencie rejestracji do badania FIREFISH z potwierdzoną diagnozą SMA1 zdefiniowana jako obecność biallelicznej mutacji genu SMN1. We wszystkich badaniach kryteria włączenia jednoznacznie wskazywały, iż włączani mają być chorzy, u których stwierdzono obecność objawów klinicznych SMA typu 1. Do badania START włączano pacjentów z 2 kopiami SMN2, a do badań STRIVE-US oraz STRIVE-EU pacjentów z 1 lub 2 kopiami SMN2, jednak ostatecznie do wszystkich badań dla ON-A włączono pacjentów z 2 kopiami SMN2, podobnie jak w badaniu FIREFISH dla RYS, gdzie kryterium włączenia była obecność 2 kopii genu SMN2.

Z badań dla ON-A wykluczano pacjentów uprzednio otrzymujących leczenie stosowane z intencją wyleczenia SMA. Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej stanowiło także kryterium wykluczenia z badania FIREFISH dla RYS. Do badań dla ON-A (START, STRIVE-EU, STRIVE-US) oraz dla RYS (FIREFISH) nie włączano chorych wymagających wentylacji mechanicznej lub tracheostomii, czy nawet wymagający wentylacji nieinwazyjnej.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania FIREFISH dla RYS była wyższa (około 5,5 mies.) w porównaniu z pacjentami z badań dla ON-A w momencie przyjęcie dawki leku (mediana 3,4–4,1 mies.). Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie włączenia do badania był wyższych w badaniach dla ON-A niż w badaniu dla RYS.

Dawkowanie leków

Schematy dawkowania ON-A oraz NUS zastosowane we włączonych badaniach są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Spinraza® [19].

Okresy obserwacji

Wyniki analiz końcowych dla badań po stronie ON-A (24 mies. po podaniu ON-A w badaniu START oraz 18 mies. życia w pozostałych badaniach) były zbliżone do wyników analizy końcowej po stronie RYS (FIREFISH: 24 mies.).

Oceniane punkty końcowe

Badania dla porównywanych interwencji różniły się w zakresie do zdefiniowanych I-rzędowych punktów końcowych:

Badania dla ON-A:

- w badaniu START: bezpieczeństwo terapii ON-A, a w jego przedłużeniu LT-001: długoterminowe bezpieczeństwo ON-A,
- w badaniu STRIVE-US: osiągnięcie kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 30 sek. (wg skali BSID-III),
- w badaniu STRIVE-EU: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 10 sek. (wg skali WHO),

Badania dla RYS:

- w badaniu FIREFISH: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 5 sek. (siedzenie bez podparcia wg skali BSID-III).

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzenia status oddychowy i odżywiania, ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND, przerwanie badania/leczenia oraz bezpieczeństwo terapii.

Analizowane próby kliniczne nie są w pełni homogenne pod względem analizowanej populacji oraz porównywalne pod względem analizowanych okresów obserwacji. Analizowana w badaniach populacja ma duże odniesienie do populacji generalnej.

❖ Porównanie ON-A vs RYS (START i LT-001; STRIVE-US, STRIVE EU vs ENDEAR/SHINE)

Populacja

Populację docelową w badaniach dla ocenianej interwencji oraz komparatora (NUS) stanowili pacjenci w wieku 56 mies. w dniu podania ON-A (START , LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) lub 57 miesiąca życia w momencie rejestracji do badania ENDEAR z potwierdzoną diagnozą SMA1 zdefiniowana jako obecność biallelicznej mutacji genu SMN1. We wszystkich badaniach kryteria włączenia jednoznacznie wskazywały, iż włączani mają być chorzy, u których stwierdzono obecność objawów klinicznych SMA typu 1. Z badań dla ON-A wykluczano pacjentów, którzy wymagali nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej przez określony czas, wentylacji inwazyjnej lub tracheostomii. W badaniu dla NUS nie stosowano tego rodzaju wykluczeń. Takie ograniczenia mogły spowodować, że z badań dla ON A prawdopodobnie wykluczano pacjentów będących w cięższym stanie ogólnym. Średni wiek pacjentów włączonych do badania ENDEAR w momencie podania pierwszej dawki NUS był wyższy (około 5,4 mies.) w porównaniu z pacjentami z badań dla ON-A (3,4–4,1 mies.). Sprawność nerwowo-mięśniowa dzieci otrzymujących ON A potencjalnie była lepsza niż w przypadku dzieci włączonych do badania dla NUS (w oparciu o wyjściowe wyniki w skali CHOP-INTEND).

Dawkowanie leków

Schematy dawkowania ON-A oraz NUS zastosowane we włączonych badaniach (w tym w analizowanych kohortach) są zgodne z ChPL porównywanych leków Zolgensma® [12] oraz Spinraza® [19].

Okresy obserwacji

Wyniki analiz końcowych dla badań po stronie ON-A (24 mies. po podaniu ON-A w badaniu START oraz 18 mies. życia w pozostałych badaniach) nie były zbliżone do wyników analizy końcowej po stronie NUS (ENDEAR: 260 dni). A zatem zestawienie danych ON-A vs NUS w populacji z objawowym SMA typu 1 zawierające porównanie wykorzystujące wyniki końcowe porównywanych interwencji byłoby obciążone dużą heterogenicznością wynikającą z różnic w okresach obserwacji, zwłaszcza w kontekście wyniki dotyczących oceny skuteczności. Każdorazowo analizowano dostępność danych po stronie ocenianej interwencji oraz komparatora, tak aby móc zestawiać jak najbardziej wiarygodne oraz zbieżne wyniki porównywanych terapii.

Dostępne okresy obserwacji dla danych długoterminowych LT-001 i ENDEAR/SHINE pozwalają na przedstawienie zestawienia danych (głównie w zakresie oceny bezpieczeństwa, a także oceny postępu choroby) w zbliżonych okresach obserwacji wynoszących do około 5 lat po przyjęciu pierwszych dawek ocenianych leków.

Oceniane punkty końcowe

Badania dla porównywanych interwencji różniły się w zakresie do zdefiniowanych I-rzędowych punktów końcowych, które stanowiły:

Badania dla ON-A:

- w badaniu START: bezpieczeństwo terapii ON-A, a w jego przedłużeniu LT-001: długoterminowe bezpieczeństwo ON-A,
- w badaniu STRIVE-US: osiągnięcie kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 30 sek. (wg skali BSID-III),
- w badaniu STRIVE-EU: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 10 sek. (wg skali WHO).

Badania dla NUS:

- w badaniu ENDEAR: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie osiągnięcia kamieni milowych (KM) w skali HINE-2 oraz czas do zgonu lub wystąpienia konieczności stałej wentylacji mechanicznej.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzenia, status oddechowy, ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND, przerwanie badania/leczenia oraz bezpieczeństwo terapii.

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania włączone do porównania stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla ON-A z NUS. Należy stwierdzić, że wyniki badań uwzględnionych w ramach zestawienia danych w analizie głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem analizowana w badaniach populacja ma duże odniesienie do populacji generalnej.

15.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dążyli wszelkimi staraniami, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Zolgensma® (ON-A) z NUS oraz RYS w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) w momencie podania leku.

W procesie wyszukiwania dla ocenianej interwencji (ON-A) odnaleziono następujące jednoramienne badania kliniczne dla populacji pacjentów z:

- przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2 – badanie SPR1NT oraz jego przedłużenie w badaniu [REDACTED]
- objawowym SMA typu 1 – badania START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP oraz przedłużenie do badania START przedstawione w badaniu LT-001.

Zidentyfikowane dowody pozwalają na przeprowadzenie:

- zestawienia danych bez dopasowania w populacji pacjentów z przedobjawowym SMA dla ON-A (SPR1NT, [REDACTED]) vs NUS (NURTURE) oraz dla ON-A vs RYS (RAINBOWFISH),
- zestawienia danych bez dopasowania w populacji pacjentów z objawowym SMA dla ON-A (START i jego przedłużenie LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR i jego przedłużenie SHINE) oraz dla ON-A vs RYS (FIREFISH wraz z fazą extension).

Jakość badań SPR1NT, NURTURE, RAINBOWFISH, START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP oraz przedłużeń: LT-001, [REDACTED], SHINE oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, natomiast badanie randomizowane badanie ENDEAR zgodnie z oceną w skali Cochrane (RoB2).

Wiarygodność badań w skali NICE (maksymalny wynik: 8 pkt.) oceniono następująco:

- Dla ON-A:

- badanie SPR1NT: 7 pkt.,
- badanie START: 6 pkt.,
- badanie STR1VE-US: 7 pkt.,
- badanie STR1VE-EU: 7 pkt.,
- badanie STR1VE-AP: 5 pkt.,
- badanie LT-001: 6 pkt.,

- [REDAKOWANE]
- Dla RYS:
 - badanie FIREFISH: 7 pkt.
 - badanie RAINBOWFISH: 7 pkt.
- Dla NUS:
 - badanie NURTURE: 7 pkt.
 - badanie SHINE: 7 pkt.

Badania SPRINT, STRIVE-US, STRIVE-EU, LT-001, [REDAKOWANE] dla ON-A oraz NURTURE i SHINE dla NUS, a także FIREFISH i RAINBOWFISH dla RYS uzyskały 7 pkt. na 8 pkt. Jeden punkt odjęto w każdym z badań z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny. Dodatkowo w badaniach START, LT-001 oraz STRIVE-AP²⁰ obniżono ocenę ze względu na fakt, że badania były jednoosobowe, a w przypadku badania STRIVE-AP kolejny punkt odjęto z uwagi na brak wyników w warstwach.

Ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną w skali Cochrane (RoB2) w badaniu ENDEAR dla NUS oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 1. (ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji) oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeteminowane jest zastrzeżeniami w domenie 1.). Ocena została obniżona ze względu na różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania odnośnie do wieku w momencie diagnozy SMA, wymaganego wspomaganie oddechowego oraz obecności objawów SMA. W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Większość zidentyfikowanych badań klinicznych charakteryzuje się zatem zbliżoną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie NICE. Jedynie w populacji z objawowym SMA pomiędzy badaniami dla ON-A i NUS (ENDEAR) zidentyfikowano różnice w odniesieniu do metodyki badań (badania jednoramienne po stronie ON-A vs badanie randomizowane ENDEAR po stronie NUS), przy czym nie stanowią one ograniczenia do przeprowadzenia jakościowego zestawienia danych, a jedynie wpływają na brak możliwości przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego przez wspólną grupę kontrolną, której brak po stronie ON-A.

Wszystkie włączone badania stanowiły próby kliniczne o charakterze prospektywnym, najczęściej wieloosobowe (wyjątek START i jego przedłużenie LT-001 oraz STRIVE-AP) typu *open-label* (wyjątek badanie ENDEAR, które było podwójnie zaślepienie) fazy II (NURTURE, RAINBOWFISH, FIREFISH) lub fazy III (SPRINT, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP, ENDEAR), jedynie badanie START było fazy I.

Na możliwe obniżenie wiarygodności badania wpływa brak formalnej oceny zaślepienia badaczy, pacjentów/rodziców. Większość włączonych badań (wyjątek 1 badanie dla NUS: ENDEAR) było prowadzonych metodą otwartej próby (*open-label*). Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy, pacjentów/rodziców, czy oceniających punkty końcowe może wpływać na obniżenie wiarygodności badania. Wydaje się jednak, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie (skale BSID-III, WHO, HINE-2) i progresji choroby (OS, EFS). Należy jednak podkreślić, iż zastosowanie zaślepienia we wnioskowanej populacji pacjentów nie jest powszechną praktyką ze względów etycznych.

W przypadku zestawienia danych dla ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS u pacjentów z przedobjawowym SMA:

- Reguła ITT została zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa we wszystkich badaniach: SPRINT, NURTURE oraz RAINBOWFISH²¹. Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów zakwalifikowanych,

²⁰ Warto podkreślić, iż badanie zostało zaprojektowane jako wieloosobowa próba kliniczna z ośrodkami rozmieszczonymi w Japonii, Południowej Korei oraz Tajwanie. Pięciu pacjentów włączono do fazy skryningu, z czego tylko 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka w Tajwanie włączono do badania i przyjęło jedną dawkę ON-A.

²¹ W badaniu RAINBOWFISH analiza ITT nie została zachowana jedynie w ocenie 1-rzędowego punktu końcowego skuteczności tj. odsetka pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 5 sekund w 12 miesiącu wg skali BSID-III w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV (N=3).

odpowiednio do badania SPRINT (N=29 pts.; 14 pts. w kohorcie z 2 kopiami SMN2 + 15 pts. w kohorcie z 3 kopiami SMN2) lub NURTURE (N=25 pts.; 14 pts. w kohorcie z 2 kopiami SMN2 + 15 pts. w kohorcie z 3 kopiami SMN2) lub RAINBOWFISH (N=26 pts.; N=8 pts. dla kohorty z 2 kopiami SMN2; N=13 pts. dla kohorty z 3 kopiami SMN2 oraz 5 pts. z ≥4 kopiami SMN2²²).

W przypadku zestawienia danych dla ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS u pacjentów z objawowym SMA typu 1:

- Wyniki dla ON-A oraz RYS pochodzące odpowiednio z badań START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU oraz FIREFISH dla większości punktów końcowych przedstawiono z zachowaniem reguły ITT (wyjątek stanowią punkty końcowe dotyczące postępu wg CHOP-INTEND, czy statusu odżywiania/oddychania). Natomiast w przypadku badań ENDEAR/SHINE analiza ITT została zachowana w przypadku oceny bezpieczeństwa, a w przypadku oceny skuteczności tylko dla statusu oddechowego (przy czym brak zachowania reguły ITT po stronie komparatora wynika m.in. z uwzględnienia danych długoterminowych ENDEAR/SHINE, tak aby móc zestawić wyniki w zbieżnym okresie obserwacji względem ON-A).
- Wyniki analizy przedstawiono na wszystkich pacjentów zakwalifikowanych, odpowiednio do badań: START (12 pts dla kohorty 2), LT-001 (10 pacjentów dla kohorty 2), STRIVE-US (22 pacjentów), STRIVE-EU (33 pacjentów) dla ON-A oraz FIREFISH dla RYS (17 pacjentów z części 1 badania kohorta B oraz 41 pacjentów z części 2 badania; łącznie N=58 pacjentów), a w przypadku badania ENDEAR dla NUS – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (80 pacjentów z grupy NUS).

Należy również zauważyć, że wyniki badań pierwotnych STRIVE-AP dla ON-A oraz RAINBOWFISH dla RYS nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Podobnie brak publikacji pełnotekstowej ma długoterminowe, trwające badanie [REDACTED].

Badanie STRIVE-AP zostało już zakończone, ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych badania STRIVE-AP są wyniki przedstawione w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) [REDACTED].

Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby wnoszącej zaledwie 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie. W związku z czym, jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS, RYS), a jedynie włączone do analizy uzupełniającej i przedstawione w Załączniku 16.7.

Natomiast, w przypadku próby RAINBOWFISH zakończony został już etap rekrutacji pacjentów do badania oraz dostępne są dane dla finalnej liczby pacjentów – 26 pacjentów. Badanie RAINBOWFISH stanowiło również podstawę dopuszczenia leku do obrotu w UE [20] analizowanej populacji docelowej pacjentów przedobjawowych z SMA.

Podjmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populację pacjentów w badaniach dla komparatorów, tak, aby były one najbardziej homogenne z chorymi włączonymi do badań klinicznych po stronie ON-A. Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Do tak przedstawionych porównań opartych o zestawienia danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011²³). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (tj. ON-A vs NUS; ON-A

²² Grupa z ≥4 kopiami SMN2 nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

²³HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

vs RYS) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMIT [2] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [16].

Mając na uwadze fakt, że porównania pośrednie bez dostosowania cechują się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, dodatkowo przedstawiono porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) w oparciu o analizy opublikowane (Ribero 2022 [177], Bischof 2021 [178], [redacted], Bartoli 2020 [181], Dabbous 2019 [179, 180]) [redacted]. Przedstawione skorygowane analizy pośrednie MAIC zawierają porównanie ON-A vs NUS i ON-A vs RYS w populacji pacjentów z klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA1 oraz [redacted].

15.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 11 przeglądów systematycznych: Stevens 2020, Bischof 2021, Blair 2022, Erdos 2022, Panagiotou 2022, Ribero 2022, Yang 2022, Yang 2023, Al-Tajer 2023, Ogbornide 2023 Pascual-Morana 2023.

Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa ON-A w terapii SMA, zarówno u pacjentów objawowych, jak i przedobjawowych z 2 lub 3 kopiami SMN2.

Porównywane w przeglądach terapie (ON-A, NUS, RYS) stanowią jedyne zatwierdzone metody leczenia SMA typu 1, które zapewniają pacjentom wsparcie oraz poprawę wyników w zakresie funkcji motorycznych, statusu oddechowego, zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz poprawy przeżywalności.

Szczegółowa włączonych 11 przeglądów systematycznych została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

Należy zauważyć, iż w ramach przeglądów systematycznych Bischof 2021 [169] oraz Ribero 2022 [177] przedstawiono wyniki porównania pośredniego w ramach analizowanego problemu decyzyjnego. Wyniki porównań pośrednich (MAIC, ITC, STC) Bischof 2021 oraz Ribero 2022, a także 3 pozostałych zidentyfikowanych [redacted] (Dabbous 2019 oraz Bartoli 2020) oraz [redacted] przedstawiono w rozdziale 3.

16. ZAŁĄCZNIKI

16.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 129. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – onasemnogen abeparwovek

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	Cochrane ^A
1.	onasemnogene.af.	200	928	3
2.	"onasemnogene abeparvovec".af or onasemnogene abeparvovec/ *	192	918	3
3.	Zolgensma.af.	127	344	4
4.	{("AVXS 101" or AVXS101 or AVXS-101).af	39	231	8
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	263	999	13
6.	#5 AND Publication date from 2020/10/01	238	748	-
7.	#5 AND Filters: Publication date from 2020/01/01	-	-	7
8.	Total		993	

Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023 r.; *dotyczy Embase; ^AUwzględniono bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews

Tabela 130. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – nusinersen

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	Cochrane
1.	nusinersen.af. or nusinersen/*	737	1998	82
2.	Spinraza.af.	137	397	12
3.	{ASO-10-27 or "ISIS-SMN Rx" or ISIS-SMNRx or "ISIS SMNRx" or SMNRx or IONIS-SMNRx or "IONIS SMNRx" or "IONIS SMN Rx" or "ISIS SMN" or "ISIS 396443" or ISIS-396443}.af	13	45	13
4.	{("bib 038" OR bib038 OR bib-038).af	0	0	3
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	756	2041	89
6.	#5 AND Publication date from 2020/10/01	368	1283	x
7.	#5 AND Filters: Publication date from 2020/01/01	x	x	45
8.	Total		1898	

Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023 r.; *dotyczy Embase; ^AUwzględniono bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews

Tabela 131. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rysdyplom

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	Cochrane
1.	risdiplom.af. or risdiplom/* *	138	383	57
2.	Evrysdi.af.	26	123	23
3.	{RG7916 or RG-7916 or "RG 7916" or RD7034067 or RD-7034067 or "RD 7034067"}.af	7	84	28

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	Cochrane
4.	#1 OR #2 OR #3	163	597	69
5.	Total	829		

Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023 r.; *dotyczy Embase; *Uwzględniono bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews

Tabela 132. Wyniki łączne – onasemnogen abeparwovek, nusinersen i rysoptylam

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	Cochrane
1.	Wyniki uzyskane dla: onasemnogen abeparwovek + nusinersen + rysoptylam	238 + 368 + 163 = 969	748 + 1285 + 397 = 2630	7 + 43 + 69 = 121
2.	Medline + Embase + Cochrane (z duplikatami)	3720		
3.	Medline + Embase + Cochrane (po usunięciu duplikatów)	2103		

Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023 r.

Tabela 133. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – onasemnogen abeparwovek (Zolgensma®)

Lp.	Rejestr	Hasła kweryndy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	{Zolgensma} OR {Onasemnogene Abeparvovec} OR {AVXS 101} OR {AVXS101} OR {AVXS-101}	20
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		13

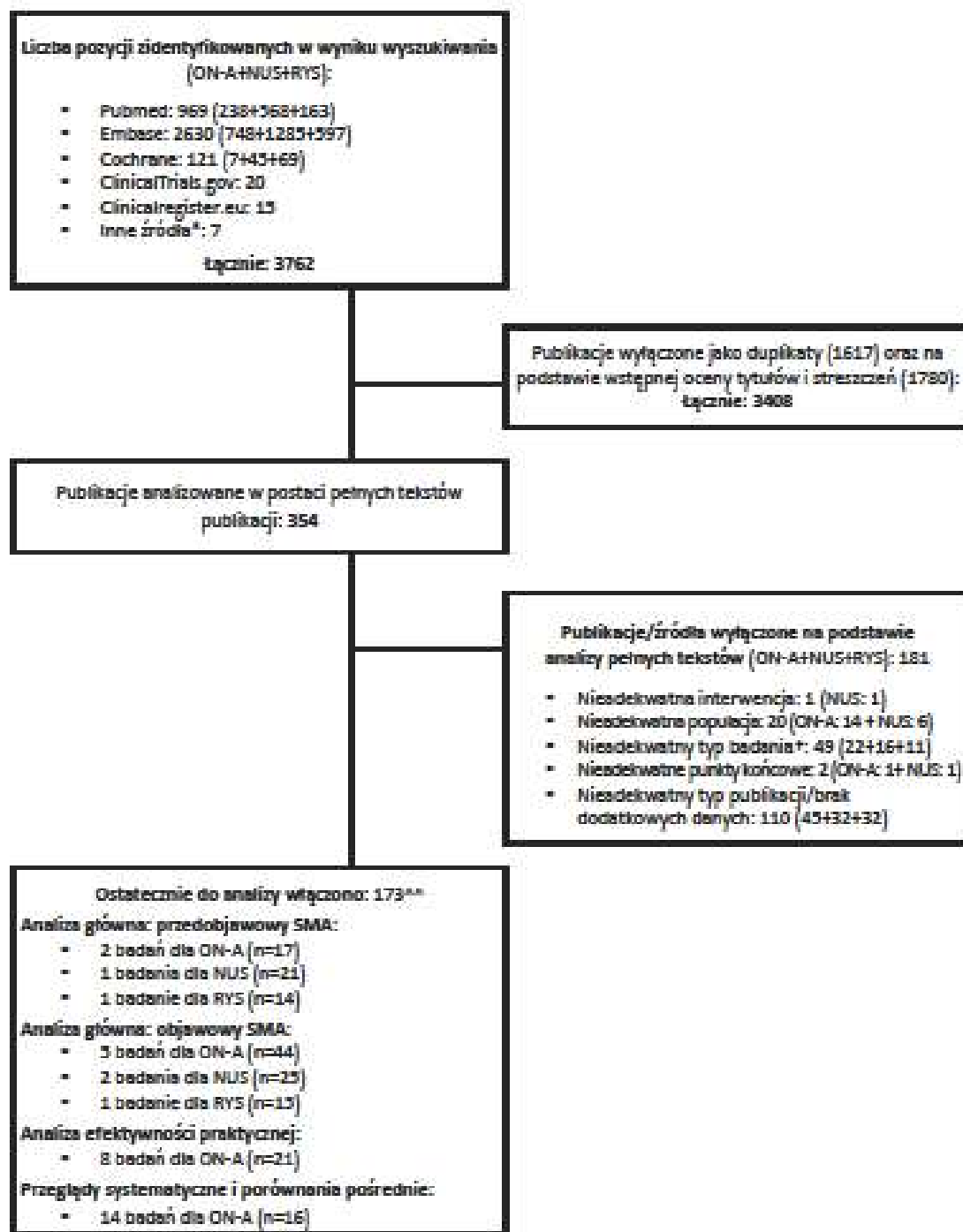
Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023 r.

16.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) przeprowadzony



Wykres 15. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): aktualizacja w 2024 (ON-A oraz NUS i RYS)^A



^AAktualizacja wyszukiwania dotyczy ocenianej interwencji oraz nuliersana, a w przypadku rydylplamu wyszukiwanie przeprowadzono de novo (RYS nie był uwzględniony w poprzedniej wersji raportu z 2020 r.); ^{*}Łub innych źródeł danych tj. dane udostępniene przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych lub danych konferencyjnych oraz zidentyfikowanych w ramach innych źródeł (w tym referencji badań włączonych); ^{**}Materiały wspólne (tj. raporty EMA, FDA, ICER, materiały poufne), które wykorzystano wielokrotnie (tj. te same źródła cytowane w różnych częściach analizy) zostały uwzględnione w diagramie PRISMA tylko raz (celem uniknięcia dublowania danych); [†]Nieadekwatny typ badania dla ON-A obejmował: np. case-report, badanie wtórne, przeglądy niespełniające PICOS dla ON-A, w tym brak wyników dla ON-A w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa, przeglądy systematyczne dostępne w postaci abstraktów, przeglądy niesystematyczne, opracowania pogłędowe, a w przypadku komparatorów: badanie wtórne, przeglądy systematyczne/MAIC niezawierające porównania z ON-A, analizy szeregowe.

16.3. Charakterystyka badań klinicznych dla przedobjawowego SMA

16.3.1. Badanie dla ON-A: SPRINT

Tabela 134. Charakterystyka badania SPRINT

Badanie	SPRINT
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID
Ocena wg skali NICE	7/8 punktów
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	
Typ badania	Badanie jednoramienne typu open label etwarte III fazy
Opis randomizacji	Nie dotyczy
Zasłepienie	Brak
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
Metody analizy wyników	<p>Badanie SPRINT → Metoda analizy wyników:</p> <p>Skuteczność oraz bezpieczeństwo: analiza ITT zachowana (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie i ukończyli udział w badaniu).</p> <p>Faza przedłużona do badania SPRINT, ██████████</p> <p>██████████ Metoda analizy wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Skuteczność: Analiza ITT niezachowana ➢ Bezpieczeństwo: Nie analizowano odrębnie dla populacji pacjentów uczestniczących uprzednio w badaniu SPRINT
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowe: Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego</p> <p>Głównym punktem końcowym w populacji z 2 kopiami genu SMN2 była umiejętność siedzenie bez podparcia przez 30 sekundy wg definicji BSID-III, natomiast u pacjentów z 3 kopiami SMN2 umiejętność stania przez ≥ 3 sekundy wg definicji WHO-MGRS.</p> <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego innych niż zdefiniowane w ramach głównych punktów końcowych (wg definicji BSID-III: samodzielne stanie ≥3 sekund, kontrola głowy: 3 sekund, obracanie z tytu na boki, stanie z podparciem, rączkowanie: 3 stóp, podciąganie do stania, chód z podparciem, samodzielne stanie ≥ 3 sekund; wg definicji WHO-MGRS: samodzielny siad, rączkowanie, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielnie stanie, samodzielny chód) • Przeżycie wolne od zdarzenia • Przeżycie całkowite • Status oddechowy oraz odżywiania • Utrzymanie prawidłowej masy ciała • Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP INTEND • Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju • Karmienie doustne • Ocena rozwojowa w skali BSID-III • Wynik skalowany ≥ 4 w neurorozwojowej skali BSID-III • Złożony mięśniowy potencjał czynnościowy (CMAP) <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane podczas badania (TEAE) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE);

	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas badania (sTEAE) i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE); • Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do wycofania z badania; • Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu; • Zdarzenia niepożądane związanych z leczeniem (TRAE) wg klasyfikacji narządów i organów Common Terminology Criteria for Adverse Events; • Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); • Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE). <p>W badaniu SPRINT analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których podczas leczenia (ang. treatment emergent) wystąpiły zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. AESI; adverse event of special interest), pogrupowane w ramach 3 kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotokyczność; • Trombocytopenia; • Sercowe zdarzenia niepożądane; • Zaburzenia czucia wskazujące na ganglinopatię; • Mikroangiopatia zakrzepowa. <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI), przedstawiono odrębnie dla pacjentów z przedobojową postacią SMA oraz obecnością dwóch i trzech kopii genu SMN2.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Badanie SPRINT: Podano informacje. Brak utraty pacjentów z badania. Do przedłużonej fazy badania SPRINT czyli</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Novartis Gene Therapies</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<p>Wyniki dla analiz okresowych (ang. interim) przedstawione w poprzedniej wersji analizy klinicznej w 2020 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Postery/abstrakty konferencyjne [25–30]; ➤ Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych [31, 32, 33]; ➤ Informacje na stronie EMA [34]; <p>Wyniki końcowe/finalne do badania SPRINT (data odjęcia danych czerwiec 2021 r.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Publikacje pełnotekstowe Straus 2022 [23, 24]; <p>Wyniki fazy przedłużonej do badania SPRINT → część badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych [39].
<p>Identyfikator badania</p>	<p>NCT03505099, SPRINT</p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≤ 6 tyg. (≤ 42 dni) w dniu podania ON-A; • Zdolność do przełykania płynów udowodniona z wykorzystaniem formalnego przyłóżkowego testu przełykania; • CAMP ≥ 2 mV; • Wiek ciążowy 33–42 tyg.; • Bialleliczna mutacja SMN1 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.839G>C); • 2 lub 3 kopie SMN2; • Aktualne informacje na temat szczepień, obejmujące profilaktykę palniwizumabem (Synagis®) 	

- Świadoma zgoda rodziców/opiekunów na udział w badaniu oraz przestrzeganie procedur badania i khamonogramu wizyt
- Diagnostyka genetyczna za pomocą akceptowalnych metod podczas skriningu.

Kryteria wykluczenia

- Masa ciała <2 kg w momencie badań przesiewowych;
- Hipoksemia (saturacja <95% w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomaganie oddechowego) w momencie badań przesiewowych lub saturacja <92% dla wysokość >1000m w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomaganie oddechowego w momencie badań przesiewowych;
- Objawy lub symptomy w momencie badań przesiewowych lub występujące natychmiast po podaniu leku, które w opinii badacza mocno sugeruje SMA;
- Tracheostomia lub profilaktyczne stosowanie lub konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie przez dowolny okres przed lub w momencie badań przesiewowych;
- Objawy aspiracji/brak zdolności do przełykania płynów udowodnione z wykorzystaniem formalnego testu przełykania lub pacjenci, u których stosowane jest karmienie metodą inną niż doustną;
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych – istotne klinicznie w opinii badacza lub monitora medycznego (gammaglutamylotransferaza, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginowa, bilirubina całkowita >2x górnej granicy normy, kreatynina $\geq 1,0$ mg/dL, hemoglobina [Hgb] <8 lub >18 g/dL; białe krwinki [WBC] >20 000 na cm^3);
- Nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych w opinii badacza lub monitora medycznego;
- Stosowanie ocenianego lub komercyjnie dostępnego produktu (w tym nusinersenu) z intencją wyłączenia SMA (dotyczy także terapii genowej, terapii oligonukleotydami antysensownymi lub przeszczepienia komórek);
- Masa ciała w stosunku do wieku poniżej 3 percentyla w oparciu o standardy wzrostowe WHO;
- Aktywna infekcja wirusowa u biologicznej matki pacjenta (w tym HIV lub dodatni wynik serologiczny dla HCV lub HBV);
- Matki biologiczne z klinicznym podejrzeniem wirusa Zika, spełniające kryteria Centrum ds. Kontroli chorób i Zapobiegania (CDC), włączając historię pobytu lub podróżowanie w obrębie rejonu geograficznego, w którym podczas pobytu występowała aktywna transmisja wirusa Zika, pozytywny wynik testu w kierunku wirusa przed włączeniem dzieci do badania;
- Ciężka choroba inna niż choroba układu oddechowego, wymagająca leczenia systemowego i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tyg. przed badaniami przesiewowymi lub infekcja dolnych lub górnych dróg oddechowych wymagająca kontroli lub interwencji medycznej lub intensyfikacji opieki w ciągu 4 tyg. przed podaniem leku;
- Ciężka infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tyg. przed podaniem leku lub choroba współistniejąca, która stanowi czynnik ryzyka dla terapii genowej;
- Ciężkie choroby inne niż płucne/oddechowe infekcja (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w ciągu 4 tygodni przed podaniem terapii genowej lub choroby współistniejąca, która w opinii badacza lub monitora medycznego stanowi ryzyko dla zastosowania terapii genowej, takie jak poważne choroby nerek lub zaburzenia czynności wątroby, znane zaburzenia napedowe, cukrzyca, idiopatyczna hipokalcemia oraz objawowa kardiomiopatia;
- Potwierdzona alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub ich substancje pomocnicze;
- Wcześniejszy, planowany lub przewidywany poważny zabieg chirurgiczny (w tym zabiegi związane ze skoliozą);
- Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia miopatii lub neuropatii, cukrzycy, leków immunosupresyjnych, plazmaferez, leków immunomodulujących (np. sędalimumab), leków immunosupresyjnych w ciągu 4 tyg. przed podaniem leku;
- Miasto przeciwciał anti-AAV9 >1:30 określone z wykorzystaniem testu ELISA;
- Brak zgody matki na oznaczenie miasta przeciwciał anti-AAV9 przed podaniem leku.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	ON-A (2 kopie SMN2)	ON-A (3 kopie SMN2)
Liczność populacji, N	14	13
Średnia (SD)	20,6 (7,9)	28,7 (11,68)

Wiek pacjentów czasie zastosowania terapii, dni	Mediana (zakres)	21,0 (8; 34)	32,0 (9; 43)
	Średnia (SD)	38,2 (1,4)	38,8 (1,47)
Wiek ciążowy w tyg. n, %	Mediana (zakres)	38,0 (36; 41)	39,0 (30; 41)
	Średnia (SD)	3,6 (0,39)	4,1 (0,53)
Masa ciała w kilogramach	Mediana (zakres)	3,7 (3,0; 4,3)	4,1 (3,10; 5,20)
	Chłopcy	4 (29)	6 (40)
Płeć, n (%)	Dziewczynki	10 (71)	9 (60)
	Biała	7 (30)	10 (67)
Rasa, n (%)	Inna	4 (29)	2 (13)
	Azjatycka	2 (14)	2 (13)
	Czarna lub Afrykoamerykanie	1 (7)	-
	Indianie Ameryki Północnej lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0)	1 (7)
	Hawajska lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku	0 (0)	-
	Nie hiszpańska ani nie latynowska	10 (71)	13 (87)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańska lub latynowska	4 (29)	2 (13)
	Testy prenatalne	3 (36)	1 (7)
Diagnostyka SMA, n (%)	Badanie noworodków	9 (64)	13 (87)
	Inne	-	1 (7)
	Wariant modyfikatora genu SMN2: c.859G>C	0 (0)	-
Wiek pacjentów w momencie diagnozy, n (%)	Liczba pacjentów zdiagnozowanych po urodzeniu (%)	9 (64,3)*	14 (93,33)*
	Średnia (SD)	7,2 (4,8)	9,9 (7,69)
	Mediana (zakres)	8,0 (1; 14)	8,0 (2; 26)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	ON-A: 1,11 x 10 ¹⁴ vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie
Długość terapii	Podanie ON-A było jednorazowe.
Okres obserwacji	

Terapia współwzruszająca[^]	Brak możliwości stosowania leków w celu leczenia miopatii, neuropatii, cukrzycy, terapii stosowanej w celu wyleczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy), innej terapii eksperymentalnej oraz terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia badania (np. kortykosteroidy, cyklosporyna, takrolimus, metotreksat, cyklofosfamid, dożylna immunoglobulina, rytuksymab) [^]	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg definicji BSID-III	<p>W badaniu SPRLNT analizowano częstość osiągnięcia przez pacjentów kamieni milowych w zakresie motoryki dużej, jak również moment osiągnięcia tego kamienia milowego zgodnie z następującymi kategoriami: 99百分yl, poza 99百分ylem lub nie osiągnięto.</p> <p>Analizowano również mediany wieku pacjentów, w którym najwcześniej osiągnięto dany kamień milowy.</p> <p>Ocenię podlegały następujące aspekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samodzielny sied z 30 sekund; • Samodzielne stanie z 3 sekund; • Kontrola głowy z 3 sekund; • Obracanie z tyłu na boki; • Stanie z podparciem (utrzymuje własną wagę przez z2 sekundy, używając dłoni drugiej osoby do utrzymania równowagi); • Raczkowanie z 3 stop (porusza się do przodu o z3 stop raczkując na kolanach i dłoniach); • Podciąganie do stania (podnosi się do pozycji stojącej korzystając z krzesła lub innego wygodnego przedmiotu do podparcia); • Chód z podparciem (chodzi z pomocą wykonując skoordynowane, naprzemiennie ruchy krokowe); • Samodzielny chód (dziecko samodzielnie wykonuje z3 kroków, wykazując się koordynacją i równowagą). 	<p>n (%) mediana (95% CI) (zakres)</p>
Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg definicji WHO-MGRS	<p>Analizowano częstość osiągnięcia przez pacjentów kamieni milowych w zakresie motoryki dużej, jak również moment osiągnięcia tego kamienia milowego zgodnie z następującymi kategoriami: 99百分yl, poza 99百分ylem lub nie osiągnięto.</p> <p>Analizowano również mediany wieku pacjentów, w którym najwcześniej osiągnięto dany kamień milowy.</p> <p>Ocenię podlegały następujące aspekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samodzielny sied • Raczkowanie (porusza się do przodu i tyłu raczkując na kolanach i dłoniach, brzuch nie dotyka podłogi, wykonuje z3 ciągłe i konsekwentne ruchy z rzędu) • Stanie z podparciem (dziecko stoi w pozycji wyprostowanej na obu nogach, trzymając się obiema rękami stabilnego przedmiotu (np. mebla) bez opierania się o niego. Głowa nie dotyka stabilnego przedmiotu, a nogi podtrzymują większość ciężaru ciała. Dziecko stoi w ten sposób z pomocą przez z10 sekund) • Chód z podparciem (dziecko w pozycji wyprostowanej, z prostymi plecami. Dziecko wykonuje kroki w bok lub do przodu, trzymając się jednej lub obu rąk stabilnego przedmiotu (np. mebla). Jedna noga porusza się do przodu, druga podtrzymuje część ciężaru ciała. Dziecko wykonuje w ten sposób z3 kroków; • Samodzielne stanie (dziecko stoi w pozycji wyprostowanej, na obu stopach (nie na palcach), z wyprostowanymi plecami. Nóżki 	<p>n (%) (97,3 %CI) mediana (95% CI) (zakres)</p>

	<p>utrzymują 100% ciężaru dziecka. Nie ma kontaktu z osobą ani przedmiotem. Dziecko stoi samo przez co najmniej 10 sekund</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samodzielny chód (dziecko samodzielnie wykonuje ≥ 5 kroków w pozycji pionowej, z wyprostowanymi plecami. Jedna noga porusza się do przodu, podczas gdy druga utrzymuje większość ciężaru ciała. Nie ma kontaktu z osobą ani przedmiotem). 	
Najwyższy osiągnięty kamień milowy (ang. <i>highest milestones achieved</i>)	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których osiągnięto najwyższe zdolności motoryczne w zakresie ocenianych kamieni milowych zgodnie z definicją BSID-III oraz WHO-MGRS.</p> <p>[Redacted]</p>	n (%)
Przeżycie wolne od zdarzenia	<p>Przeżycie wolne od zdarzenia oceniano u pacjentów którzy przeżyli, nie wymagali stałej wentylacji i nie zostali wycofani z badania do 14 miesiąca życia, tj. od dnia 1 do 14 miesięcy życia pacjentów.</p> <p>[Redacted]</p> <p>Liczby oraz odsetki pacjentów pozostających przy życiu i niewymagających stałej wentylacji mechanicznej (przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego lub tracheostomii).</p>	n (%)
Przeżycie całkowite	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których nie odnotowano przypadku zgonu.</p> <p>[Redacted]</p>	n (%)
Status oddechowy oraz odżywianie	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wymagane było zastosowanie wspomaganie oddechowego w postaci m.in. asystora kaszlu pozwalającego na nieinwazyjne oczyszczanie dróg oddechowych, wspomaganie oddechu stałym dodatnim ciśnieniem lub metodami inwazyjnymi.</p> <p>Oceniano również częstość wspomaganie odżywiania z zastosowaniem skcesorii do karmienia dojelitowego np. sondy. Punkty końcowe analizowano również podczas całego okresu badania SPRINT oraz [Redacted]</p>	n (%)
Utrzymanie prawidłowej masy ciała	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas okresu badania utrzymano prawidłową masę ciała zdefiniowaną jako masa ciała ≥ 3 centyla zgodnie z normami rozwojowymi WHO lub brak doustnego/mechanicznego wspomaganie odżywiania podczas każdej wizyty kontrolnej do wieku 18 i 24 miesięcy.</p>	n (%)
Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND	<p>Skala CHOP INTEND obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn w skali od 0 do 4 punktów oddzielnie dla strony lewej i prawej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w niniejszej skali to 64 punkty.</p> <p>Im wyższy wynik w skali tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa.</p> <p>W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów którzy uzyskali kolejno ≥ 40 pkt., ≥ 50 pkt., ≥ 58 pkt. w niniejszej skali.</p>	n (%) 97,5% CI

	<p>W przypadku populacji z 3 kopiami genu (zgodnie z protokołem badania) oraz dla [REDACTED]</p>	
Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju	<p>Punkt końcowy zdefiniowano jako spełnienie łącznie wszystkich wymienionych poniżej kryteriów w dniach 340–365:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdolność do przełykania płynów potwierdzona z zastosowaniem formalnego przyłóżkowego tetu przełykania (ocenia się konsystencję rzadką lub bardzo rzadką, natomiast wynikiem testu było określenie czy sposób połykania jest był prawidłowy lub zdefiniowany jako „functional swallow” lub bezpieczny do połknięcia); • Brak mechanicznego wsparcia odżywiania (poprzez rurkę gastrostomię); • Utrzymanie masy ciała ≥ 3 centyla podczas oceny rozwoju fizycznego pacjentów (siatki centylowe), uwzględniając normy odpowiednie dla wieku oraz płci dzieci zgodnie z wytycznymi WHO w momencie oceny. <p>Autorzy badania analizowali również zdolność pacjentów do przełykania płynów oraz utrzymania prawidłowej masy ciała.</p> <p>Punkt końcowy analizowano wyłącznie wśród pacjentów z 2 SMN2.</p>	<p>n (%) 97,3% CI</p>
Karmienie doustne	<p>Analizowano możliwości karmienia doustnego (tj. karmienie bez ograniczeń lub brak karmienia doustnego) w kilku punktach czasowych dla których analiza została przeprowadzona (6, 12 i 18 miesięcy). Wyniki dla punktu końcowego dotyczą przedłużonej fazy badania SPR1NT, [REDACTED]</p>	<p>n (%)</p>
Ocena rozwojowa w skali BSID-III (Bayley'a)	<p>W badaniu SPR1NT przeprowadzono ocenę motoryki małej oraz dużej wg skali BSID-III. Jest to skala pozwalająca na określenie opóźnień rozwojowych. Maksymalna liczba punktów wynosi 100. Wynik poniżej 83 punktów wskazuje na łagodne upośledzenie, natomiast niższy niż 70 na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie.</p> <p>W zakresie oceny motoryki małej oceniana jest np. koordynacja wzrokowo-ruchowa, jakość chwytu, natomiast w przypadku motoryki dużej np. kontrola postawy czy jakość ruchów.</p> <p>Wyniki w niniejszej skali przedstawiono w podziale na ocenę rozwojową uwzględniającą motorykę małą (ang. fine) i dużą (ang. gross) w postaci różnicy średnich zmian (wskaźnik surowy; ang. raw) oraz różnicy median (wskaźnik skalowany; ang. scaled), po zakończeniu obserwacji względem wartości wyjściowej (pkt.)</p> <p>Wyniki przedstawiono odrębnie dla poszczególnych punktów czasowych (1 mies., 2 mies., 3 mies., 6 mies., 9 mies., 12 mies., 15 mies., 18 mies., 21 mies., 24 mies.)</p>	<p>Średnia (SD) Mediana (min; max)</p>
Wynik skalowany ≥ 4 w neurorozwojowej skali BSID-III (Bayley'a)	<p>Punkt końcowy zdefiniowano jako uzyskanie wyniku skalowanego ≥ 4 w modułach oceniających motorykę małą i dużą w obrębie dwóch odchyłeń standardowych od średniej dla wieku, raportowanych podczas dowolnej wizyty po rozpoczęciu badania do wieku 18. lub 24. miesięcy.</p> <p>Wartość surowa uzyskana w badaniu została przeskalicowana w celu odniesienia wyników uzyskanych wśród dzieci z przedobjawową postacią SMA do wyników uwzględniających normy neurorozwojowe powszechnie przyjęte dla dzieci zdrowych.</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>n (%)</p>
Złożony mięśniowy potencjał czynnościowy (CMAP)	<p>Analizowano medianę lub średnią wartość parametru amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego w kilku analizowanych okresach obserwacji (6 mies., 12 mies., 18 mies., 24 mies.) względem wartości wyjściowej.</p>	<p>Różnica średnich zmian (SE), p</p>

Zdarzenia niepożądane podczas badania ogółem (TEAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)
Zdarzenia niepożądane podczas badania ogółem (TRAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas badania ogółem (sTEAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane podczas badania ogółem (sTRAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wg klasyfikacji CTCAE	Liczby oraz odsetki pacjentów u których wystąpił oceniany punkt końcowy ogółem w ramach danej kategorii oraz z wyszczególnieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.	n (%)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (TEAES- AESI)	Liczby oraz odsetki pacjentów u których wystąpiły punkty końcowe pogrupowane w ramach 3 głównych kategorii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatotoksyczność (ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane); ▪ Trombocytopenia (ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane); ▪ Sercowe zdarzenia niepożądane (ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane); ▪ Zaburzenia czucia wskazujące na ganglinopatię (ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane); ▪ Mikroangiopatia zakrzepowa (ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane). 	n (%)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%)

		[Redacted]			
		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

16.3.3.Badanie dla NUS: NURTURE

Tabela 136. Charakterystyka badania dla nusinersenu(NUS): NURTURE

Badanie		NURTURE
Podtyp badania według oceny AOTMI ¹		IID
Ocena wg skali NICE		7/8 punktów
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 15 ośrodków w 7 krajach
Metodyka	Typ badania	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, otwarte (ang. open label) fazy 2 (badanie w toku, zakończona rekrutacja)
	Opis randomizacji	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę NUS: czas do zgonu lub interwencji oddechowej, odsetek pacjentów pozostających przy życiu, odsetek pacjentów osiagających kamienie milowe rozwoju motorycznego, odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy kliniczne SMA) / <i>efficacy set</i> (wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie, którzy uczestniczyli lub mieli możliwość uczestniczenia w wizycie kontrolnej; pozostałe punkty końcowe) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę NUS)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Przędowy punkt końcowy: Czas do zgonu lub interwencji oddechowej, zdefiniowanej jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja przez 26 godz. dziennie przez przynajmniej 7 kolejnych dni</p> <p>Parametry podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpieczeństwo terapii, ▪ Czas do zgonu lub interwencji oddechowej, zdefiniowanej jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja przez 26 godz. dziennie przez przynajmniej 7 kolejnych dni, ▪ Czas do zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej (≥16 godz. dziennie przez ≥21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomii), ▪ Czas do zgonu lub wentylacji mechanicznej (przynajmniej 6 godz. dziennie przez 1 lub co najmniej 2 kolejne dni lub tracheostomia), ▪ Odsetek pacjentów , u których wystąpiły kliniczne objawy SMA w 13. oraz 24. mies. życia, ▪ Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (w skali HINE, zgodnie z definicjami WHO), ▪ Ocena postępu choroby, ▪ Ocena parametrów wzrostowych, ▪ Status oddechowy, żywieniowy, ▪ Stężenie NUS w osoczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF)^{AA}, ▪ Poziom neurofilamentu pNF-H w osoczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym^{AA} 	
Analiza ITT		Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz w analizie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania		<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dane dla DCO: 29.03.02.2019 → utrata z badania: 0/25 (0%) ▪ Dane dla najdłuższego dostępnego DCO: 13.02.2021 → utrata z badania: 0/25 (0%)

Źródła finansowania	Biogen			
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe: <i>De Vivo 2019</i> [40] oraz <i>Crawford 2023</i> [41] wraz z suplementami; Raport z rejestru badań klinicznych NCT02386333: <i>ClinicalTrials.gov</i> [31], <i>EU ClinicalTrialsRegister</i> (Eudra) [33] oraz <i>WHO</i> [32]; Dokument EMA oraz FDA: <i>EMA 2017</i> [46] oraz <i>FDA 2017</i> [47]; Raport ICER: <i>ICER 2019</i> [45]; Materiały konferencyjne: <i>Bertini 2017</i>, <i>De Vivo 2017a</i>, <i>Crawford 2018</i>, <i>De Vivo 2018</i>, <i>Bertini 2019</i>, <i>De Vivo 2019a</i>, <i>Ryan 2019a</i>, <i>Ryan 2019b</i>, <i>Sansone 2019</i> [48-56] oraz <i>Swaboda 2023</i>, <i>Sansone 2021</i>, <i>Servais 2021</i> oraz <i>Baronello 2022</i> [37-60]. 			
Identyfikatory badania	NCT02386333, NURTURE			
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≤ 6 tyg. w dniu podania pierwszej dawki NUS; Złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia: <i>CAMP</i> ≥ 1 mV; Wiek ciążowy 37-42 tyg. w przypadku ciąży pojedynczych, 34-42 tyg. w przypadku ciąży bliźniaczych; Genetyczna diagnoza 5qSMA (homozygotyczna delecja, heterozygotyczna delecja lub mutacja genu <i>SMN1</i>); 2 lub 3 kopie genu <i>SMN2</i>. 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> Hipoksemia (saturation $< 96\%$ w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomaganie oddychowego); Objawy lub symptomy w momencie badań przesiewowych lub występujące natychmiast po podaniu pierwszej dawki leku, które w opinii badacza mocno sugeruje SMA; Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie; Leczenie z wykorzystaniem leku eksperymentalnego stosowanego w celu wyleczenia SMA, lekiem biologicznym lub urządzeniem; Wcześniejsza terapia genowa, terapia oligonukleotydami antysensownymi lub przeszczepienie komórek. 				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr		NUS (ogółem)	NUS (2 kopie <i>SMN2</i>)	NUS (3 kopie <i>SMN2</i>)
Liczność populacji, N		25	15*	10
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w dniach	Średnia (SD)	20,6 (10,31)	19,3 (9,29)	22,3 (12,45)
	Mediana (zakres)	22,0 (3-42)	19,0 (8-41)	23,0 (3-42)
Masa ciała w kilogramach: średnia (SD)		bd	bd	bd
Płeć męska (%)		48%	33%	40%
Rasa biała (%)		bd	bd	bd
Wiek ciążowy w momencie urodzenia w tygodniach: średnia (SD)		bd	bd	bd
Historia SMA w rodzinie, w tym SMA występujące u rodzeństwa lub rodzic będący nosicielem (%)	Tak	bd	bd	bd
	Nie	bd	bd	bd
SMA występujące u rodzeństwa (%)	1 osoba	bd	bd	bd
	2 osoby	bd	bd	bd
	>3 osoby	bd	bd	bd

	Brak	bd	bd	bd
Amplituda CMAP, mediana w mV	Nerw strzałkowy	bd	3,20	4,00
	Nerw łokciowy	bd	2,30	2,90
Osiągnięte kamienie milowe (%)	Kontrola głowy	bd	bd	bd
Wynik CHOP-INTEND**	Średnia (SD)	49,0 (8,87)	47,0 (10,04)	51,9 (6,10)
	Mediana (zakres)	50,0 (25,0–60,0)	45,0 (25,0–60,0)	53,5 (40,0–60,0)
Wynik Bayley – motoryka mała	Średnia (SD)	bd	bd	bd
	Mediana (zakres)	bd	bd	bd
Wynik Bayley – motoryka duża	Średnia (SD)	bd	bd	bd
	Mediana (zakres)	bd	bd	bd
Wynik HINE-2	Średnia (SD)	2,9 (1,69)	2,7 (1,39)	3,2 (1,87)
	Mediana (zakres)	3,0 (0–7)	3,0 (0–5)	3,0 (0–7)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Nusinersen (NUS) w dawce 12 mg podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa) w dniach 1., 15., 29., 54. oraz dawki podtrzymujące co 119 dni przez 3 lat; dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Spinraza® [19]			
Okres leczenia	3-letni okres leczenia			
Okres obserwacji	Okolo 8-letni okres obserwacji (w tym 3-letni okres leczenia***)			
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	Aktualnie dla badania NURTURE dostępnych jest 6 analiz okresowych (interim analysis) dla następujących cut-off (data odcięcia danych, DCO): <ol style="list-style-type: none"> 1. DCO: 8 czerwca 2016 r. – brak danych dot. okresu obserwacji, 2. DCO: 31 października 2016 r. – brak danych dot. okresu obserwacji, 3. DCO: 3 lipca 2017 r. - brak danych dot. okresu obserwacji, 4. DCO: 15 maja 2018 r. - brak danych dot. okresu obserwacji, 5. DCO: 29 marca 2019 r. - 2,9-letni okres obserwacji (publikacja De Vivo 2019), 6. DCO: 19 lutego 2020 r. – 3,8-letni (zakres: 2,8 – 4,8) okres obserwacji, 7. DCO: 15 lutego 2021 r. – 4,9-letni okres obserwacji (zakres: 3,9-3,7 lat); publikacja Crawford 2023 			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS)	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od zdarzeń tj. przeżycie bez trwałej wentylacji; • Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (WHO); • Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND; • Status oddechowy oraz żywieniowy (w tym prawidłowe przełykanie); • Profil bezpieczeństwa (rezygnacje, AEs, SAEs). <p>Wyniki przedstawiono osobno na podgrupie pacjentów z 2 lub 3 kopiami SMN2.</p>			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników		
OS (ang. overall survival) – całkowite przeżycie	Przeżycie definiowane jako brak wystąpienia zgonu; odsetek pacjentów pozostających przy życiu dla zastosowanych okresów obserwacji. Im wyższy odsetek chorych, którzy przeżyli tym wyższa skuteczność leczenia.	n (%)		

Przeżycie wolne od zdarzenia (EPS): przeżycie bez trwałej wentylacji	Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji mechanicznej. W badaniu NURTURE za trwałą wentylację uznawano konieczność wentylacji mechanicznej przez ≥ 16 godz. dziennie przez ≥ 11 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomii.	% pacjentów
Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND	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 przbiętowym stopy, kontrola głowy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi, zgięcie boczne Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.	
	Odsetki pacjentów, u których odnotowano kolejno: ≥ 40 , ≥ 30 oraz 64 punktów w skali.	n (%)
Status oddechowy	Status oddechowy, czyli odsetek pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjnej przez ≥ 6 godzin/dobę przez ≥ 7 kolejnych dni lub tracheostomia.	n (%)
Status odżywiania	Status żywieniowy, czyli odsetek pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie wspomaganie żywieniowego z zastosowaniem rurki gastrostomijnej. Prawidłowe ssanie i przełykanie zgodnie z oceną w skali HINE-1, czyli uzyskanie maksymalnej liczby punktów w skali HINE-1 tj. 3 pkt. (prawidłowe ssanie i połykanie).	n (%)
Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg WHO-MGRS	Ocenie podlegały kamienie milowe zgodnie z kryteriami WHO-MGRS: a. Samodzielny sied: Samodzielnie siedzi prosto z wyprostowaną głową przez ≥ 10 s., nie używa ramion i dłoni do utrzymania równowagi lub wsparcia. b. Raczkowanie: Porusza się do przodu i tyłu raczkując na kolanach i dłoniach, brzuch nie dotyka podłoża, wykonuje ≥ 3 cięte i konsekwentne ruchy z rzędu. c. Stanie z podparciem: Stoi przez ≥ 10 s. w pozycji wyprostowanej na obu stopach trzymając się obiema rękami stabilnego obiektu (np. mebli) nie opierając się na nim. d. Samodzielne stanie: Samodzielnie stoi w pozycji wyprostowanej na obu stopach przez ≥ 10 s. e. Chód z podparciem: Utrzymuje wyprostowaną postawę w trakcie chodu i porusza się do przodu lub do tyłu trzymając się stabilnego obiektu wykonując ≥ 3 kroków. f. Samodzielny chód: Wykonuje samodzielnie ≥ 3 kroków w wyprostowanej pozycji bez kontaktu z osobą lub obiektem.	n (%)
Zgon	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przypadku zgonu w trakcie trwania badania.	n (%)
Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu ogółem	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przerwania badania (ang. withdrawal from the study), jak i przerwania leczenia (rezygnacji z leczenia).	n (%)
Zdarzenia niepożądane (AEs)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane: AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie (SAEs), ciężkie związane z leczeniem, AEs prowadzące do zgonu, AEs prowadzące do przerwania udziału w terapii oraz poszczególne AEs.	n (%)

bd – brak danych; ** Punkty nie będące przedmiotem niniejszej oceny (odstąpiono od ich analizy); CAMP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. compound muscle action potential); CHOP-INTEND – The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination 2; pNF-H – fosforylowany lekcuch ciężki neurofilamentu (ang. phosphorylated neurofilament heavy subunit). * W tym jedna para bliźniąt; ** Wynik w skali 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie. *** Zgodnie z danymi z clinicaltrials.gov z 891 dni [42]

16.3.4. Badanie dla RYS: RAINBOWFISH

Tabela 137. Charakterystyka badania dla masinersenu(RYS): RAINBOWFISH

Badanie		RAINBOWFISH
Podtyp badania według oceny AOTMIT	ID	
Ocena wg skali NICE	7/8 punktów	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe. Ośrodki rozmieszczone w krajach: Australia, Belgia, Brazylia, Chiny, Włochy, Polska, Rosja, Arabia Saudyjska, Tajwan i USA	
Metodyka	Typ badania	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, otwarte, faza 2 (badanie w toku, zakończona rekrutacja ¹)
	Opis randomizacji	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Zasłепienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Wielkość próby	Wielkość próby wynosząca 10 chorych zapewnia 83% moc statystyczną dla testowania hipotezy zerowej H_0 : $p \leq 5\%$ przeciwko hipotezie alternatywnej H_a : $p > 5\%$
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetki pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 3 sekundy w 12 miesiącu wg skali BSID-III (Gross Motor Scale, Item 22) w populacji pacjentów I-rzędowej oceny skuteczności (tj. pacjenci z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV; N=3) • Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona u wszystkich pacjentów (N=26 pts.): częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. <p>II-rzędowe punkty końcowe podlegające ocenie w badaniu (N=26 pts.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się kliniczne objawy SMA; • Przeżycie oraz zastosowanie stałej wentylacji; • Ocena osiągniętych kamieni milowych rozwoju motorycznego w skali: HINE-2, BSID-III; • Ocena w skali CHOP-INTEND; • Zdolność połykania oraz karmienia doustnego. <p>Eksplozacyjne punkty końcowe (N=26 pts.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena funkcji poznawczych wg skali BSID-III • Rozwój mowy oceniany podczas badań neurologicznych. 	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (za wyjątkiem I-rzędowego punktu końcowego oceny skuteczności) oraz w analizie bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Podano dane na temat utraty pacjentów z badania. Dane dla najdłuższego dostępnego cut-off (DCO): 20 lutego 2023 r.: żaden pacjent (0/26; 0%) nie zrezygnował z badania lub leczenia [61]	
Źródła finansowania	F. Hoffmann–La Roche	

Badanie	RAINBOWFISH
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki badania RAINBOWFISH nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Badanie to jednak stanowiło podstawę dopuszczenia leku do obrotu [20] ▪ Raport z rejestru badań klinicznych NCT03779334: <i>ClinicalTrials.gov</i> [73]; ▪ Dokument EMA: EMA 2023 [74]; ▪ Poster, prezentacje lub abstrakty konferencyjne: <i>Final 2023a</i> [61], <i>Final 2023b</i> [62], <i>Poijtraeman 2023</i> [63], <i>Final 2022a</i> [64], <i>Final 2022b</i> [65], <i>Final 2022c</i> [66], <i>Final 2022d</i> [67], <i>Sarvois 2022</i> [68], <i>Bertini 2021</i> [69], <i>Final 2021a</i> [70], <i>Final 2021b</i> [71], <i>Final 2021c</i> [72]
Identyfikatory badania	NCT03779334, RAINBOWFISH
Kryteria włączenia*	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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); ▪ Wiek ciążowy wynoszący 37–42 tyg. lub 34–42 w przypadku ciąży bliźniaczej; ▪ Masa ciała ≥ 3 centyle dla danego wieku; ▪ Potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (w tym potwierdzenie delekcji homozygotycznej lub heterozygotyczności złożonej, która pozwala przewidzieć utratę funkcji genu SMN1); ▪ Brak przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA podczas badania przesiewowego lub na początku badania, które w opinii badacza silnie świadczą o występowaniu SMA; ▪ 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 częstotliwością 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*	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oraz wcześniejsze uczestniczenie w badaniu klinicznym w dowolnym momencie ▪ Jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie antyセンスownego oligonukleotydu ukierunkowanego na SMN2, modyfikatora splicingu SMN2 lub terapii genowej w ramach badania klinicznego lub w ramach opieki medycznej; ▪ Obecność chorób lub zespołów (ang. <i>Syndromes</i>) uznanych za klinicznie istotne przez badacza; ▪ Trudność w pobieraniu krwi włóscinkowej i żyłnej na potrzeby badania (w opinii badacza); ▪ Konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej, tracheostomii lub wentylacji nieinwazyjnej; ▪ Hipoksemia (SaO₂ <93%) (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 ciągu 2 tygodni, jakiegokolwiek induktora CYP3A4 w ciągu 4 tygodni, wszelkich substratów OCT 2 i MATE w ciągu 2 tygodni oraz inhibitorów lub substratów FMO1 lub FMO3; ▪ Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; ▪ Stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość na RYS; ▪ Leczenie doustnym salbutamolem lub innym agonistą receptora β_2-adrenergicznego wdrożone w związku z SMA; ▪ Choroba oftalmologiczna w wywiadzie; ▪ Przyjmowanie leków o znanym działaniu toksycznym na siatkówkę. 	

Badanie		RAINBOWFSH			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (ITT ^a)					
Cecha populacji/parametr		RYS (ogółem)	RYS (2 kopie SMN2)	RYS (3 kopie SMN2)	RYS (≥4 kopie SMN2) ^b
Liczebność populacji, N		26	8	13	5
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w dniach, mediana (zakres)		23,0 (16–41)	23,3 (16–33)	28,0 (20–41)	32,0 (24–40)
Płeć, n (%)	Męska	10 (38)	4 (50)	4 (31)	2 (40)
	Żeńska	16 (62)	4 (50)	9 (69)	3 (60)
Metoda diagnostyczna, n (%)	Wywiad rodzinny	20 (77)	4 (50)	11 (83)	5 (100)
	Badanie przesiewowe noworodków	6 (23)	4 (50)	2 (15)	0 (0)
Amplituda CMAP, mediana w mV	Mediana (zakres)	3,6 (0,5–6,7)	2,0 (0,3–3,8)	4,6 (2,1–6,7)	3,7 (3,4–6,6)
	<1,5 mV, n (%)	3 (12)	3 (38)	0 (0)	0 (0)
	≥1,5 mV, n (%)	23 (88)	5 (63)	13 (100)	5 (100)
Wynik CHOP-INTEND ^{***} , mediana (zakres)		51,3 (35,0–62,0)	46,3 (35,0–52,0)	33,0 (44,0–62,0)	30,0 (44,0–52,0)
Wynik HINE-2, mediana (zakres)		2,3 (0,0–6,0)	2,0 (0,0–4,0)	3,0 (1,0–6,0)	1,0 (1,0–4,0)

^aUwzględniając populację dla pełnesporządowego punkta końcowego; ^bGrupa nie stanowiąca przedmiotu niniejszej analizy; ^{***} Wynik w skali 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie; ≤2 dniem 22.02.2022 r. rekrutacja została zakończona; CMAP – stłozony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. compound muscle action potential); CHOP-INTEND – The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hamman-Richmond Infant Neurological Examination 2

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	<p>Rysypilam podawano doustnie raz dziennie; dawka: 0,2 mg/kg.</p> <p>Chorzy niezdatni do połknięcia badanego leku i posiadający zgłębik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię in situ, otrzymywali RYS bolusem przez rurkę.</p> <p>Badanie składa się z badania przesiewowego, 24-miesięcznego okresu leczenia RYS, 36-miesięcznej fazy extension (open-label extension, OLE) i okresu obserwacji. Wszyscy chorzy otrzymują rysypilam doustnie raz dziennie przez 2 lata.</p> <p>Wysokość dawki zostanie dobrana w ten sposób, aby osiągnąć dawkę 2000 ng/mL (dawkę można dostosowywać w zależności od wzrostu i rozwoju niemowląt); dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Evrysdi® [20]</p>
Leczenie wspomagające	<p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy zielone, suplementy żywieniowe stosowane przez chorego w okresie od urodzenia do ostatniej wizyty kontrolnej, o ile nie określono inaczej</p>
Okres leczenia	2-letni okres leczenia
Okres obserwacji	Okolo 3-letni okres obserwacji (w tym 2-letni okres leczenia); planowany czas trwania badania – do 3 lat od włączenia ostatniego chorego do badania

Badanie		RAINBOWFSH
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	<p>Aktualnie dla badania RAINBOWFSH dostępne są 4 analizy okresowe (interim analysis) dla następujących cut-off (data odcięcia danych, DCO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCO: 21 stycznia 2021 r. - brak danych dot. okresu obserwacji, • DCO: 20 luty 2021 r. – mediana okres leczenia dla N=18 pts.: 8,7 mies. (zakres: 0,5-22,8) • DCO: 01 lipiec 2021 r. – mediana okres leczenia dla N=18 pts.: 8,7 mies. (zakres: 0,5-22,8). • DCO: 20 luty 2023 r. – 12 miesięcy leczenia z uwzględnieniem finalnej liczby pacjentów: N=26 pts. 	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs RYS)	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs RYS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego BSID-III, HINE-2; • Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND; • Status oddechowy oraz żywieniowy; • Profil bezpieczeństwa (przerwania badania, zgony, AEs, SAEs). <p>Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥2 kopiami SMN2.</p>	
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Zgon	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przypadku zgonu w trakcie trwania badania.</p> <p>Wynik przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥2 kopiami SMN2. W zestawieniu danych przy analizie OS wykorzystano dane dotyczące % zgonów celem obliczenia wyników dla braku zgonu.</p>	n (%)
Ocena postępu choroby wg skali 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 przódowym stopy, kontrola głowy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi, zgięcie boczne.</p> <p>Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Odsetki pacjentów, u których odnotowano kolejno: ≥ 40 punktów w skali oraz dane przedstawione na wykresie (mediana CHOP-INTEND)</p> <p>n (%) mediana</p>
Status oddechowy	<p>Status oddechowy, czyli odsetek pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie stałej wentylacji nieinwazyjnej przez ≥16 godzin dziennie lub intubacja przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia. Wynik przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥2 kopiami SMN2.</p>	n (%)
Status odżywiania	<p>Status żywieniowy, czyli odsetek pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (a zatem u tych pacjentów nie ma konieczności zastosowania wspomagania żywieniowego). Wynik przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥2 kopiami SMN2.</p>	n (%)
Zdolność przeżycia	<p>Brak definicji. Wynik przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥2 kopiami SMN2.</p>	n (%)

Badanie	RAINBOWRSH
<p>Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg BSID-III oraz HINE-2</p>	<p>W badaniu RAINBOWRSH ocena niniejszego punktu końcowego została przedstawiona wg definicji BSID-III oraz HINE-2.</p> <p>Wyniki dla RYS (RAINBOWRSH) przedstawiono dla podgrupy z 2 kopiami SMN2 oraz ≥ 3 kopiami SMN2. Przy czym należy podkreślić, że aktualnie dostępne wyniki dla skali BSID-III dotyczą wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) I-rzędowego punktu końcowego tj. odsetek pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 3 sekund w 12 miesiącu życia w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV (N=3) – nie uwzględnione w zestawieniu ON-A vs RYS z uwagą na małą wielkość próby oraz zwężenie w zakresie CMAP $\geq 1,5$ mV; 2) Odsetek pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 30 sekund w 12 miesiącu życia w populacji pacjentów z 2 kopiami SMN2 (N=8) – uwzględnione w zestawieniu z ON-A. <p>Pozostałe kamienie milowe rozwoju motorycznego przedstawiono z wykorzystaniem skali HINE-2, w której oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ siedzenie: samodzielny siad, obroty w siadzie ▪ stanie: stanie z podparciem, samodzielne stanie, ▪ chodzenie: buja się/podbija na nogach, samodzielny chód, chód z podparciem.
<p>Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu ogółem</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przerwania badania (ang. <i>withdrawn from the study</i>), jak i przerwania leczenia (rezygnacji z leczenia).</p> <p>Wynik przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥ 2 kopiami SMN2.</p>
<p>Zdarzenia niepożądane (AEs)</p>	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane: AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie (SAEs), ciężkie związane z leczeniem, AEs prowadzące do zppnu, AEs prowadzące do przerwania udziału w terapii oraz poszczególne AEs (zębowanie, gorączki, zapalenie żołądka i jelit, egzemy, biegunki, zapalenie jamy gardłowo-nosowej, wymiotów oraz zatkane nosa).</p> <p>Wynik przedstawiono łącznie na podgrupę pacjentów z ≥ 2 kopiami SMN2.</p>

*Na podstawie danych przedstawionych w rejestrze clinicaltrials.gov (73). ** Funkty nie będące przedmiotem niniejszej oceny (odstąpiono od ich analizy).

16.4. Charakterystyka badań klinicznych dla objawowego SMA

16.4.1. Badanie dla ON-A: START

Tabela 138. Charakterystyka badania dla ON-A: START

Badanie		START
Podtyp badania według oceny AOTMIT		IID
Ocena wg skali NICE		6/8 punktów
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe
Metodyka	Typ badania	Jednoramiennie nierandomizowane badanie otwarte I fazy (zakończony).
	Opis randomizacji	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Zaślepienie	Otwarte
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, zakwalifikowani do udziału w badaniu) Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci, zakwalifikowani do udziału w badaniu)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I rzędowy punkt końcowy: Przeżycie wolne od zdarzenia (czas do zgonu lub wystąpienia konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej, przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego).</p> <p>Parametry podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od zdarzenia • Przeżycie całkowite (brak zgonu) • Kamienie miłowe rozwoju motorycznego • Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND • Ocena rozwoju wg skali BSID-III (Bayley'a) • Utrzymanie zdolności do rozwoju • Status oddechowy • Status odżywiania • Zgony • Zdarzenia prowadzące do zgonu (TEAEs) • Przerwanie badania ogółem • Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Ciężkie zdarzenia niepożądane • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania • Poszczególne zdarzenia niepożądane • Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane • Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Hospitalizacja 	
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty: 0/12 (0%) 	
Źródła finansowania	AveXis	

Publikacje do badania/inne źródła	<p>Analiza kliniczna opracowana w 2020 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe: Mendell 2017 [75], Al-Zaidy 2019 [76], Al-Zaidy 2019b [77], Lowes 2019 [78] Abstrakty konferencyjne: Dobbous 2019 [79], Kaufmann 2019 [80], Mendell 2019 [81]; Raport z rejestru badań klinicznych [82, 83]; Inne źródła: ICER 2019, raport EMA, raport FDA [84, 85, 86] [REDAKTOWANE] <p>Aktualizacja analizy w 2024 roku</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDAKTOWANE] 		
Identyfikatory badania	NCT02122952, START		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 6 tyg. w dniu podania ON-A; Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 2 kopiami genu SMN2; Wystąpienie objawów choroby < 6 miesięcy życia; Hipotonia w ocenie klinicznej z opóźnieniem w motoryce ogólnej, słaba kontrola głowy, postawa z zaokrąglonymi ramionami oraz nadmierna ruchomość stawów. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Aktywna infekcja wirusowa (w tym HIV lub dodatni wynik serologiczny dla HCV lub HBV); Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tracheotomia z dodatnim ciśnieniem) lub saturacja $< 95\%$; 3) Konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (np. metodą BiPAP) przez > 16 godz./dzień; Choroba współistniejąca, która w opinii badacza stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia miopatii lub neuropatii, cukrzycy; Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania (np. kortykosteroidy, cyklosporyna, takrolimus, metotreksat, cyklofosfamid, dożylna immunoglobulina, rytuksymab); Miano przeciwciał anti-AAV9 $> 1:30$ określone z wykorzystaniem testu ELISA; Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie (GGT $> 3 \times$ górna granica normy; bilirubina $\geq 3,0$ mg/dl; kreatynina $\geq 1,8$ mg/dl; hemoglobina < 8 lub > 18 g/dl; liczba białych krwinek $> 20\,000/\text{mm}^3$); Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA, który w opinii badacza stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; Pacjenci z objawami aspiracji w oparciu o wynik testu połknięcia oraz odmawiający stosowania metod alternatywnych do karmienia doustnego; Pacjenci z modyfikacją c.809G>C w egzonie 7, w oparciu o przewidywany łagodny fenotyp; Rodziny, które nie chcą ujawnić udziału pacjenta w badaniu przed lekarzem pierwszego kontaktu oraz innymi pracownikami usług medycznych. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	ON-A (ogółem)	ON-A (kohorta 1: niska dawka)	ON-A (kohorta 2: wysoka dawka) [#]
Liczebność populacji, N	15	3	12
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w miesiącach, średnia (zakres)	bd	6,3 (3,9; 7,2)	3,4 (0,9; 7,9)
Masa ciała w kilogramach: średnia (zakres)	bd	6,6 (6,0; 7,1)	3,7 (3,6; 8,4)
Płeć męska (%)	bd	33	42
Rasa biała (%)	bd	100	92
Wiek w momencie wystąpienia objawów w miesiącach, średnia (zakres)	bd	1,7 (1,0; 3,0)	1,4 (0; 3,0)
Wiek w momencie diagnozy genetycznej w dniach, średnia (zakres)	bd	33 (4; 85)	60 (0; 136) [^]
Wynik CHOP-INTEND, średnia (zakres)	bd	16 (6; 27)	28 (12; 50)

Pacjenci wymagający wspomagania (%)	żywieniowego	53%	100%	42%
	oddechowego	33%	100%	17%
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ON-A Kohorta 1 – niska dawka: $6,7 \times 10^{11}$ vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie ON-A Kohorta 2 – wysoka dawka: $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg mc. (ekwiwalent dawki: $1,11 \times 10^{14}$ vg/kg mc.), jednorazowe podanie dożylnie* 			
Okres leczenia	Jedna dawka leku			
Okres obserwacji	24 miesiące po podaniu leku			
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	<p>W ramach badania przeprowadzono cztery analizy pośrednie oraz finalną analizę.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 4 stycznia 2016 roku). Druga analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 15 września 2016 roku). Trzecia analiza pośrednia: okres obserwacji: dzieci do wieku 13,6 miesięcy (cut-off: 20 stycznia 2017 roku) Czwarta analiza pośrednia: okres obserwacji: dzieci do wieku 20 miesięcy (cut-off: 7 sierpnia 2017 roku) (Publikacja Mendel 2017) Finalna analiza: okres obserwacji: 24 mies. po podaniu terapii (cut-off: grudzień 2017r. – publikacja <i>Al Zaidy 2018, Al Zaidy 2019, Lowes 2019</i> – analiza wpływu wieku w momencie podania leku na skuteczność terapii. 			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (analiza finalna: 24 miesiące po otrzymaniu dawki ON-A; cut off: grudzień 2017r.)				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie		
Przeżycie wolne od zdarzenia	Czas do zgonu lub wystąpienia konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej, przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego)	n (%)		
Przeżycie całkowite (brak zgonu)	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie wystąpił punkt końcowy.	n (%)		
Kamienie milowe rozwojowe motorycznego	<p>Ocenie podlegają kamienie milowe zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niezależny sied ≥ 30 sekund, ≥ 10 sekund, ≥ 3 sekund; Obracanie z tyłu na boki; Utrzymanie głowy ≥ 3 sekund Rączkowanie; Siedzenie z podparciem; Samodzielne stanie; Stanie z wsparciem; Samodzielny chód; Chodzenie ze wsparciem <p>Mediana wieku pacjentów, w którym osiągnięto kamień milowy (samodzielny sied ≥ 30 sekund)</p>	<p>n (%) Średnia (zakres) Mediana (zakres)</p>		
Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND	<p>Skala CHOP INTEND obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn w skali od 0 do 4 punktów oddzielnie dla strony lewej i prawej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w niniejszej skali to 64 punkty. Im wyższy wynik w skali tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa.</p> <p>Analizowano: Średnią zmianę w liczbie punktów w skali w danym punkcie czasowym, względem wartości wyjściowej i odsetki pacjentów, u których odnotowano kolejno: ≥ 40, ≥ 50 oraz ≥ 60 punktów w skali.</p>	<p>Średnia Mediana n (%)</p>		

Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju	Zdefiniowano jako bezpieczne połknięcie rzadkich płynów+ brak mechanicznego wspomagania żywieniowego + utrzymanie masy ciała prawidłowej dla wieku)	n (%)
Status oddechowy	Brak konieczności wsparcia oddechowego oraz wymagane niezawyżone wspomaganie oddechowe	n (%)
Status odżywiania	Analizowano zdolność pacjentów do bezpiecznego przełykania rzadkich płynów, zdolność do przełykania umożliwiającą karmienie doustne, wyłącznie doustne karmienie oraz zdolność do mówienia.	n (%)
Ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a)	Wartość końcowa (mediana lub zakres) lub średnia zmiana względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem odrębnie motoryki dużej i małej.	Mediana (min.; max) Średnia (SD)
Sposób odżywiania inny niż doustne	Odsetki pacjentów, u których konieczne było wsparcie odżywiania: <ul style="list-style-type: none"> • Gastrostomia z fundoplikacją Nissena; • Gastrostomia bez fundoplikacji Nissena; • Karmienie przez zęplonik nosowo-żołądkowy (ang. nasogastric); • Sondę nosowo-przełykową (ang. nasojejuna); • Gastrostomia z rurką nosowo-przełykową dostosowaną do do podawania pokarmu. 	n (%)
Bezpieczeństwo	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	n (%)
Hospitalizacja	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. Analizowano również długość hospitalizacji i roczny wskaźnik hospitalizacji	n (%) Średnia (zakres) Średni roczny wskaźnik (SE)

bd – brak danych; *Dawka leku stanowiąca przedmiot analizy, tzn. dawka terapeutyczna zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla leku Zolgerama®; † U 1 pacjenta diagnoza została potwierdzona w okresie prenatalnym, w związku z czym wiek wynosił 0; ‡ Z wyjątkiem następujących punktów końcowych: zmiana liczby punktów w skali CHOP-INTEND i ocena rozwojowa w skali BSID-III)

16.4.2. Badanie dla ON-A: LT-001

Tabela 139. Charakterystyka badania dla ON-A: LT-001

Badanie		LT-001
Podtyp badania według oceny ADTMIT		IVB
Ocena wg skali NICE		6/8 punktów
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe obserwacyjne prospektywne badanie będące przedłużeniem badania START
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie będące przedłużeniem badania START
	Opis randomizacji	NIE
	Zaślepienie	NIE
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie obserwacyjne)
	Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, zakwalifikowani do udziału w badaniu)† Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci, zakwalifikowani do udziału w badaniu)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		1 rzędowy punkt końcowy: Długoterminowe bezpieczeństwo terapii (na podstawie SAE oraz AE specjalnego zainteresowania) Parametry podlegające ocenie w badaniu:

	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzenia; Przeżycie całkowite; Kamienie milowe rozwoju motorycznego (zgodnie z definicjami WHO i Bayley) oraz osiągnięcie „nowych kamieni milowych” Status oddechowy Status oddechowy oraz odżywiania Zgony Zdarzenia prowadzące do zgonu (TEAEs) Przerwanie badania ogółem Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych Zdarzenia niepożądane ogółem; Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania 		
Utrata pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> Brak utraty: 0/10 (0%) 		
Źródła finansowania	Avexis		
Publikacje do badania/inne źródła	<p>Analiza kliniczna opracowana w 2020 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abstrakty konferencyjne: Mendel 2019a [91], Mendel 2019b [92], Mendel 2019c [93], Dabbous 2019 [79], Mendel 2020 [94]; Raport z rejestru badań klinicznych [95, 96]; Inne źródła: raport EMA, raport FDA [83, 86]; <p>Aktualizacja analizy w 2024 roku (cut off: 23 maj 2022 r.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Publikacja pełnotekstowa Mendell 2021 [117] – cut off: 11 czerwiec 2020 roku; Abstrakt konferencyjny Mendell 2023 [118] – cut off: 23 maj czerwiec 2022 roku; [REDACTED] 		
Identyfikatory badania	LT-001		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy otrzymali terapię ON-A w ramach badania START; Zgoda rodziców/prawnych opiekunów pacjenta oraz zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu, zgodnie z planem wizyt. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Brak zgody rodziców/prawnych opiekunów pacjenta lub brak możliwości uczestniczenia w przedłużeniu badania. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	ON-A (ogółem)	ON-A (kohorta 1: niska dawka) ^a	ON-A (kohorta 2: wysoka dawka) [#]
Liczność populacji, N	13	3	10
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w miesiącach, średnia (zakres)	bd	6,3 (3,5; 7,2)	bd
Masa ciała w kilogramach: średnia (zakres)	bd	6,6 (6,0;7,1)	bd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rasa biała (%)	[REDACTED]	100%	[REDACTED]
Wiek w momencie wystąpienia objawów w miesiącach, średnia (zakres)	bd	1,7 (1,0; 3,0)	bd

Wiek w momencie diagnozy genetycznej w dniach, średnia (zakres)	bd	33 (4; 83)	bd
Wynik CHOP-INTEND, średnia (zakres)	bd	16 (6; 27)	bd
Pacjenci wymagający wspomagania (%)	żywieniowego	bd	100%
	oddechowego	bd	100%
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	W trakcie badania LT-001 nie stosowano OM-A (terapię genową zastosowano w ramach badania START).		
Okres leczenia	Jedna dawka leku		
Okres obserwacji	15 lat od momentu włączenia do badania (pierwsze 3 lat obejmuje coroczne wizyty, kolejne 10 lat obejmuje kontakt telefoniczny)		
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 27 września 2018 roku). ▪ Druga analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 grudnia 2018 roku). ▪ Trzecia analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 8 marca 2019 roku)*. ▪ Czwarta analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 maja 2019 roku)*. ▪ Piąta analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 grudnia 2019 roku). ▪ Szósta analiza pośrednia: średni okres obserwacji okres obserwacji: dla kohorty 2 (dawka terapeutyczna) wynosi 4,8 roku (cut-off: 11 czerwiec 2020 roku) ▪ Siódma analiza pośrednia: średni okres obserwacji okres obserwacji: dla kohorty 2 (dawka terapeutyczna) wynosi 83,5 miesiąca (cut-off: 23 maj 2022 roku). 		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Przeżycie wolne od zdarzenia	Czas do zgonu lub wystąpienia konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej, przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego	n (%)	
Przeżycie całkowite	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon	n (%)	
Kamienie milowe rozwoju motorycznego	<p>Utrzymanie kamieni milowych podczas przedłużonej fazy badania oraz osiągnięcie „nowych” kamieni milowych podczas fazy extension.</p> <p>Punkt końcowy zdefiniowano zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niezależny siad ≥ 30 sekund, ≥ 10 sekund, ≥ 5 sekund; ▪ Obrócenie z tyłu na boki; ▪ Utrzymanie głowy ≥ 3 sekund ▪ Raczkowanie; ▪ Siedzenie z podparciem; ▪ Samodzielne stanie; ▪ Stanie z wsparciem; ▪ Samodzielny chód; ▪ Chodzenie ze wsparciem 	n (%)	
Status oddechowy	Brak konieczności wsparcia oddechowego oraz wymagane niezawyżne wspomaganie oddechowe	n (%)	

Status odżywiania	Analizowano możliwość doustnego karmienia pacjentów, karmienia wyłącznie doustnie oraz konieczność wspomaganie odżywiania innego niż doustne.	n (%)
Bezpieczeństwo	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie punktu końcowego.	n (%)

bd – brak danych; [] – dane pochodzą z publikacji do badania START. Wszyscy pacjenci z kohorty 1 po ukończeniu badania START przeszli do badania LT-001; #Dawka leku stanowiąca przedmiot analizy, tzn. dawka terapeutyczna zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla leku; † z wyjątkiem zmiany liczby punktów w skali CHOP-INTEND i oceny rozwojowej w skali BSID-III.

16.4.3. Badanie dla ON-A: STRIVE-US

Tabela 140. Charakterystyka badania dla ON-A: STRIVE-US

Badanie		STRIVE-US
Podtyp badania według oceny AOTMIT		III
Ocena wg skali MICE		7/8 punktów
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	Typ badania	Jednoramienne nierandomizowane otwarte badanie, faza III
	Opis randomizacji	NIE
	Zaślepienie	NIE
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT† Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci, zakwalifikowani do udziału w badaniu)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I rzędowy punkt końcowy: Niezależny ślad ≥ 30 sekund (wg definicji BSID-III) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (brak zgonu lub ciężkiego wspomaganie wentylacji).</p> <p>Parametry podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (brak zgonu) • Kamienie milowe rozwoju motorycznego • Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND • Ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a) • Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju • Status oddechowy • Status odżywiania • Zgonu • Zdarzenia prowadzące do zgonu (TEAEs) • Przerwanie badania ogółem • Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Ciężkie zdarzenia niepożądane • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania • Poszczególne zdarzenia niepożądane • Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane • Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania 	

Utrata pacjentów z badania	Tak: 3/22 (14%); 1 pacjent z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 pacjentów z powodu zgonu, jeden pacjent utracony z badania
Źródła finansowania	AveKis
Publikacje do badania/inne źródła	<p>Analiza kliniczna opracowana w 2020 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poster/abstrakty konferencyjne [97-109] • Dane z rejestrów [110, 111, 112] • Raporty EMA 2020/FDA 2019 [85, 86] • Dane nieopublikowane [33, 36, 37]. <p>Aktualizacja analizy w 2024 roku (data ostatniej wizyty pacjenta :12 listopad 2019 r.; cut off date: 31 grudzień 2019 r.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Publikacja Day 2021 [118]; • [REDACTED]
Identyfikatory badania	STRIVE-US, NCT03306277
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek <6 miesięcy w dniu podania ON-A; • Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.839G>C); • Przeprowadzony test połykania przed podaniem ON-A; • Przebyte szczepienia wieku dziecięcego, okresowe szczepienie obejmujące palwizumab zapobiegające infekcjom RSV; • Zgoda rodziców lub prawnych opiekunów na udział w badaniu zgodnie z planem wizyt. 	
Kryteria wykluczenia	
<p>Przebyta, planowana lub przewidywana operacja lub zabieg korekcji skoliozy w trakcie trwania badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saturacja <96% w momencie badań przesiewowych w czasie gdy pacjent jest wybudzony lub w trakcie snu bez suplementacji tlenem lub wspomaganie oddechowego lub saturacja <92% dla wysokości >1000 m (saturacja może spaść do poziomu <96% po badaniach przesiewowych); • Tracheostomia lub konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej średnio ≥6 godz. dziennie przez 7 dni przed badaniami przesiewowymi lub konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej średnio ≥6 godz. dziennie w trakcie badań przesiewowych lub konieczność stosowania wspomaganie oddechowego, gdy pacjent jest wybudzony przez ponad 7 dni przed badaniami przesiewowymi lub w dowolnym momencie w okresie pomiędzy badaniami przesiewowymi a podaniem leku; • Pacjenci z objawami aspiracji lub niemożnością tolerowania innych niż rzadkie płynów w oparciu o wynik testu połykania; • Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań nieinterwencyjnych) lub otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego związku, produktu lub terapii stosowanej z intencją wyleczenia SMA w dowolnym momencie przed badaniami przesiewowymi; • Aktywna infekcja wirusowa (w tym HIV lub dodatni wynik serologiczny dla HCV lub HBV lub wirus Zika); • Ciężka choroba nie związana z układem oddechowym wymagająca systemowego leczenia i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tyg. przed badaniami przesiewowymi; • Infekcja górnego lub dolnego odcinka układu oddechowego wymagająca uwagi medycznej, interwencji medycznej lub zwiększonej opieki w ciągu 4 tyg. przed badaniami przesiewowymi; • Ciężka infekcja nie związana z układem oddechowym lub płucami w ciągu 4 tyg. przed badaniami przesiewowymi, która stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej; • Alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub składniki pomocnicze; • Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia miopatii lub neuropatii, cukrzycy; • Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania (np. plazmaferezy, immunomodulatory takie jak adalimumab, immunosupresanty); • Miłano przeciwciał anty-AAV9 >1:30 określone z wykorzystaniem testu ELISA; • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie (GGT, ALT, AST >3 x górna granica normy; bilirubina ≥3,0 mg/dl; kreatynina ≥1,0 mg/dl; hemoglobina <8 lub >18 g/dl; liczba białych krwinek >30 000/mm³); • Przewidywany poważny zabieg operacyjny (np. operacja kręgosłupa lub tracheostomia); 	

- Wiek ciążowy <33 tyg.;
- Pacjenci, których masa ciała w stosunku do wieku jest poniżej 3 percentyla w oparciu o standardy wzrostowe WHO;
- Rodzice lub prawni opiekunowie nie mogą lub nie wyrażają chęci stosowania się do procedur badania lub nie mogą podróżować w celu odbycia wizyt kontrolnych;
- Rodzice lub prawni opiekunowie nie wyrażają chęci utrzymania wyników lub obserwacji badania w tajemnicy lub nie wyrażają zgody na udział w badaniu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		ON-A
Liczoność populacji, N		22
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w miesiącach, średnia (zakres)		3,73 (0,5; 5,9)
Masa ciała w kilogramach	Średnia (zakres)	5,8 (3,9; 7,5)
	Mediana (zakres IQR)	5,8 (3,1; 6,5)
Wiek ciążowy w tyg. średnia (zakres)		39,0 (37,0; 41,0)
Płeć męska, n (%)		10 (45)
Płeć żeńska, n (%)		12 (55)
Rasa, n (%)	Biała	11 (50)
	Inna	6 (27)
	Czarna lub afrykoamerykanie	3 (14)
	Azjatycka	2 (9)
Wiek w momencie wystąpienia objawów w miesiącach	Średnia (SD)	1,9 (1,2)
	Mediana (zakres IQR)	1,8 (1,0; 3,0)
Wiek w momencie diagnozy w dniach	Średnia (SD)	56,1 (98,6)
	Mediana (zakres IQR)	67,0 (36,0; 126,0)
Wynik CHOP-INTEND	Średnia (SD)	32 (9,7)
	Mediana (zakres)	33,5 (24; 38)
Pacjenci wymagający wsparcia, n (%)	żywieniowego	0 (0)
	oddechowego	0 (0)
Pacjenci ze zdolnością połknięcia płynów, n(%)		22 (100)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	ON-A 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie	
Okres leczenia	Jedna dawka leku	
Okres obserwacji	Do osiągnięcia przez pacjentów 18 miesięcy z życia	

<p>Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)</p>	<p>W ramach badania przeprowadzono pięć analiz pośrednich.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 27 września 2018 roku). ▪ Druga analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 grudnia 2018 roku)^a. ▪ Trzecia analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 28 stycznia 2019 roku)^a. ▪ Czwarta analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 8 marca 2019 roku)^a. ▪ Finałowa analiza: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 grudnia 2019 roku; data ostatniej wizyty pacjenta: 12 listopad 2019). 	
<p>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</p>		
<p>Punkt końcowy</p>	<p>Definicja</p>	<p>Sposób przedstawienia wyników w analizie</p>
<p>Przeżycie wolne od zdarzenia</p>	<p>Czas do zgonu lub wystąpienia konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej, przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego).</p>	<p>n (%)</p>
<p>Przeżycie całkowite (brak zgonu)</p>	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których nie wystąpił punkt końcowy.</p>	<p>n (%)</p>
<p>Kamienie milowe rozwoju motorycznego</p>	<p>Ocenie podlegały kamienie milowe zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niezależny sied ≥ 30 sekund, ≥10 sekund; ▪ Obrócenie z tyłu na boki; ▪ Utrzymanie głowy ≥ 3 sekund ▪ Raczkowanie; ▪ Samodzielne stanie; ▪ Stanie z wsparciem; ▪ Samodzielny chód; ▪ Chodzenie ze wsparciem <p>Mediana wieku pacjentów, w którym osiągnięto kamień milowy (samodzielny sied ≥ 30 sekund, kontrola głowy, obrócenie z tyłu na boki, samodzielny chód).</p>	<p>n (%) Mediana (zakres)</p>
<p>Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND</p>	<p>Skala CHOP INTEND obejmuje 16 pozycji do oceny sily aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn w skali od 0 do 4 punktów oddzielnie dla strony lewej i prawej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w niniejszej skali to 64 punkty. Im wyższy wynik w skali tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa.</p> <p>Analizowano:</p> <p>Średnią zmianę w liczbie punktów w skali w danym punkcie czasowym, względem wartości wyjściowej, średnia wartość końcowa podczas ostatniej wizyty i odsetki pacjentów, u których odnotowano kolejno: ≥ 40, ≥50 oraz ≥ 60 punktów w skali.</p>	<p>Średnia (SD) n (%)</p>
<p>Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju</p>	<p>Zdefiniowano jako bezpieczne połykanie rzadkich płynów+ brak mechanicznego wspomagania żywieniowego + utrzymanie masy ciała prawidłowej dla wieku)</p>	<p>n (%)</p>
<p>Status oddechowy</p>	<p>Brak konieczności wsparcia oddechowego oraz wymagane nieinwazyjne wspomaganie oddechowe</p>	<p>n (%)</p>
<p>Status odżywiania</p>	<p>Analizowano brak konieczności wspomagania odżywiania, zdolność pacjentów do bezpiecznego przełykania rzadkich płynów, wyłącznie doustne karmienie, konieczność wspomagania odżywiania innego niż doustne oraz utrzymanie masy ciała ≥ 3 percentyla wg definicji WHO.</p>	<p>n (%)</p>

Ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem odrębnie motoryki dużej i małej.	Średnia (SD)
Sposób odżywiania inny niż doustne	<p>Odsetki pacjentów, u których konieczne było wsparcie odżywiania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrostomia z fundoplikacją Nissena; ▪ Gastrostomia bez fundoplikacji Nissena; ▪ Karmienie przez zębkownik nosowo-żołądkowy (ang. nasogastric); ▪ Sondę nosowo-przełykową (ang. nasojejunal); ▪ Gastrostomia z rurką nosowo-przełykową dostosowaną do podawania pokarmu. 	n (%)

† z wyjątkiem zmiany liczby punktów w skali CHOP-INTEND i oceny rozwojowej w skali BSID-III

16.4.4. Badanie dla ON-A: STRIVE-UE

Tabela 141. Charakterystyka badania dla ON-A: STRIVE-UE

Badanie	STRIVE-UE
Podtyp badania według oceny AOTM†	IID
Ocena wg skali NICE	7/8 punktów
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Jednoramienne nierandomizowane otwarte badanie, faza III (zakończony)
Opis randomizacji	NIE
Zaslepienie	NIE
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT nie zachowana Bezpieczeństwo: ITT nie zachowana
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I rzędowy punkt końcowy: Niezależny sied z 30 sekund (wg definicji BSID-III) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (brak zgonu lub ciągłego wspomaganie wentylacji).</p> <p>Parametry podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (brak zgonu) ▪ Kamienie miłowe rozwoju motorycznego ▪ Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND ▪ Ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a) ▪ Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju ▪ Status oddechowy ▪ Status odżywiania ▪ Zgony ▪ Zdarzenia prowadzące do zgonu (TEAEs) ▪ Przerwanie badania ogółem ▪ Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ▪ Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

	<ul style="list-style-type: none"> • Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
Utrata pacjentów z badania	Tak: 1/33; 1 pacjent zmarł
Źródła finansowania	AveKis
Publikacje do badania/inne źródła	Aktualizacja analizy w 2024 roku (cut off data: 11 wrzesień 2020 r.) <ul style="list-style-type: none"> • Publikacja Mercuri 2021 120; • [REDACTED]

Identyfikatory badania	STRIVE-UE, NCT03461289
------------------------	------------------------

Kryteria włączenia

- Wiek <6 miesięcy w dniu podania ON-A;
- Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.839G>C);
- Przeprowadzony test połykania przed podaniem ON-A.

Kryteria wykluczenia

- Przebyta, planowana lub przewidywana operacja lub zabieg korekcji skoliozy przez ukończeniem 18 mies. życia;
- Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tracheotomia z dodatnim ciśnieniem) lub sztuczna <95%w momencie badań przesiewowych;
- Konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej przez >12 godz./dzień w ciągu 2 tyg. przed podaniem ON-A;
- Pacjenci z objawami aspiracji w operciu o wynik testu połykania oraz odmawiający stosowania metod alternatywnych do karmienia doustnego;
- Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań nieinterwencyjnych) lub otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego związku, produktu lub terapii stosowanej z intencją wyleczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy) w dowolnym momencie przed badaniami przesiewowymi; 6) Aktywna infekcja wirusowa (w tym HIV lub dodatni wynik serologiczny dla HCV lub HBV lub wirus Zika);
- Ciężka choroba nie związana z układem oddechowym wymagająca systemowego leczenia i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tyg. przed badaniami przesiewowymi;
- Infekcja górnego lub dolnego odcinka układu oddechowego wymagająca uwagi medycznej, interwencji medycznej lub zwiększonej opieki w ciągu 4 tyg. przed badaniami przesiewowymi;
- Ciężka infekcja nie związana z układem oddechowym lub płucami w ciągu 4 tyg. przed badaniami przesiewowymi, która w opinii badacza stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej;
- Alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub składniki pomocnicze;
- Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia miopatii lub neuropatii, cukrzycy;
- Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania (np. plazmaferezy, immunomodulatory takie jak adalimumab, immunosupresanty);
- Miano przeciwciał anti-AAV9 >1:30 określone z wykorzystaniem testu ELISA;
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie (GGT, ALT, AST ≥3 x górna granica normy; bilirubina ≥3,0 mg/dl; kreatynina ≥1,0 mg/dl; hemoglobina <8 lub >18 g/dl; liczba białych krwinek >20 000/mm³);
- Przewidywany poważny zabieg operacyjny (np. operacja kregostupa lub tracheostomia);
- Wiek cięgiowy <33 tyg.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	ON-A	
Liczebność populacji, N	33	
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w miesiącach	Średnia (SD)	4,1 (1,3)
	Mediana (IQR)	4,1 (3,0; 5,2)
	Zakres	(1,8; 6,0)
Masa ciała w kilogramach	Średnia (zakres)	3,8 (1,0)
	Mediana (IQR)	3,8 (3,1; 6,6)
	Zakres	4,2 (8,4)

Wiek ciążowy w tyg.	Średnia (SD)	38,9 (1,4)
	Mediana (zakres IQR)	39,0 (38,0; 40,0)
	Zakres	35,0; 41,0
Płeć męska, n (%)		14 (42)
Płeć żeńska, n (%)		19 (58)
Wiek w momencie wystąpienia objawów w miesiącach	Średnia (SD)	1,6 (0,9)
	Mediana (IQR)	1,5 (1,0; 2,0)
	Zakres	0; 4,0
Wiek w momencie diagnozy w dniach	Średnia (SD)	81,3 (36,4)
	Mediana (IQR)	76,0 (39,0; 103,0)
	Zakres	26,0; 156,0
Wynik CHOP-INTEND	Średnia (SD)	27,9 (8,3)
	Mediana (IQR)	28,0 (22,0; 32,0)
	Zakres	14,0; 35,0
Pacjenci wymagający wsparcia, n (%)	żywnieniowego	9 (27)
	oddechowego	9 (27)
Pacjenci ze zdolnością polykania płynów, n (%)		32 (97)
Utrzymanie głowy na początku badania, n (%)		3 (9)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	ON-A 1,1 x 1014 vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie	
Okres leczenia	Jedna dawka leku	
Okres obserwacji	Do osiągnięcia przez pacjentów 18 miesięcy życia	
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	<p>W ramach badania przeprowadzono 6 analiz pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 27 września 2018 roku). • Trzecia analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 8 marca 2019 roku). • [redacted] cut-off: 31 grudnia 2019 roku)**. • Analiza finalna: okres obserwacji: bd (cut-off: 11 września 2020 roku). 	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie wolne od zdarzenia	Czas do zgonu lub wystąpienia konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej, przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego).	n (%)
Przeżycie całkowite (brak zgonu)	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie wystąpił punkt końcowy.	n (%)

Kamienie milowe rozwoju motorycznego	<p>Ocenie podlegają kamienie milowe zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezależny sied \geq 30 sekund, \geq10 sekund; • Obracanie z tyłu na boki; • Utrzymanie głowy \geq 3 sekund • Raczkowanie; • Samodzielne stanie; • Stanie z wsparciem; • Samodzielny chód; • Chodzenie ze wsparciem 	n (%)
Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND	<p>Skala CHOP INTEND obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn w skali od 0 do 4 punktów oddzielnie dla strony lewej i prawej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w niniejszej skali to 64 punkty. Im wyższy wynik w skali tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa.</p> <p>Analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średni wzrost w liczbie punktów względem wartości wyjściowej i odsetki pacjentów, u których odnotowano kolejno: \geq 40, \geq50 oraz \geq 60 punktów w skali. 	Średnia (SD) n (%)
Utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju	<ul style="list-style-type: none"> • Zdefiniowano jako bezpieczne połykanie rzadkich płynów+ brak mechanicznego wspomagania żywieniowego + utrzymanie masy ciała prawidłowej dla wieku) 	n (%)
Status oddychowy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak konieczności wsparcia oddychowego oraz wymagane nizinwazyjne wspomaganie oddychowe 	n (%)
Status odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> • Analizowano brak konieczności wspomagania odżywiania, zdolność pacjentów do bezpiecznego przełykania rzadkich płynów, konieczność odżywiania innego niż doustne , utrzymanie masy ciała \geq 3 percentyla wg definicji WHO. 	n (%)
Wspomaganie oddychania i odżywiania	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	n (%)
Ocena rozwojowa wg skali BSID-III [Bayley'a]	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem odrębnie motoryki dużej i małej.	Średnia (SD)
Sposób odżywiania inny niż doustne	<p>Odsetki pacjentów, u których konieczne było wsparcie odżywiania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrostomia z fundoplikacją Nissena; • Kamienie przez zętybnik nosowo-żołądkowy (ang. nasogastric); • PEG. 	n (%)
Bezpieczeństwo	Liczby i odsetki pacjentów, u torych wystąpił punkt końcowy.	n (%)

** Dane pochodzą z raportu EMA 2020; † z wyjątkiem punktu przeżyte wolne od zdarzenia, utrzymanie zdolności do rozwoju i status odżywiania: brak konieczności wspomagania żywieniowego, zdolność do bezpiecznego przełykania płynów i utrzymanie prawidłowej masy ciała).

16.4.5. Badanie dla ON-A: STRIVE-AP

Tabela 142. Charakterystyka badania dla ON-A: STRIVE-AP

Badanie	STRIVE-AP	
Podtyp badania według oceny AOTMIIT	III	
Ocena wg skali NICE	3/3 punktów*	
Liczba ośrodków	Planowane jako wieloośrodkowe (ośrodki w Japonii, Południowej Korei oraz Tajwanie). Ostatecznie włączono 2 pacjentów z 1 ośrodka z Tajwanu	
Metodyka	Typ badania	Jednoramiennie nierandomizowane otwarte badanie, faza III (zakończone)
	Opis randomizacji	NIE
	Zaślepienie	NIE
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramiennie)
	Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT zachowana (2 pacjentów) Bezpieczeństwo: ITT zachowana (2 pacjentów)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I rządowy punkt końcowy: Niezależny sied ≥ 10 sekund w definicji WHO-MGRS. Parametry podlegające ocenie w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzenia (brak zgonu lub konieczności stałej wentylacji lub brak wycofania z badania do wieku 14 miesięcy życia). Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> Przerwanie udziału w badaniu; Zgon; Zdarzenia niepożądane ogółem; Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; Poszczególne zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie AEs); Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane. 	
Utrata pacjentów z badania	Do badania włączono 2 pacjentów, którzy ukończyli badanie. Z badania nie utracono żadnego pacjenta: 0 (0) pts.	
Źródła finansowania	Novartis Gene Therapies	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> Brak publikacji pełnotekstowej Raport z rejestru badań klinicznych NCT03837184: ClinicalTrials.gov [122]; [REDAKOWANE] 	
Identyfikatory badania	STRIVE-AP, NCT03837184, CL-306	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Wiek <6 miesięcy (<180 dni) w dniu podania ON-A; Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.839G>C); Przeprowadzony test połknięcia przed podaniem ON-A Przebyte szczepienia wieku dziecięcego zgodnie z lokalnymi władzami ds. zdrowia Zgoda rodziców lub prawnych opiekunów na udział w badaniu zgodnie z planem wizyt. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Przebyta, planowana lub przewidywana operacja lub zabieg korekcji skoliozy przez ukończeniem 18 mies. życia; 		

- Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tracheotomia z dodatnim ciśnieniem) lub saturacja <93% w momencie badań przesiewowych;
- Konieczność stosowania nieinwazyjnej wentylacji przez >12 godz./dzień w ciągu 2 tyg. przed podaniem ON-A;
- Pacjenci z objawami aspiracji w oparciu o wynik testu połknięcia oraz odmawiający stosowania metod alternatywnych do karmienia doustnego;
- Aktywna infekcja wirusowa (w tym HIV lub dodatni wynik serologiczny dla HCV lub HBV lub wirus Zika);
- Ciężka choroba nie związana z układem oddechowym wymagająca systemowego leczenia i/lub hospitalizacji w ciągu 2 tyg. przed badaniami przesiewowymi;
- Infekcja górnego lub dolnego odcinka układu oddechowego wymagająca uwagi medycznej, interwencji medycznej lub zwiększonej opieki w ciągu 4 tyg. przed badaniami przesiewowymi;
- Ciężka infekcja nie związana z układem oddechowym lub płucami w ciągu 4 tyg. przed badaniami przesiewowymi, która w opinii badacza stwarza niepotrzebne ryzyko dla terapii genowej;
- Alergia lub nadwrażliwość na prednizolon lub inne glikokortykosteroidy lub składniki pomocnicze;
- Jednoczesne stosowanie leków w celu leczenia miopatii lub neuropatii, cukrzycy;
- Stosowanie terapii immunosupresyjnej w trakcie trwania badania lub w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia badania (np. plazmaferezy, immunomodulatory takie jak adalimumab, immunosupresanty);
- Miano przeciwciał anti-AAV9 >1:50 określone z wykorzystaniem testu ELISA;
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznanych za istotne klinicznie (GGT, ALT, AST, bilirubina >2 x górna granica normy; kreatynina ≥1,0 mg/dl; hemoglobina <8 lub >18 g/dl; liczba białych krwinek >20 000/mm³);
- Udział w niedawnym badaniu klinicznym dla SMA (z wyjątkiem obserwacyjnych badań kohortowych lub badań nie-interwencyjnych) lub otrzymywanie badanego lub komercyjnie dostępnego związku, produktu lub terapii stosowanej z intencją wyleczenia SMA (np. nusinersen, kwas walproinowy) w dowolnym momencie przed badaniami przesiewowymi;
- Przewidywany poważny zabieg operacyjny (np. operacja kręgosłupa lub tracheostomia);
- Wiek ciążyowy <35 tyg.
- Rodzice/opiekunowie prawni nie mogą lub nie chcą zastosować się do procedur badania lub nie mogą podróżować w celu powtórnych wizyt
- Rodzice/opiekunowie prawni nie chcą zachować poufności wyników/obserwacji badań lub powstrzymać się od publikowania poufnych wyników/obserwacji badań w serwisach społecznościowych
- Rodzice/opiekunowie prawni odmawiają podpisania formularza zgody

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	ON-A
Liczebność populacji, N	2
Płeć męska, n (%)	1 (50)
Płeć żeńska, n (%)	1 (50)
Rasa azjatycka, n (%)	2 (100)
Rasa biała, n (%)	0 (0)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	ON-A 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie
Okres leczenia	Jedna dawka leku
Okres obserwacji	Do osiągnięcia przez pacjentów 18 miesięcy życia Wyniki przedstawiono dla cut-off: 11 czerwiec 2020 r.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego: niezależny siad – główny punkt końcowy	Umiejętność samodzielnego siedzenia przez co najmniej 10 sekund zgodnie z definicją WHO-MGRS (ang. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study). Okres obserwacji – do ukończenia 18 mies. życia.	n (%)
Przeżycie wolne od zdarzenia	Liczba pacjentów, u których: nie wystąpił zgon, nie wystąpiła konieczność stałej wentylacji oraz nie przetrwano badania do 14. miesiąca życia. Okres obserwacji – do ukończenia 14 mies. życia.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczbę pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE).	n (%)

16.4.6. Badanie dla NUS: ENDAER

Tabela 143. Charakterystyka badania dla nusinersenu(NUS): ENDAER

Badanie	ENDAER	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA	
Ocena wg RoB2	• Domena 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	• Domena 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	• Domena 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	• Domena 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	• Domena 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędów:	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy (zakończone) z zastosowaniem pozorowanej procedury w grupie kontrolnej (sham-controlled)	
Metodyka	Opis randomizacji	
	TAK, w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na czas trwania choroby (wiek pacjenta w momencie badań przesiewowych pomniejszony o wiek w momencie wystąpienia objawów; ≤12 tyg. vs >12 tyg.)	
	Zaślepienie	
	TAK: double-blind (pacjent, rodzice, sponsor, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki)	

	Podanie NUS lub placebo (sham procedures) wykonywane było przez niezależny personel medyczny. Nie mogła to być kluczowa osoba z personelu medycznego (np. badacz, koordynator badania, osoba oceniająca wyniki).
Hipoteza badawcza	Wyższości (Superiority)
Metoda analizy wyników	(1) Skuteczność: mITT: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku); (2) bezpieczeństwo: mITT: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju motorycznego (w skali HINE) • Czas wolny od zdarzenia (EFS, ang. event-free survival) – definiowany jako czas do zgonu lub wystąpienia konieczności zastosowania stałej wentylacji (tracheostomia lub wspomaganie oddychania ≥ 16 godz. na dobę przez >21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby.) <p>Pozostałe parametry podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND, HINE (osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego, • Odsetek żyjących pacjentów, • Odsetek pacjentów niewymagających stałej wentylacji, • Odsetek pacjentów z poprawą wyniku testu mierzącego CMAP, • Czas wolny od zdarzenia (EFS) – w podgrupie pacjentów, których czas trwania choroby był niższy lub wyższy niż mediana, • Ocena parametrów wzrostowych (masa ciała, wzrost, obwód klatki piersiowej, obwód ramienia, stosunek obwodów głowy i klatki piersiowej)^{AA}, • Liczba ciężkich zdarzeń oddechowych, • Liczba godzin wspomagania oddechu^{AA}, • Bezpieczeństwo terapii, • Farmakokinetyka^{AA}, • Immunogeniczność^{AA}.
Analiza ITT	Zachowana w analizie bezpieczeństwa oraz skuteczności dla statusu oddechowego ^{BB}
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Utrata z badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen: 13/80 pts. (16%) oraz placebo: 17/41 pts. (41%) <p>Pozzczególne przerwania/wycofania z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NUS: 13/80 pts. (16%) z powodu AEs zakończonych zgonem, 2/80 pts. (3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, • Terapia pozorowana: 16/41 pts. (39%) z powodu AEs zakończonych zgonem, 1/41 pts. (2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu
Źródła finansowania	Biogen, Ionis Pharmaceuticals
Publikacje do badania/Inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe: wraź z suplementem i protokołem: Finkiel 2017 [123] • Raport z rejestru badań klinicznych NCT02193074: ClinicalTrials.gov [124] oraz WHO [125]; • Dokument EMA oraz FDA: EMA 2017 [127], FDA 2017 [128], • Raport ICER: ICER 2019 [126], • Materiały konferencyjne: Kuntz 2018 [129].
Identyfikatory badania	NCT02193074, ENDEAR
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≤ 7 miesięcy w momencie badań przesiewowych; • Genetyczna diagnoza 5qSMA (homozygotyczna delecja, heterozygotyczna delecja/mutacja punktowa genu SMN1) z 2 kopiami genu SMN2; 	

- Wystąpienie objawów choroby <6 miesiąca życia;
- Odpowiednie odżywienie i nawodnienie (z lub bez gastrostomii) w opinii lekarza w momencie włączenia do badania;
- Masa ciała ≥ 3 percentyla dla wieku, zgodnie z normami przyjętymi w danym kraju;
- Pacjenci pod odpowiednią opieką medyczną;
- Wiek ciążowy 37–42 tyg.;
- Zamieszkanie w odległości około 9 godz. jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu;
- Zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu, odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta;
- Zgoda rodzica lub opiekuna pacjenta na udział w badaniu;

Kryteria wykluczenia

- Saturation <96% bez wspomaganie oddychania w momencie badań przesiewowych;
- Objawy SMA w ciągu 1 tyg. od urodzenia;
- Aktywna infekcja wymagająca systemowego leczenia antywirusowego lub antybakteryjnego w momencie badań przesiewowych;
- Choroby mózgu lub rdzenia kręgowego, które mogą zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej, cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego lub wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa;
- Zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego lub cewnik do centralnego układu nerwowego;
- Nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub klinicznych w momencie badań przesiewowych, które mogłyby zapobiec włączeniu w ocenę badacza;
- Terapia SSMA innym lekiem badanym, lekiem biologicznym lub urządzeniem w ciągu ostatnich 30 dni;
- Upřednie otrzymanie terapii genowej, oligonukleotydów antysensowych lub transplantacji komórek;
- Niezdolność lub brak zrozumienia rodzica/opiekuna pacjenta do przestrzegania podstawowych zasad badania lub brak zgody na stosowanie się do zaplanowanych procedur;
- Brak stosowania się opiekuna pacjenta do wytycznych praktyki klinicznej w postępowaniu z SMA;
- Stan zdrowia, który w ocenie badacza mógłby zakłócić zdolność pacjenta do udziału u badaniu

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Nusinersen (NUS)	Grupa kontrolna (terapia pozorowana)
Liczność populacji, N	80	41
Wiek pacjentów w momencie podania pierwszej dawki w dniach, średnia (zakres)	163 (52–242)	181 (30–262)
Wiek w momencie wystąpienia objawów w tygodniach, średnia (zakres)	7,9 (2–18)	9,6 (1–20)
Wiek w momencie diagnozy w tygodniach, średnia (zakres)	12,6 (0–29)	17,3 (2–30)
Czas trwania choroby w momencie badań przesiewowych w tygodniach, średnia (zakres)	13,2 (0–25,9)	13,9 (0–23,1)
Masa ciała w kilogramach, średnia (SD)	bd	bd
Płeć (%)	Mężczyźni	37* (46)*
	Kobiety	43 (34)
Objawy SMA, n (%)	Hipotonia	80 (100)
	Opóźnienie rozwoju motorycznego	71 (89)
	Oddech paradoksalny	71 (89)
	Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym lub objawy ze strony układu oddechowego	28 (35)

	Oslabienie siły kończyn	79 (99)	41 (100)
	Trudności z połykaniem lub żywieniem	41 (31)	12 (29)
	Inne	20 (25)	14 (34)
Amplituda CMAP w mV, średnia (SD)	Nerw strzałkowy	0,371 (0,31)	0,317 (0,29)
	Nerw łokciowy	0,226 (0,19)	0,223 (0,12)
Pacjenci wymagający wspomagania, n (%)	Żywnieniowego (rura gastrostomijna)	7 (9)	3 (12)
	Oddechowego	21 (26)	6 (15)
	Wynik CHOP-INTEND, średnia (SD)	26,63 (8,13)	28,43 (7,36)
	Wynik HINE-2, średnia (SD)	1,29 (1,07)	1,34 (1,29)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	<p>Nusinersen (NUS) w postaci ekwiwalentu dawki 12 mg podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa) w dniach 1., 13., 29., 64. oraz dawki podtrzymujące w dniach 183. oraz 302. Objętość NUS była dopasowywana do wieku pacjenta oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w dniu podania dawki; dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Spinarza® (19).</p> <p>Schemat dopasowywania dawki NUS: wiek 0–3 mies. (0–90 dni), spodziewana objętość płynu mózgowo-rdzeniowego 120 ml – objętość iniekcji 4 ml, dawka 9,6 mg; wiek 3–6 mies. (91–180 dni), spodziewana objętość płynu mózgowo-rdzeniowego 130 ml – objętość iniekcji 4,3 ml, dawka 10,3 mg; wiek 6–12 mies. (181–365 dni), spodziewana objętość płynu mózgowo-rdzeniowego 135 ml – objętość iniekcji 4,3 ml, dawka 10,8 mg; wiek 12–24 mies. (366–730 dni), spodziewana objętość płynu mózgowo-rdzeniowego 140 ml – objętość iniekcji 4,7 ml, dawka 11,3 mg.</p> <p>Grupa kontrolna (terapia pozorowana): niewielkie nakłucie igłą miejsca, w którym wykonuje się zwykle punkcję lędźwiową celem podania terapii pozorowanej (zham procedur) w dniach 1., 13., 29., 64. oraz dawki podtrzymujące w dniach 183. oraz 302.</p>		
Okres leczenia	<p>Czas trwania leczenia NUS wynosił od 6 do 442 dni.</p> <p>Mediana czasu trwania badania (leczenia) dla cut-off: 16.12.2016 r. wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 280,0 (zakres: 6-442) dni w grupie nusinersenu, • 187,0 (zakres: 20-423) w grupie kontrolnej pozorowanej. <p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie NUS w ramach 3-letniego, przedłużonego badania SHINE (planowany okres obserwacji wynosił 1807 dni).</p>		
Okres obserwacji	<p>Okres obserwacji badania ENDEAR (follow-up): do 394. dnia (±7 dni).</p> <p>Planowany okres obserwacji wynosił 13 mies., jednak wyniki analizy okresowej wykazały przewagę NUS nad grupą kontrolną, w związku z czym badanie zostało zakończone przedwcześnie. W tym czasie pacjenci zostali zaproszeni na wizytę kończącą badanie – 2 tyg. po ostatniej dawce NUS lub terapii pozorowanej.</p>		
Leczenie współtowarzyszące	<p>W czasie trwania badania dopuszczano stosowanie leków lub terapii niezbędnych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub stosowanych w celu zapewnienia odpowiedniej terapii wspomagającej.</p> <p>Nie dopuszczano stosowania innych leków eksperymentalnych, w tym preparatów dostępnych na rynku, w dawkach eksperymentalnych badanych w terapii SMA (np. kwas walproinowy, riluzol, kreatynina, fenylomocian sodu, hydroksymocznik, salbutamol).</p>		

<p>Okręg obserwacji (dostępne analizy okresowe)</p>	<p>W ramach badania ENDEAR przeprowadzono jedną analizę okresową (interim analysis) oraz finalną analizę (analizę końcową).</p> <p>Wyniki analizy okresowej (cut-off: 13 czerwca 2016 r.) przeprowadzono w momencie, gdy 80 pacjentów uczestniczyło w badaniu 26 mies. Analiza okresowa dotyczyła tylko oceny odpowiedzi w zakresie funkcji motorycznych. Wyniki analizy okresowej (NUS vs terapia porównana dla uzyskania odpowiedzi w zakresie osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego: 41% vs 0%; p<0,001) stanowiły przyczynę przedwczesnego zakończenia badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza okresowa dla cut-off: 15 czerwca 2016 r.; publikacja <i>Finalist 2017</i> [123] Analiza finalna dla cut-off: 16 grudnia 2016 r.*; publikacja <i>Finalist 2017</i> [123] <p>Mediana czasu trwania badania (leczenia) dla analizy końcowej wynosiła 280,0 (zakres: 6-442) dni w grupie nusinersenu i 187,0 (zakres: 20- 423) w grupie kontrolnej porównanej. Krótsza mediana czasu trwania badania w grupie kontrolnej porównanej była spowodowana większym odsetkiem niemowląt, które zmarły (nusinersen: 13 pts; 16% vs porównana kontrola: 16 pts.; 39%).</p>	
<p>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</p>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS)</p>	<p>Punkty końcowe analizy finalnej badania (cut-off: 16.12.2016) uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Status oddechowy, Profil bezpieczeństwa (zgon, przerwanie badania/leczenia, AEs, SAEs). 	
<p>Punkt końcowy</p>	<p>Definicja</p>	<p>Sposób przedstawienia wyników</p>
<p>Status oddechowy</p>	<p>Ocena statusu oddechowego (NICE 2019) wyrażona jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy wymagali zastosowania wspomaganie oddechowego; Liczby i odsetki pacjentów, którzy byli niezależni od wspomaganie oddechowego tj. niewymagający wsparcia oddechowego. 	<p>n (%)</p>
<p>Zgon</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przypadku zgonu w czasie trwania badania.</p>	<p>n (%)</p>
<p>Przerwanie badania ogółem</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przerwania (wycofania, rezygnacji) udziału w badaniu.</p>	<p>n (%)</p>
<p>Przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przerwania (wycofania, rezygnacji) udziału w badaniu/leczeniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych</p>	<p>n (%)</p>
<p>Zdarzenia niepożądane (AEs)</p>	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane: AEs ogółem, ciężkie (SAEs), AEs prowadzące do zgonu (zaistniałe w okresie leczenia) oraz poszczególne AEs, SAEs.</p> <p>Zdarzenia niepożądane ogółem: u dzieci, u których wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane, brano pod uwagę tylko zdarzenie o najwyższym nasileniu.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia skutkujące śmiercią, bezpośrednio zagrożące życiu, wymagające hospitalizacji szpitalnej, wymagające przedłużenia trwającej hospitalizacji, powodujące trwałą lub znaczną niepełnosprawność lub niesprawność, albo wrodzona anomalia lub wada wrodzona.</p>	<p>n (%)</p>

bd - brak danych; *Obliczona na podstawie dostępnych danych; * Data ostatniej wizyty pacjenta: 21 listopada 2016 r.

** Punkty nie będące przedmiotem niniejszej oceny (odstąpiono od ich analizy): CAMP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. compound muscle action potential); **Dotyczy danych wykorzystywanych w zestawieniu z ON-A;

CHOP-INTEND – The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, Wynik w skali 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie; HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination 2; wynik w skali 0–26, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie.

16.4.7. Badanie dla NUS: SHINE

Tabela 144. Charakterystyka badania dla nusinersenu(NUS): SHINE¹⁴

Badanie		SHINE ¹⁴
Podtyp badania według oceny AOTMI ¹⁵		IID
Ocena wg skali NICE		7/8 punktów
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	Typ badania	Badanie niersandomizowane otwarte, III fazy (zakończony), będące przedłużeniem m.in. badania ENDEAR ¹⁶
	Opis randomizacji	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT tj. wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; NUS Bezpieczeństwo: mITT tj. wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; NUS)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Przedowy punkt końcowy: Długoterminowe bezpieczeństwo terapii (na podstawie AEs i/lub SAEs oraz liczbie pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych i EKG, parametrów związanych z czynnościami życiowym, parametrów wzrostowych, parametrów neurologicznych, parametrów koagulologicznych oraz zmiany stosowanych leków względem wartości wstępnych);</p> <p>Pozostałe parametry podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju motorycznego (w skali HINE-2, WHO, CHOP-INTEND, WHO, RULM, 6MWT), • czas wolny od zdarzenia (EFS, ang. <i>event-free survival</i>) – definiowany jako czas do zgonu lub wystąpienie konieczności zastosowania stałej wentylacji, • czas przeżycia całkowitego, • ocena skrzywienia kręgosłupa metodą Cobba, • odsetek pacjentów niewymagających stałej wentylacji, • odsetek pacjentów z poprawą wyniku testu mierzącego CMAP, • ocena parametrów wzrostowych (wzrost, obwód głowy, obwód klatki piersiowej, obwód ramienia), • liczba ciężkich zdarzeń oddechowych. 	
Analiza ITT	Zachowana w analizie bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	<p>Dla najdłuższego okresu obserwacji tj. cut-off: 19 sierpnia 2021 r. (z medianą czasu trwania badania wynoszącą 3,3 lat) 103 pacjentów przyjęło nusinersen w ramach badania SHINE; 80 pacjentów rozpoczynających leczenie NUS w ramach ENDEAR oraz 23 pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach SHINE tj. kontrola pozorowana z badania ENDEAR.</p> <p>Łącznie z leczenia NUS zrezygnowało 34/103 pacjentów (32%), przy czym wyniki przedstawiono z podziałem na 3 podgrupy pacjentów w zależności od wieku przyjęcia pierwszej dawki NUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10/31 pts. (20%) w podgrupie pacjentów <6 mies. życia • 10/29 pts. (34%) w podgrupie pacjentów ≥6 do <10 mies. życia • 4/23 pts. (16%) w podgrupie ≥10 mies. życia do <23 mies. życia 	
Źródła finansowania	Biogen	

Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe: brak Raporty z rejestru badań klinicznych NCT02594124: ClinicalTrials.gov [149] oraz WHO [130]; Raport NICE: NICE 2019 [148]; Materiały konferencyjne: Castro 2018a (poster) [130], Castro 2018b [131], Finkiel 2018 [132], Finkiel 2019a [133], Finkiel 2019b [134], Castro 2020a (prezentacja) [139], Castro 2020b [140], Darras 2020a (prezentacja) [141], Servais 2021 [142], Finkiel 2020a [143], Finkiel 2020b [144], Tuñinius 2022 (poster) [147], Sumner 2023 [145], Servais 2021 [146], Darras 2020b [135], Castro 2020c [136], Castro 2020d [137], Darras 2020c [138]
Identyfikatory badania	NCT02594124, SHINE



Orange box indicates the focus of this poster

Kryteria włączenia

- Ukończenie badania dotyczącego terapii NUS w SMA*, zgodnie z protokołem badania lub w wyniku decyzji sponsora (przedwczesne zakończenia badania) w ciągu ostatnich 16 tyg.;
- Zgoda rodziców/prawnych opiekunów pacjenta.

Kryteria wykluczenia

- Stan zdrowia lub pogorszenie stanu zdrowia, które w ocenie badacza mogłoby zakłócić zdolność pacjenta do udziału w badaniu lub spowodować, że pacjent nie spełniłby kryteriów włączenia;
- Nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub klinicznych lub EKG w momencie badań przesiewowych, które mogłyby spowodować, że pacjent nie spełniłby kryteriów włączenia;
- Brak stosowania się opiekuna pacjenta do wytycznych praktyki klinicznej w postępowaniu z SMA (w tym szczepienia oraz profilaktyka RSV) oraz wspomaganie oddechowego oraz żywieniowego;
- Terapia innym lekiem, leczeniem biologicznym lub urządzeniem w ciągu ostatnich miesiąca lub w ciągu 3-krotnego okresu półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres był dłuższy).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (cut-off: 30.06.2017 r. [Castro 2018a] [126])

Pacjenci, którzy ukończyli badanie ENDEAR i kontynuowali leczenie w badaniu SHINE, n		89
Schemat przypisany w badaniu ENDEAR, n	NUS	63
	Terapia porównawcza	24
Płeć, %	Mężczyźni	46% ^{AA}
	Kobiety	44% ^{AA}

Wiek pacjentów w momencie podania pierwszej dawki w miesiącach, mediana (zakres)	3,4 (2–13) ^{^^}			
Wiek pacjentów w momencie wystąpienia objawów choroby w miesiącach, mediana (zakres)	1,6 (0–4) ^{^^}			
Wynik CHOP-INTEND, średnia (SD)	26,7 (8,13) ^{^^}			
Wynik HINE-2, średnia (SD)	1,3 (1,08) ^{^^}			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (cut-off: 19.08.2021 r.) (Tufinus 2022) [147]				
Łączna liczba pacjentów otrzymująca terapię NUS w przedłużonym badaniu SHINE pochodząca z badania ENDEAR, n	103			
Schemat przypisany w badaniu ENDEAR, n	NUS	80		
	Terapia pozorowana	23		
Podgrupy ze względu na wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki NUS				
Cecha populacji/parametr	<6 mies. życia ^a	≥6 do <10 mies. ż. ^b	≥10 do <23 mies. ż. ^c	
Liczebność populacji, N	31	29	23	
Mediana czasu trwania badania w latach (zakres)	3,3 (0,1–7,0)	3,3 (0,0–6,8)	4,9 (0,2–9,6)	
Wiek pacjentów w momencie podania pierwszej dawki NUS w mies., mediana (zakres)	4,4 (1,7–5,9)	7,2 (6,1–8,0)	17,7 (10,1–23,0)	
Wiek w momencie wystąpienia objawów w mies., mediana (zakres)	1,4 (0,3–3,7)	2,3 (0,9–4,1)	1,8 (0,7–4,6)	
Czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia w mies., mediana (zakres)	2,8 (0,2–5,2)	4,9 (2,4–6,3)	14,2 (7,0–21,2)	
Płeć (%)	Mężczyźni	24 (47)	13 (45)	9 (36)
	Kobiety	27 (53)	16 (55)	16 (64)
Liczba kopii genu SMN2	2	31 (100)	29 (100)	24 (96)
	3	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Amplituda CMAP dla nerwu łokciowego w mV	n (%)	31 (100)	27 (93)	21 (84)
	Mediana (zakres)	0,20 (0,00–0,80)	0,16 (0,00–0,87)	0,10 (0,00–0,30)
Amplituda CMAP dla nerwu strzałkowego w mV	n (%)	48 (94)	27 (93)	19 (76)
	Mediana (zakres)	0,30 (0,00–0,80)	0,40 (0,00–1,50)	0,18 (0,00–1,00)
Wsparcie oddechowe	n (%)	10 (20)	11 (38)	23 (100)
	Mediana czasu (zakres) w godz. ^{**}	7,3 (1–10)	9,0 (1–20)	16,0 (4–24)
Wynik CHOP-INTEND, średnia (SD)	27,0 (7,36)	23,9 (9,43)	17,4 (9,33)	
Wynik HINE-2, średnia (SD)	1,1 (1,03)	1,6 (1,09)	1,3 (1,36)	
Charakterystyka interwencji				

Dawkowanie	NUS zgodnie ze schematem dawkowania stosowanym w poprzednim badaniu klinicznym [ENDEAR] ¹	
Okres leczenia	3-letni okres leczenia	
Okres obserwacji	Okres obserwacji wynoszący do 1807 dni	
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	<p>Aktualnie dla fazy rozszerzonej badania SHINE (wyniki dotyczące pacjentów pochodzących z badania ENDEAR) dostępne są jest 4 analizy okresowe (interim analysis) dla następujących cut-off (data oddęcia danych, DCO):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DCO: 30 czerwca 2017 r. – z medianą czasu trwania badania: 9,2 mies. 2. DCO: 15 października 2018 r. – z medianą czasu trwania badania: 957,3 dni (zakres: 6–1317 dni) 3. DCO: 27 sierpnia 2019 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 33,4 mies. (zakres: 3,4–43,4 mies.) dla pacjentów kontynuujących leczenie NUS (ENDEAR/SHINE); 4. DCO: 19 sierpnia 2021 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 3,3 lat (zakres: 0–7,0 lat) [poster Tułinius 2022]. 	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS)	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od zdarzeń tj. przeżycie bez trwałej wentylacji; • Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (WHO); • Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND; • Profil bezpieczeństwa (przerwanie badania/leczenia, zgony, AEs, SAEs). 	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS (ang. overall survival) – całkowite przeżycie	W badaniu ENDEAR przedstawiono wskaźnik przeżycia oszacowany na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.	Krzywe KM n [%] ^{AAA}
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS): przeżycie bez trwałej wentylacji	Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji mechanicznej. EFS (przeżycie bez trwałej wentylacji) zdefiniowano jako czas do wystąpienia zgonu lub konieczności stałej wentylacji, gdzie stała wentylacja została określona jako: tracheostomia lub ≥16 godzin/dobę przez ≥21 kolejnych dni, w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby).	Krzywe KM n [%] ^{AAA}

<p>Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND</p>	<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 przbiętowym stopy, kontrola głowy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi, zgięcie boczne</p> <p>Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	
<p>Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg HINE-2 oraz WHO</p>	<p>W badaniu ENDEAR dla NUS stosowano definicje kamieni milowych rozwoju motorycznego zgodne z definicjami HINE-2, natomiast w fazie przedłużonej badania SHINE analizowano również w oparciu o skalę WHO.</p> <p>Ocenie podlegały kamienie wg HINE-2 takie jak: kontrola głowy, samodzielny sied ≥ 10 sekund, samodzielny chód.</p> <p>Natomiast wg WHO: samodzielny sied ≥ 10 sekund, samodzielny chód, chód z podparciem, samodzielne stanie, stanie z podparciem, rączkowanie.</p>	<p>MD (zakres lub SD)</p> <p>n (%)</p>
<p>Zgon</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przypadku zgonu w trakcie trwania badania.</p>	<p>n (%)</p>
<p>Przerwanie udziału w leczeniu ogółem lub z powodu AEs</p>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przerwania leczenia ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>n (%)</p>
<p>Zdarzenia niepożądane (AEs)</p>	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane: AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie (SAEs), ciężkie związane z leczeniem, AEs prowadzące do zgonu.</p> <p>Ocena poszczególnych zdarzeń niepożądanych ON-A vs NUS dotyczyła odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych AEs oraz SAEs, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z parametrami krzepnięcia oraz czynność nerek i wątroby.</p>	<p>n (%)</p>

bd – brak danych; * Do badania SHINE włączano pacjentów z badań: ENDEAR, EMBRACE, CHERISH, CS12, CS3A. Jedynie badanie ENDEAR spełnia kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, a zatem uwzględniono wyłączenia dane dotyczące pacjentów pochodzących z badania ENDEAR; **Dane dotyczą pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie NUS w ramach badania ENDEAR i kontynuowali je w ramach SHINE; ** Uwzględniono wyłącznie pacjentów wymagających wspomaganie wentylacji w okresie wyjściowym badania (tj. średni czas [liczba godzin] wspomaganie wentylacji na początku leczenia > 0).

* Podgrupa pacjentów w wieku < 6 miesięcy życia w momencie przyjęcia pierwszej dawki NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; * Podgrupa z 6 do < 10 miesięcy życia w momencie przyjęcia pierwszej dawki NUS w ramach badania ENDEAR oraz kontynuowała leczenie w badaniu SHINE; * Podgrupa pacjentów w wieku z 10 do < 23 miesięcy, która rozpoczęła leczenie nusinersenem w badaniu SHINE, po otrzymaniu terapii pozorowanej w badaniu ENDEAR; nie stanowił przedmiotu niniejszej oceny CAMP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. compound muscle action potential); CHOP-INTEND – The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination 2;

16.4.8. Badanie dla RYS: FIREFISH

Badanie FIREFISH składało się z dwóch części:

- Część 1 – etap eskalacji dawki: chorych przydzielono do 2 kohort (kohorta A: 4 pts. oraz kohorta B: 17 pts.), stosując stratyfikację ze względu na wysokość przyjmowanej dawki rysydylamu (chorzy przydzieleni do kohorty B otrzymywali rysydylam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®);
- Część 2 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysydylamu – włączono niemowlęta z kohorty B, biorące udział w części 1 badania i otrzymujące rysydylam od 12 mies.

Tabela 145. Charakterystyka badania dla ryśdyplamu (RYS): FIREFISH

Badanie		FIREFISH
Podtyp badania według oceny AOTMIŃ	ID	
Ocena wg skali NICE	7/8 punktów	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: <ul style="list-style-type: none"> • Część 1: 7 ośrodków badawczych w 3 krajach; • Część 2: 14 ośrodków w 10 krajach rozmieszczonych w Europie, Ameryce (Północnej oraz Południowej) oraz Azji 	
Typ badania	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, otwarte, faza 2 (badanie zakończone)	
Opis randomizacji	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)	
Metodyka	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
	Wielkość próby	<ul style="list-style-type: none"> • Część 1: oszacowano, że wielkość próby potrzebna do wykrycia AE u co najmniej jednego chorego z ponad 80% prawdopodobieństwem wynosi 8; • Część 2: wielkość próby wynosząca 40 chorych zapewni 90% moc statystyczną dla testowania hipotezy zerowej H_0: $p \leq 5\%$ przeciwko hipotezie alternatywnej H_a: $p > 5\%$;
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Część 1 badania FIREFISH:</p> <p>I-rzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki ryśdyplamu oraz określenia stosowanej dawki w części 2 badania. <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała zgłaszanie zdarzeń niepożądanych, badania laboratoryjne, elektrokardiografię, badania antropometryczne i badania fizyczne oraz parametry życiowe.</p> <p>Część 2 badania FIREFISH:</p> <p>I-rzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny sied ≥ 3 sek. (siedzenie bez podparcia wg skali BSID-III) <p>II-rzędowe punkty końcowe podlegające ocenie w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie • Przeżycie wolne od zdarzeń (kończących stosowanie trwałej wentylacji); • Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg HINE-2, BSID-III; • Ocena postępu choroby wg CHOP-INTEND; • Status oddechowy, karmienia, przełykania, • Hospitalizacje (liczbę nocy spędzonych w szpitalu oraz liczbę hospitalizacji/pacjentorok). • Profil bezpieczeństwa • Złożony mięśniowy potencjał czynnościowy (CMAP). 	
Przydział chorych do poszczególnych części badania	<p>Przydział chorych do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do części 1 badania (part 1): włączono chorych (niemowlęta w wieku od 1 do 7 miesięcy) z potwierdzonym genetycznie 5q SMA typu 1 w stadium objawowym, posiadających dwie kopie genu SMN2. Chorych przydzielono do 2 kohort, stosując stratyfikację ze względu na wysokość przyjmowanej dawki ryśdyplamu (chorzy przydzieleni do kohorty B otrzymywali ryśdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evryso®). • Do części 2 badania (part 2): włączono niemowlęta, które brały udział w części 1 badania i otrzymywały ryśdyplam przez 12 miesięcy w ramach kohorty B. 	
Analiza ITT	Zachowana w analizie bezpieczeństwa oraz dla większości punktów końcowych oceny skuteczności (za wyjątkiem oceny w skali CHOP-INTEND dla średniej zmiany względem	

Badanie	FIREFISH
	wartości wyjściowych; zachowanej zdolności przełykania oraz kamienia doustnego).
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano dane na temat utraty pacjentów z badania w podziale na 2 części badania:</p> <p>Część 1, kohorta B: spośród 17 chorych utracono łącznie 2 chorych (11,8%), w tym: 2 chorych (11,8%) zmarło z powodu wystąpienia powikłań oddechowych związanych z SMA odpowiednio w trakcie 12-miesięcznego i <24 miesięcznego okresu leczenia (Baronello 2021; cut-off: 27.02.2019 r.);</p> <p>Część 2: spośród 41 chorych utracono łącznie 3 chorych (7,3%), którzy zmarli z powodu powikłań oddechowych związanych z SMA (Masson 2022; cut-off: 12.11.2020 r.).</p> <p>38 pacjentów zakończyło 24-miesięczny okres leczenia badania i zostało włączonych do 36-miesięcznej fazy extension</p>
Źródła finansowania	F. Hoffmann–La Roche
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe: Baronello 2021 [151], Darras 2021 [152], Masson 2022 [153] wraz z suplementami oraz protokołami • Raport z rejestru badań klinicznych NCT02913482- ClinicalTrials.gov [154]; • Dokument EMA: EMA 2023 [155]; • Postery, prezentacje lub abstrakty konferencyjne [156-166].
Identyfikatory badania	NCT02913482, FIREFISH
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • 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); • Wiek ciążowy (ang. gestational age) wynoszący od 37 do 42 tygodni; • Potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 3q (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	
<ul style="list-style-type: none"> • Uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed skryningiem lub 3-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%) z lub bez respiratora; • Brak możliwości spełnienia wymogów badania; • Terapia komórkowa w wywiadzie; • Niestabilna choroba układu pokarmowego, nerek, wątroby, układu hormonalnego lub sercowonaczyniowego; • Trudność w pobieraniu krwi własnociątkowej i żyłnej na potrzeby badania (w opinii badacza); 	

Badanie	FIREFISH
	<ul style="list-style-type: none"> 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 wystąpienie 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 ciągu 2 tygodni przed podaniem rysdyplamu; Przyjmowanie następujących leków (przez matkę karmiącą piersią lub niemowlę): jakiegokolwiek inhibitor CYP3A4 przyjęty w ciągu 2 tygodni (lub w ciągu 3-krotności okresu półtrwania w fazie eliminacji, w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed przyjęciem pierwszej dawki leku; jakiegokolwiek induktor CYP3A4 przyjęty w ciągu 4 tygodni (lub w ciągu 3-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 będące substratami wielolekowymi i substratami do wyłaczania toksyn (MATE); a także inhibitory i substraty z grupy monooksygenaz flawinowych (FMO1 i FMO3); Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; Choroba współistniejąca lub stan chorobowy, który w opinii badacza mógłby interferować z leczeniem lub z prowadzeniem badania; Stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na rysdyplam lub na którykolwiek z jego składników; Stosowanie następujących leków przez okres dłuższy niż 8 tygodni w ciągu 90 dni przed rejestracją do badania: niulazol, kwas walproinowy, hydroksymocznik, fenylotomasian sodu, pochodne maślanu, kreatyna, kamityna, 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, topiramet, letanoprost, niacyna, rozygátazon, tamoksyfen, kantalaksantyna, 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 β_2-adrenergicznego w ciągu <6 tygodni przed włączeniem do badania; Uprzednie stosowanie (w dowolnym momencie) i/ lub przewidywana konieczność stosowania chinoliny (chlorochina i hydroksychlorochina), tiorydazyny, igabatryna, retygabiryn lub innego leku dostającego toksycznie na siatkówkę; Choroby oczu w wywiadzie, przebyte w niedługim okresie przed rejestracją do badania, które zakłóciłyby przebieg badania według oceny okulisty.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Część 1			
	Kohorta B	Część 2	Część 1 (kohorta B) + część 2	
Liczebność populacji, N	17	41	58	
Wiek w momencie diagnozy w mies., mediana (zakres)	3,0 (0,9–5,4)	2,8 (0,9–6,1)	2,8 (0,9–6,1)	
Wiek w momencie pojawienia się objawów w mies., mediana (zakres)	1,5 (0,9–3,0)	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (0,9–3,0)	
Wiek w momencie włączenia do badania w mies., mediana (zakres)	6,3 (3,3–6,9)	5,3 (4,2–6,8)	5,5 (2,2–6,9)	
Rasa, n (%)	Biała	9 (33) ^a	22 (34)	bd
	Azjatycka	4 (23,5) ^a	14 (34)	bd
	Nieznana	4 (23,5) ^a	5 (12)	bd
Płeć, n (%)	Męska	6 (35) ^a	19 (46)	25 (43)
	Żeńska	11 (65) ^a	22 (34)	33 (37)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	0 (0) ^a	5 (12)	bd
	Inne niż hiszpańskie i latynoskie	17 (100) ^a	36 (88%)	bd

Badanie		FIREFISH		
Stężenie białka SMN we krwi, mediana (zakres) [ng/ml]		2,34 (1,10–6,40)	bd	bd
Koniczność korzystania z metod wspomagania oddychania, n (%)		3 (29) ^A	bd	bd
Czas trwania choroby ^{AA}	Mediana (zakres), mies.	4,0 (2,0–5,8)	3,4 (1,0–6,0)	3,4 (1,0–6,0)
	≤3 mies., n (%)	6 (35,3)	14 (34)	20 (34,5)
	>3 mies., n (%)	11 (64,7)	27 (66)	38 (65,5)
Wynik CHOP-INTEND, mediana (zakres)		24 (16–34)	22,0 (15,0–28,0)	23,0 (8,0–37,0)
Wynik HINE-2, mediana (zakres)		1 (0–2)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–3,0)
Zdolność przełykania, n (%)		bd	39 (93)±	bd
Zdolność do karmienia doustnie, n (%)		bd	35 (83)	bd
Droga karmienia, n (%)	Wyłącznie doustne	bd	33 (80)	bd
	Wyłącznie za pomocą rurki do karmienia	bd	4 (10)	bd
	Doustne lub przez rurkę	bd	2 (5)	bd
Brak wspomagania wentylacji lub udrożnienia dróg oddechowych, n (%)		bd	29 (71)	bd

^Aw przypadku 4 niemowląt metodą wspomagania oddychania stosowano profilaktycznie; ^{AA} czas trwania badania zdefiniowano jako czas między wystąpieniem objawów choroby a rozpoczęciem leczenia RYS; ± Na podstawie danych przedstawionych w rejestrze clinicaltrials.gov (154); ± Jedno niemowlę początkowo było karmione przez rurkę ze względu na niewystarczający przyrost masy ciała. Po włączeniu do badania nie oceniano zdolności połykania; CHOP-INTEND – The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination 2

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie oraz sposób podania	<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>Część 1 badania FIREFISH składała się z okresu ustalenia dawki, po którym nastąpiła otwarta faza rozszerzona badania. W ramach części pierwszej badania chorych przydzielono do dwóch kohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta A: RYS w dawce 0,08 mg/kg mc. na końcu w 12 mies. leczenia (kohorta niskodawkowa); Kohorta B: RYS w dawce 0,2 mg/kg mc. w 12 mies. leczenia (kohorta wysokodawkowa)^{AA}. <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>Część 2 badania FIREFISH 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.</p> <p>Badanie skryningowe oraz oceny dokonywane przez rozpoczęciem badania zostały przeprowadzone w ciągu 30 dni przed dniem 1 badania.</p> <p>Rezygnacja z leczenia nastąpić może w dowolnym momencie z powodu decyzji podjętej przez badacza lub opiekuna chorego.</p>
Leczenie wspomagające	<p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, obejmującego np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe i wszelkie interwencje nietarmakologiczne (np. fizjoterapia, terapia fizyczna, 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</p>

Badanie	FIREFISH
	powinni stosować leczenie w stabilnych dawkach przez 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania
Okres leczenia	<p>Część 1: 12 miesięcy (cut-off: 27 luty 2019 r.)</p> <p>Część 2: 24 miesiące (cut-off: 12.11.2020 r.)</p> <p>Część 2 składała się z otwartej fazy badania trwającej 24 miesiące, po którym następowała otwarta faza rozszerzona badania (extension), trwająca 36 miesięcy.</p>
Okres obserwacji	<p>Badanie będzie kontynuowane do momentu dopuszczenia ryśdyplamu do obrotu na terytorium kraju zamieszkania chorego lub decyzji o zakończeniu badania poddyktowanej lokalnymi regulacjami prawnymi lub decyzją sponsora badania.</p> <p>Czas trwania badania nie będzie dłuższy niż 4 lata liczone od momentu włączenia ostatniego chorego do badania.</p>
Okres obserwacji (dostępne analizy okresowe)	<p>Aktualnie dla badania FIREFISH dostępne są dane dla następujących cut-off (data odcięcia danych, DCO):</p> <p>Część 1 badania FIREFISH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCO: 27 luty 2019 r. – 12 miesięcy badania (mediana wieku pacjentów: 17,7 mies.; mediana czasu trwania leczenia RYS: 14,8 mies. (zakres: 0,6 – 26,0) rak danych dot. okresu obserwacji, mediana czasu trwania leczenia RYS wyłącznie w kohorcie B wyniosła: 22,80 mies. (zakres: 7,7–27,4); publikacja <i>Baronello 2021</i> <p>Część 2 badania FIREFISH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCO: 14 listopada 2019 r. – 12 miesięczny okres leczenia (analiza okresowa); publikacja <i>Darras 2021</i>; • DCO: 12 listopada 2020 r. – 24 miesięczny okres leczenia (finalna analiza); publikacja <i>Masson 2022</i>. <p>Dostępne łączne wyniki dla części 1 (tylko kohorta B) i części 2 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla 12 miesięcy z datą odcięcia danych cut-off: 14.11.2019 r. • Dla 24 miesięcy z datą odcięcia danych cut-off: 12.11.2020 r.; publikacja <i>Masson 2022</i> <p>Mediana czasu trwania leczenia (ekspozycji na RYS) wyniosła 27,7 mies. (IQR: 23,1-32,0 mies.)</p> <p>Dostępne łączne wyniki dla części 1 (tylko kohorta B) i części 2 badania z fazy rozszerzonej badania FIREFISH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla 36 miesięcy z datą odcięcia danych cut-off: 23.11.2021 r. (prezentacja <i>Darras 2021</i>); mediana czasu trwania ekspozycji na RYS: 39,5 mies. (zakres: 1,6 – 50,4 mies.) • Dla 48 miesięcy z datą odcięcia danych cut-off: 22.11.2022 r. (prezentacja <i>Baronello 2023, Mazurkiewicz-Baldzińska 2023</i>); mediana czasu trwania ekspozycji na RYS: 51,2 mies. (zakres: 1,6 – 61,4 mies.)
Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs RYS)	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (tj. zestawieniu danych ON-A vs RYS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie chorych (w tym przeżycie bez trwałej wentylacji); • Ocena w skali BSID-III, w tym dodatkowo ocena w skali HINE-2; • Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND; • Zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego; • Profil bezpieczeństwa (AEs, SAEs) w tym również częstość hospitalizacji. <p>Ocena profilu bezpieczeństwa ryśdyplamu została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące od wszystkich niemowląt, które przyjęły co najmniej jedną dawkę RYS. Informacje na temat występowania zdarzeń niepożądanych gromadzone przez badacza podczas każdej formy kontaktu badacza z opiekunem chorego. Wszystkie zdarzenia niepożądane występujące po rozpoczęciu leczenia ryśdyplamem będą zgłaszane do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p>

Badanie		FIREFISH
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS (ang. <i>overall survival</i>) – całkowite przeżycie	Przeżycie definiowane jako brak wystąpienia zgonu. Im wyższy odsetek chorych, którzy przeżyli tym wyższa skuteczność leczenia	n (%) ^a
Przeżycie wolne od zdarzenia (EPS): przeżycie bez trwałej wentylacji	Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji (tj. bez tracheostomii lub BiPAP ≥16 godzin dziennie przez >3 tygodnie lub ciągłej intubacji przez >3 tygodnie, przy braku lub po ustąpieniu ostrego, odwracalnego zdarzenia).	% pacjentów ^a
Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND	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 Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.	
	Zmiana w liczbie punktów w skali w danym punkcie czasowym, względem wartości wyjściowej	Średnia lub mediana (IQR)
	Odsetki pacjentów, u których odnotowano kolejno: ≥ 40, ≥30 oraz ≥ 60 punktów w skali. W badaniu oceniano także poprawę o ≥4 pkt. względem wartości wyjściowych.	n (%)
Zdolność przełykania	Przełykanie definiowano jako zachowanie zdolności przełykania. Im wyższy odsetek, tym wyższa skuteczność leczenia	n (%)
Status odżywiania	W badaniu oceniano zdolność do karmienia doustnie oraz karmienia doustnego przez zgłębnik lub za pomocą rurki do karmienia.	n (%)
Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg BSID-III	Ocenie podlegały kamienie milowe zgodnie z kryteriami BSID-III <ul style="list-style-type: none"> ▪ Samodzielny siad (siedzenie bez podparcia): ≥ 3 sekund (1-rzędowy punkt końcowy), ≥ 30 sekund; ▪ Samodzielne stanie (punkt 40), ▪ Samodzielny chód (punkt 42). Zgodnie z punktem 22 z podskali BSID-III oceniającej motorykę dużą punkt końcowy definiowano jako siedzenie bez podparcia przez ≥3 sek. W ośrodkach nagrywano film wideo, który następnie przesyłano do niezależnej oceny przez 2 badaczy.	n (%)

Badanie	HREFISH	
Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg HINE-2	<p>Pozostałe kamienie milowe rozwoju motorycznego uwzględniono z wykorzystaniem skali HINE-2, w której oceniano takie komponenty jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Kontrola głowy</u>: niemożność utrzymania głowy prosto – 0 pkt.; niepewnie – 1 pkt.; <u>utrzymywanie głowy pionowo przez cały czas</u> – 2 pkt.; ▪ <u>Obroty</u>: obroty nie występują – 0 pkt.; obraca się na bok – 1 pkt.; obrót z brzucha na plecy – 2 pkt.; obrót z pleców na brzuch – 3 pkt.; ▪ <u>Stanie</u>: nie utrzymuje ciężaru ciała – 0 pkt.; utrzymuje ciężar ciała – 1 pkt.; <u>stoi z podparciem</u> – 2 pkt.; <u>stoi samodzielnie</u> – 3 pkt.; ▪ <u>Chodzenie</u>: buja się/podbija na nogach – 1 pkt.; <u>chodzi z podparciem</u> – 2 pkt.; <u>chodzi samodzielnie</u> – 3 pkt. 	n (%)
Hospitalizacje	W badaniu oceniano liczbę nocy spędzonych w szpitalu oraz liczbę hospitalizacji/pacjentok. Im niższa liczba hospitalizacji, tym wyższa skuteczność leczenia.	n (%) średni roczny wskaźnik (zakres)
Zgon	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przypadku zgonu w trakcie trwania badania.	n (%)
Przerwanie udziału w badaniu/ leczenia ogółem	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przerwania (wycofania) udziału w badaniu/leczeniu.	n (%)
Zdarzenia niepożądane (AEs)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane: AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie (SAEs), ciężkie związane z leczeniem, AEs prowadzące do zgonu oraz poszczególne AEs lub SAEs. W zestawieniu danych uwzględniono wyniki łączne (pooled) pochodzące z danych opublikowanych dla części 1 (kohorta B) + części 2 badania (N=38 pts.)	n (%)

** Uwzględniono dane dotyczące chorych z kohorty B, ze względu na to, że chorzy przydzieleni do tej grupy otrzymywali rydypilam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi®; # Na podstawie szacunków Kaplana – Meiera

16.5. Charakterystyka badań RWD

16.5.1. Rejestr RESTORE

Tabela 146. Charakterystyka rejestru RESTORE

Rejestr RESTORE	
<p>Rejestr RESTORE - rzeczywiste, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezależne badanie obserwacyjne pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.</p> <p>Docelowa rekrutacja badania RESTORE ma obejmować ≥300 pacjentów, z okresem obserwacji wynoszącym 13 lat. Dane zbierane są co 6 miesięcy, aż do wizyty po 24 miesiącach, a następnie co roku przez okres do 13 lat lub do śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>Rejestr RESTORE na status badania w toku; nie opublikowano dotąd dostępnych danych w postaci pełnego tekstu. Dostępne są dane z różnych okresów obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • okres obserwacji z cut-off na dzień 31 grudnia 2019 roku, • okres obserwacji z cut-off na 31 stycznia 2020 roku, • okres obserwacji z cut-off na 7 grudnia 2020 roku, • okres obserwacji z cut-off na 23 maja 2021 roku, • okres obserwacji z cut-off na 23 listopada 2021 roku, • [REDAKTOWANE] 	
Dane dotyczące badania	
Wiarygodność badania - ocena wg skali NICE	7/8 pkt.
Podtyp badania według oceny ADTMiT	IVA
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena współczesnych metod leczenia SMA • skuteczność terapii • bezpieczeństwo terapii • ocena postępu choroby • ocena kamieni milowych w zakresie motoryki i funkcji motorycznych • przeżycie stałe bez wentylacji wraz z wymaganiami płucnymi • status odżywiania (wymagania żywieniowe pacjentów) • ocena zdarzeń niepożądanych • przeżycie całkowite • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) • ocena wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej • hospitalizacja • kalkulacja obciążeń opiekuna i ocenę zmian w niezależności funkcjonalnej pacjenta w czasie
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ocena postępu choroby - skala CHOP-INTEND, HINE, HRMSE
Utrata pacjentów z badania, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Od rozpoczęcia rejestru odnotowano pięć zgonów (2 z 3 pacjentów, którzy zmarli, mieli tracheostomię)
Źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Kryteria włączenia/wykluczenia	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku <18 lat z potwierdzoną diagnozą SMA, którzy nie biorą udziału w interwencyjnym badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku stosowanego z intencją wyleczenia SMA. • Potwierdzenie diagnozy musiało mieć miejsce ≤24 maja 2018 roku. • Pacjenci, którzy otrzymali leczenie w ramach programów wczesnego dostępu, niezależnie od daty diagnozy SMA
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

16.5.2. Programy wczesnego dostępu

Tabela 147. Badanie ATU – charakterystyka i ocena badania

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 148. Badanie MAP – charakterystyka i ocena badania

MAP		
<p>Wielosrodkowe, prospektywne, nieinterwencyjne badanie obserwacyjne (brak dostępnej informacji o statusie badania). Program kontrolowanego dostępu (MAP, ang. managed access program) ON-A w terapii SMA</p> <p>W ramach badania przeprowadzono jedną analizę interim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza interim: okres obserwacji: bd (cut-off: 4 maja 2019 roku). • Ponadto dostępna jest także analiza serii przypadków (3 pacjentów) leczonych w jednym z ośrodków, w których dostępny jest MAP • Dodatkowa analiza serii przypadków: okres obserwacji: brak danych (cut-off: brak danych) 		
Dane dotyczące badania		
Wiarygodność badania - ocena wg skali NICE (pkt)	4/8 Ocenę obniżono ze względu na brak jasnej definicji punktów końcowych brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny, brak najważniejszych wyników badań oraz brak wyników dotyczących bezpieczeństwa. Należy jednak podkreślić, że oceny wiarygodności dokonano na podstawie wyłącznie 2 doniesień konferencyjnych.	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IVB	
Oceniwane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena postępu choroby* • bezpieczeństwo terapii* 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo terapii – brak informacji* • skuteczność leczenia SMA (ocena postępu choroby) – skala CHOP-INTEND* 	
Utrata pacjentów z badania, n (%)	brak danych	
Źródła finansowania	AveXis	
Kryteria włączenia/wykluczenia		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza SMA • Brak możliwości uczestniczenia w badaniu klinicznym dla SMA • Decyzja lekarza o zgłoszeniu pacjenta do MAP 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Brak 	
Populacja		
Liczoność populacji, N		
37		
Płeć męska (%)		
45% ^a		
Wiek pacjentów w miesiącach w momencie rozpoczęcia leczenia: mediana (zakres)		
3 (1–9) ^a		
Masa ciała w kilogramach w momencie rozpoczęcia leczenia: Mediana (zakres)		
6,4 (3,3–8,0) ^a		
Typ SMA (%)	Przedobjawowy	brak danych
	SMA1	brak danych
	SMA2	brak danych
	SMA3	brak danych
Liczba kopii SMN2 (%)	1	13% ^b
	2	81% ^b
	3	6% ^b

Charakterystykę MAP przygotowano w oparciu o jedyną dostępną źródła, które stanowiły doniesienia konferencyjne.

a) Dane dostępne dla 20 pacjentów.

b) Dane dostępne dla 16 pacjentów.

c) Określono na podstawie jedynych dostępnych źródeł, w których przedstawione były częściowe wyniki. Brak dostępnej publikacji pełnotekstowej, raportu lub innych źródeł na podstawie, których można dokładnie podość parametry podlegające ocenie.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów włączonych do MAP dostępne były wyłącznie dla 3 pacjentów leczonych w jednym ośrodku.

Tabela 149. Charakterystyka pacjentów z MAP – dane z jednego ośrodka

Kryterium	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
Typ SMA	Przedobjawowy	Objawowy	Objawowy
Liczba kopii SMN2	3	3	2
Płeć	Męska	Męska	Żeńska
Wiek w momencie diagnozy SMA	bd ^a	1,3 mies.	4 mies.
Wcześniejsze leczenie NUS	TAK	TAK	TAK
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia NUS	2 tyg.	bd	3 mies. ^b
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia ON-A	2,6 mies.	2,7 mies.	11 mies.
CHOP-INTEND w momencie włączenia do MAP	35	bd ^c	44

a) Pacjent został zdlegnozowany w trakcie badań skriningowych po urodzeniu.

b) Terapia NUS została przerwana po podaniu ON-A.

c) Dostępna jest informacja, że pacjent 2 jest karmiony wyłącznie doustnie.

16.5.3. Badania obserwacyjne: Waldrop 2020, Latzer 2023

Tabela 150. Badanie Waldrop 2020 - charakterystyka i ocena badania

Waldrop 2020	
Wieloośrodkowe, retrospektywne, nieinterwencyjne badanie obserwacyjne (zakończony). Retrospektywna analiza pacjentów z SMA leczonych ON-A przeprowadzona w 4 ośrodkach w USA (stan Ohio). W ramach badania przeprowadzono jedną analizę: okres obserwacji: 2-8 mies. (cut-off: brak danych).	
Dane dotyczące badania	
Wiarygodność badania - ocena wg skali NICE (pkt)	6/8
Podtyp badania według oceny ADTMIT	IVB
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • status oddechowy i odżywiania • ocena postępu choroby • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo terapii – brak informacji, • ocena postępu choroby – skala CHOP-INTEND
Utrata pacjentów z badania, n (%)	brak danych
Źródła finansowania	brak danych
Kryteria włączenia/wykluczenia	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni ON-A w ramach programu wczesnego dostępu (przed rejestracją ON-A przez FDA) lub komercyjnego dostępu do leku (po rejestracji ON-A przez FDA) pomiędzy grudniem 2018 roku a lutym 2020 roku • Ukończenie cyklu leczenia prednizolonem do 30 kwietnia 2020 roku
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Brak
Populacja	Waldrop 2020

Liczba populacji, N		21*	
Płeć męska (%)		brak danych	
Wiek pacjentów w miesiącach w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD)	10 (7)	
	Mediana (zakres)	brak danych (1–23)	
Masa ciała w kilogramach w momencie rozpoczęcia leczenia	Mediana (zakres)	brak danych (4,2–11,7)	
Typ SMA (%)	Przedobjawowy	24% ^b	
	Objawowy	76%	
	SMA1	brak danych	
	SMA2	brak danych	
	SMA3	brak danych	
Liczba kopii SMN2 (%)	1	0%	
	2	57%	
	3	33%	
Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie rozpoczęcia leczenia	Mediana (zakres)	brak danych (22–62) ^d	
Kamienie doustne (%) ^e	TAK	Ogółem	80%
		Częściowo	20%
	NIE	20%	
Pacjenci wymagający wspomaganie oddechowego: BiPAP (%) ^e	TAK	Ogółem	43%
		Częściowo	3%
		W nocy	33%
	NIE	53%	
Osiągnięte kamienie milowe	Sied (%) ^f	54%	

AIMS – Alberta Infant Motor Scale; BiPAP – dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. *biphasic positive airway pressure*); HFMS – Hammersmith Functional Motor Score Expanded; HINE – Hammersmith Infant Neurological Examination; RNS – Revised Hammersmith Score.

a) Leczenie ON-A: 3 pacjentów otrzymało leczenie ON-A w ramach MAP, 1 pacjent otrzymał leczenie ON-A po zgłoszeniu lekarza do programu leczenia pojedynczych pacjentów, 17 pacjentów otrzymało leczenie ON-A po uzyskaniu rejestracji ON-A przez FDA.

b) Dzieci zdiagnozowane w ramach badań skriningowych (5 dzieci).

c) Nie u wszystkich dzieci przeprowadzono ocenę w skali CHOP-INTEND. Ze względu na fakt, że było to badanie wielośrodkowe i retrospektywne u niektórych dzieci stosowane były inne skale: Bayley (motoryka duża, wartość surowa), HINE, AIMS, HFMS, RNS.

d) Dane dostępne dla 15 pacjentów.

e) Dane dostępne dla 20 pacjentów.

f) W badaniu nie sprecyzowano definicji tego kamienia milowego, obecności lub braku wsparcia oraz czasu trwania sied. Dane dostępne dla 13 pacjentów.

Tabela 151. Latzer 2023 - charakterystyka wyjściowa pacjentów i ocena badania [216]

Tokaty Latzer 2023		
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne.		
Wszyscy uczestnicy byli leczeni pojedynczą dożylną dawką ON-A w okresie od listopada 2019 r. do kwietnia 2021 r.		
Dane dotyczące badania		
Wiarygodność badania - ocena wg skali NICE (pkt)	3/8	
Podtyp badania według oceny AOTMIIT	IVB	
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo i skuteczność ON-A 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> Ocena postępu choroby – skala CHOP-INTEND, HFMSE 	
Utrata pacjentów z badania, n (%)	1	
Źródła finansowania	Brak danych	
Kryteria włączenia/wyłączenia		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowany i genetycznie potwierdzony SMA typu 1 i 2 z homozygotycznymi delecjami genu SMN1 i dwiema do trzech kopiami genu SMN2. 	
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Brak 	
Populacja		
Liczoność populacji, N	25	
Płeć męska (n)	13	
Wiek pacjentów w miesiącach w momencie rozpoczęcia leczenia	Mediana (zakres) 6,1 miesięcy (3,3 do 17,0)	
Masa ciała w kilogramach w momencie rozpoczęcia leczenia	Mediana (zakres) 6,6 kg (5,2 do 7,7)	
Schemat leczenia przed podaniem ON-A	Brak leczenia	16
	NUS	8
	RYS	1

16.5.4. Badanie pilotażowe Zang 2023

Tabela 152. Zang 2023 – charakterystyka i ocena badania [217]

Zang 2023	
Prospektywne badanie pilotażowe z udziałem dziesięciorga dzieci z objawami SMA typu 1 (dwie kopie SMN2).	
Data włączenia pacjentów do badania: między sierpniem 2020 a lutym 2022 roku.	
Dane dotyczące badania	
Wiarygodność badania - ocena wg skali NICE (pkt)	3/8
Podtyp badania według oceny AOTMIIT	IVA
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena zaburzeń połykania Ocena postępu choroby
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> Ocena zaburzeń połykania – skala FEES, NdSSS, OrSAT Ocena postępu choroby – skala CHOP-INTEND
Utrata pacjentów z badania, n (%)	Brak
Źródła finansowania	Brak finansowania; Finansowanie Open Access umożliwione przez

Projekt DEAL		
Kryteria włączenia/wykluczenia		
Kryteria włączenia		• Diagnoza SMA 1
Kryteria wykluczenia		• Brak
Populacja		
Liczba populacji, N		10
Płeć, n	męska	5
	żeńską	5
Wiek pacjentów w miesiącach w momencie wystąpienia objawów	Mediana (zakres)	2,0 miesiące (zakres 0-7,0)
Wiek pacjentów w miesiącach w momencie rozpoczęcia leczenia	Mediana (zakres)	3,8 miesiące (0,7 –8,9)
Wiek pacjentów w miesiącach w momencie włączenia do badania	Mediana (zakres)	9,4 miesiące (0,4 –25,2)
Schemat leczenia	Wyłącznie ON-A	9
	Wcześniej leczeni NUS	5
	Wyłącznie RYS	1
Typ SMA (%)	Przedobjawowy	bd
	Objawowi	bd
	SMA1	0
	SMA2	10
	SMA3	0
Liczba kopii SMN2 (%)	1	0
	2	10
	3	0
Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie rozpoczęcia leczenia	Mediana (zakres)	26,5 (13 –35)
Liczba dzieci z fascykulacją języka		10
Liczba dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z dystafią		6
Karmienie doustne	Doustne (NST; PEG)	3 (4:1)
	Przez zgłębnik (mediana wieku)	6,8 miesiący (0,1–21,9)

16.5.5. Badanie Zhuang 2023

Tabela 153. Zhuang 2023 - charakterystyka i ocena badania [218]

Zhuang 2023		
Do analizy bezpieczeństwa leków wykorzystano bazę danych FDA- Adverse Event Reporting System., a do oszacowania sygnałów bezpieczeństwa zastosowano podejście przypadek (lek SMA)/przypadek (wszystkie inne leki w bazie danych) poprzez analizę nieproporcjonalności i iloraz szans zgłoszenia zdarzenia (ang. reporting odds ratio, ROR). Analiza Veen została przeprowadzona w celu porównania i wyboru idiosyncrasykicznych (niezwykłych) zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z każdym lekiem.		
Dane dotyczące badania		
Wiarygodność badania - ocena wg skali NICE (pkt)	4/8	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IVB	
Oceniwane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena profilu bezpieczeństwa leków stosowanych w SMA (ON-A, NUS, RYS) 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> analiza dysproporcjonalności (COS) analiza Veen 	
Utrata pacjentów z badania, n (%)	Nie dotyczy	
Źródła finansowania	Brak danych	
Kryteria włączenia/wykluczenia		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Lek SMA 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> bd 	
Raportowane przypadki zdarzeń niepożądanych, n		
Terapia	ON-A	1277
	NUS	3324
	RYS	1184
Mediana masy ciała pacjentów (kg)	ON-A	8,4
	NUS	16,3
	RYS	37,2

16.6. Dodatkowe dane analizowane w badaniu SPRINT

Analizie poddano zmiany w zakresie przewodnictwa ruchowego u dzieci z przedobjawową postacią SMA. Różnice w przewodnictwie ruchowym po zastosowaniu terapii genowej w obu populacjach pacjentów (2 lub 3 kopie genu SMN2), względem wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. W przypadku pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badania SPRINT, [REDACTED]

Wśród 14 dzieci z przedobjawową postacią SMA oraz 2 kopiami genu SMN2 mediana parametru amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego wzrosła o 0,60 mV (zakres: 1,3; 4,0), względem wartości wyjściowej wynoszącej 3,9 mV (zakres: 2,1; 6,1mV), osiągając maksymalną wartość po zastosowaniu leku na poziomie 4,5 mV (mediana).

W populacji dzieci z 3 kopiami genu SMN2 mediana parametru amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego wzrosła o 0,60 mV (zakres: 1,3; 4,0), względem wartości wyjściowej wynoszącej 3,9 mV (zakres: 2,1; 6,1mV), osiągając maksymalną wartość po zastosowaniu leku na poziomie 4,5 mV (mediana).

Wśród 14 dzieci z przedobjawową postacią SMA oraz 2 kopiami genu SMN2 mediana parametru amplitudy

CMAP dla nerwu strzałkowego wzrosła o 1,80 mV (zakres: -0,6; 5,0), względem wartości wyjściowej wynoszącej 4,10 mV (zakres: 2,7;-7,0), osiągając maksymalną wartość po zastosowaniu leku na poziomie 6,00 mV (mediana).

Tabela 13.4

Zmiana w skali resztkowej mięśniowej o potencjale czynnościowym QMAP (mV) po zastosowaniu ON-A względem wartości wyjściowej w badaniu SPRI NT oraz względem wartości wyjściowej w badaniu LT-001 (średnie badanie SPRI NT) w tempie przechodzenia waga: SMA

Parametr QMAP (mV)	SPRI NT									
	DCS: czerwiec 2021 r.									
	2 kopie SMINZ					3 kopie SMINZ				
n*	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Różnica średnich zmian (SE) ^a	p	n*	Średnia(SD)	Mediana (min; max)	Różnica średnich zmian (SE) ^a	p	3 kopie SMINZ
Wartość wyjściowa	14	3,71 (1,228)	3,85 (2,1; 6,1)	-	-	15	4,26 (1,075)	4,10 (2,7;-7,0)	-	-
Maksymalna wartość po podaniu ON-A	14	4,66 (1,389)	4,50 (2,6;6,8)	-	-	15	6,18 (1,252)	6,00 (4,2; 8,5)	-	-
Zmiana względem wartości wyjściowej	14	0,95 (1,437)	0,60 (-1,3;4,0)	0,95 (0,354)	0,0192	15	1,92 (1,779)	1,80 (-0,6; 5,0)	1,92 (0,331)	<0,0001
Wiek: 6 mies. ^{AA}	3	-0,44 (1,781)	-0,45 (-3,0; 4,0)	-0,47(0,343)	0,1849	13	1,15 (1,965)	0,80 (-2,2; 4,2)	0,94 (0,351)	0,0168
Wiek: 12 mies. ^{AA}	13	-0,31 (1,521)	-0,30 (-2,2;3,1)	-0,01(0,359)	0,9886	9	0,56 (1,033)	0,80 (-1,2; 1,8)	0,75 (0,399)	0,0782
Wiek: 18 mies. ^{AA}	14	0,67 (1,278)	0,50 (-1,4; 2,8)	0,66 (0,343)	0,0691	7	1,80 (1,860)	1,90 (-0,2; 5,0)	1,73 (0,443)	0,0013
Wiek: 24 mies. ^{AA}	bd	bd	bd	bd	bd	8	1,26 (1,193)	1,15 (0,0; 2,7)	1,57 (0,419)	0,0018

* Średnia wieku pacjentów w momencie przyjęcia do grupy badawczej to 20,6 dnia (SD: 7,9)

** Średnia wieku pacjentów w momencie przyjęcia do grupy badawczej to 28,7 dnia (SD: 11,68)

^a Obliczona metoda najmniejszych kwadratów (ang. LS, least squares)

^{AA} Zmiana względem wartości wyjściowej obliczona metodą wielokrotnych pomiarów (ang. mixed model with repeat measurement)

16.7. Badanie dla ON-A: STRIVE-AP

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano również zakończone badanie STRIVE-AP – jednoramienne badanie III fazy typu open-label, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ON-A w terapii dzieci z klinicznie rozpoznanym objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni 5q typu pierwszego (SMA1). Do badania włączono 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie. Do badania włączono pacjentów z 1 lub 2 kopiami SMN2.

Warto podkreślić, iż badanie zostało zaprojektowane jako wielośrodkowa próba kliniczna z ośrodkami rozmieszczonymi w Japonii, Południowej Korei oraz Tajwanie. Pięciu pacjentów włączono do fazy skryningu, z czego tylko 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka w Tajwanie włączono do badania i przyjęło jedna dawkę ON-A.

Badanie STRIVE-AP zostało już zakończone, ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych badania STRIVE-AP są wyniki przedstawione w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) oraz [REDACTED]

Dodatkowo, badanie STRIVE-AP zostało uwzględnione m.in. w opracowaniu wtórnym Day 2021³⁴ dotyczącym profilu bezpieczeństwa ON-A, przy czym wskazana publikacja nie stanowi pierwotnego źródła danych dotyczących omawianej próby klinicznej, a wykorzystywane dane również pochodzą najprawdopodobniej z rejestru badań klinicznych ClinicalTrials.gov (brak podanej referencji do wskazanego badania).

Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby wynoszącą zaledwie 2 pacjentów. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu odstąpili od oceny wiarygodności wskazanego badania, jak również wyniki badania STRIVE-AP nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu.

Główne kryteria włączenia do badania STRIVE-AP stanowiły:

- wiek <6 mies. w dniu podania ON-A,
- diagnoza SMA1 zdefiniowana jako obecność biallelicznej mutacji genu SMN1.

Ponadto kryterium włączenia do badania STRIVE-AP stanowiło posiadanie aktualnych szczepień wieku dziecięcego oraz przeprowadzony test polykrania przed podaniem ON-A.

Z badań dla ON-A wykluczano pacjentów uprzednio otrzymujących leczenie stosowane z intencją wyleczenia SMA, w tym stosowanie przed włączeniem do badania NUS. Szczegółowa charakterystyka pacjentów została przedstawiono w tabeli 16.4.5.

Badanie STRIVE-AP charakteryzowało się znacząco mniejszą próbą (2 pacjentów) w porównaniu z badaniami STRIVE-US (22 pacjentów) oraz STRIVE-EU (33 pacjentów).

Oceniana interwencja (ON-A) była podawana w badaniu STRIVE-AP zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem tj. jednorazowe dożylnie podanie ON-A w dawce 11×10^{14} vg/kg mc. Okres obserwacji zdefiniowano jako czas do momentu osiągnięcia 18 mies. życia (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.).

³⁴ Day JW, Mandell JR, Mercuri E, Finkel RS, Strauss KA, Klein A, Tauscher-Waniewski S, Tokov FF, Reyna SP, Chand DH. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogen Aposerovoc Therapy. *Drug Saf.* 2021 Oct;44(10):1109-1119. doi: 10.1007/s40264-021-01107-6. Epub 2021 Aug 12. Erratum in: *Drug Saf.* 2022 Feb;45(2):191-192.

16.7.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna ON-A została przeprowadzona w populacji pacjentów z objawowym SMA typu pierwszego, którzy otrzymali ocenianą interwencję w wieku <6 miesiąca życia (<180 dni życia). Wyniki przedstawiono przy zachowaniu analizu ITT, tj. w populacji wszystkich włączonych pacjentów (N=2).

Okres obserwacji dla pierwszorzędowego punktu końcowego (samodzielny siad ≥ 10 sekund) dotyczył 18 miesiąca życia, natomiast drugorzędowego punktu końcowego (EFS) 14 miesiąca życia.

16.7.2. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania STRIVE-AP osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad ≥ 10 s zgodnie z definicjami WHO-MGRS (ang. *World Health Organization Multicentre Growth Reference Study*).

Wyniki przedstawiono dla populacji ITT. Okres obserwacji: ukończenie 18 miesiąca życia. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego we wnioskowanej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 155. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielny siad ≥ 10 sekund) w populacji z objawowym SMA: ON-A (STRIVE-AP) [122]

Przeżycie wolne od zdarzenia, n/N (%)	ON-A 18 miesiąca życia (N=2)
Samodzielny siad ≥ 10 sekund	1/2 (50)

^aDla okresu obserwacji wynoszącego do 14 miesiąca życia pts.

W 14. miesiącu życia przeżycie wolnego od zdarzenia osiągnęli wszyscy pacjenci (100%). W populacji pacjentów leczonych ON-A w badaniu STRIVE-AP nie odnotowano żadnego przypadku zgonu lub konieczności stałej wentylacji lub wycofania z badania.

Jeden z dwóch analizowanych dzieci (50%) osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy badania tj. siedział samodzielnie przez co najmniej 10 sekund.

Wyniki dla dłuższego follow-up zostały przedstawione w [REDACTED], do którego byli kwalifikowani pacjenci po zakończeniu m.in. badania STRIVE-AP.

16.7.3. Przeżycie wolne od zdarzenia

W badaniu STRIVE-AP analizowano przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) zdefiniowane jako liczba pacjentów, u których nie wystąpił zgon, nie wymagali konieczności stałej wentylacji oraz nie przegrali udziału w badaniu do 14. miesiąca życia. EFS został przedstawiony dla 14 miesiąca życia włączonych pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego (EFS) we wnioskowanej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 156. Przeżycie wolne od zdarzenia w populacji z objawowym SMA: ON-A (STRIVE-AP) [122]

Przeżycie wolne od zdarzenia, n/N (%)	ON-A Do 14 miesiąca życia (N=2)
Brak zgonu, brak konieczności stałej wentylacji, brak wycofania z badania ^a	2/2 (100)

^aDla okresu obserwacji wynoszącego do 14 miesiąca życia pts.

W 14. miesiącu życia przeżycie wolnego od zdarzenia osiągnęli wszyscy pacjenci (100%). W populacji pacjentów

leczonych ON-A w badaniu STRIVE-AP nie odnotowano żadnego przypadku zgonu lub konieczności stałej wentylacji lub wycofania z badania.

16.7.4. Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę bezpieczeństwa terapii ON-A u dwóch pacjentów z objawowym SMA typu 1 w oparciu o wyniki pochodzące z badania STRIVE-AP.

Do badania STRIVE-AP włączono dwóch pacjentów. U obu pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (100%), a u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego (dysfagii). Nie zaobserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem.

Tabela 157. Ocena profilu bezpieczeństwa w populacji z objawowym SMA; ON-A (STRIVE-AP) [122]

Parametr, n (%)	STRIVE-AP
	Osiągnięcie 18 miesięcy życia (N=2)
Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	2 (100)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (50)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0 (0)
Zgony	0 (0)
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
▪ Dysfagia	1 (50)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAEs)^a	
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	
▪ Rozszczep podniebienia	1 (50)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
▪ Dysfagia	2 (100)
▪ Niedoczynność przewodu pokarmowego	1 (50)
▪ Choroba refluksowa przełyku	1 (50)
▪ Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (50)
▪ Przepuklina rozworu przełykowego (ang. <i>Hiatus hernia</i>)	1 (50)
Zaburzenia ogólne	
▪ Gorączka	1 (50)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
▪ Zapalenie gardła (abg. <i>Pharyngitis</i>)	1 (50)
▪ Zapalenie dziąseł (ang. <i>Gingivitis</i>)	1 (50)
▪ Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (50)
▪ Zakażenie dróg moczowych	1 (50)
Badania laboratoryjne	

Parametr, n (%)	STRIVE-AP Osiągnięcie 18 miesięcy życia (N=2)
• Obecność glukozy w moczu	1 (50)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	
• Niewydolność (brak) rozwoju (ang. <i>Failure to thrive</i>)	2 (100)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
• Niewydolność oddechowa (ang. <i>Respiratory distress</i>)	1 (50)
• Szmerły oddechowe o niskiej częstotliwości (ang. <i>Rhonchi</i>)	1 (50)
• Przyspieszenia częstości oddechów (ang. <i>Tachypnoea</i>)	1 (50)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
• Egzem	1 (50)
• Wysypka pieluszkowa	1 (50)
• Wysypka	1 (50)

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*); MEDDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) wersja 23.0; Zdarzenia niepożądane inne niż SAEs

10.8. Badanie długoterminowe

[Redacted text block containing details of the long-term study]

16.9. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

16.9.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 30. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg *cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)*

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją 	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) 	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI

2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędów		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędów		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę		ND / T / PT / PN / N / BI

punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędów		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasklepiene dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skali, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędów		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
Ogólne ryzyko błędów systematycznych		
Ocena ryzyka błędów		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest ogólne przewidywalne ryzyko błędów systematycznych?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędów systematycznych: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

Tabela 30. Ocena ryzyka błędów systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: Przeżycie bez progresji choroby (ENDEAR)

Ocena ryzyka błędów systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	Projekt badania: = ENDEAR Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NUS
Komparator	terapia pozorowana (PLC)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów:	
Odpowiedź	* punkt końcowy: a) Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju motorycznego (w skali HINE) b) Czas wolny od zdarzenia (EFS, ang. event-free survival)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skrapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	

Odpowiedź		a) 37/73 (51%) vs 0/37 (0%) b) HR = 0,53 95% CI [0,32; 0,89]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<ul style="list-style-type: none"> o do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) 		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<ul style="list-style-type: none"> o Nie dotyczy 		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<ul style="list-style-type: none"> o Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania o Protokół badania 		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na czas trwania choroby (wiek pacjenta w momencie badań przesiewowych pomniejszony o wiek w momencie wystąpienia objawów; ≤12 tyg. vs >12 tyg.) z wykorzystaniem systemu VRS/WRS (ang. Interactive Voice/Web-Response System).	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Różnice pomiędzy grupami w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek w momencie diagnozy SMA (średnia: 12,6 mies. vs 17,3 mies.) • Wymaganego wspomaganie oddechowego (26% vs 13%) • Obecność objawów SMA (średnia: 7,9 mies. vs 9,6 mies.) 	T
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. W grupie PL wykonywano niewielkie nakłucie igłą miejsca, w którym wykonuje się zwykłą punkcję lędźwiową. Podanie NUS lub terapia pozorowana wykonywane było przez niezaslepiony personel medyczny. Nie mogła to być kluczowa osoba z personelu medycznego (np. badacz, koordynator badania, osoba oceniająca wyniki).	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy wystąpiło odstępstwo od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND

2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		F
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		F
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów	F
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		F
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	PPS oceniła niezależna komisja oceniająca, która była zaslepiena.	F
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND

Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dalej od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezastępienie dane? Lub Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?		+
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skali, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów	+
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		+
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędów systematycznego		
Ocena ryzyka błędów	Istnieje pewne ryzyko błędów z racji braku równowagi odnośnie cech demograficznych i klinicznych (wieku w momencie diagnozy, wymaganego wspomaganie oddechowe oraz obecności objawów SMA).	Średnie (pewne zastrzeżenia)

16.9.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 159. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 160. Ocena badań dla populacji pacjentów przedobjawowych z SMA w skali NICE (SPRINT, ██████, NURTURE, RAINBOWFISH)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	ON-A		NUS	RYS
	SPRINT	██████	NURTURE	RAINBOWFISH
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE (0 pkt.)	██████	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	██████	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
Wynik MAX	7/8 pkt.	██████	7/8 pkt.	7/8 pkt.

Tabela 161. Ocena badań dla populacji pacjentów przedobjawowych z SMA w skali NICE (START, LT-001, STRIVE-UE, STRIVE-US, STRIVE-AP, SHINE, FIREFISH)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	ON-A					NUS	RYS
	START	LT-001	STRIVE-UE	STRIVE-US	STRIVE-AP	SHINE	FIREFISH
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
Wynik MAX	6/8 pkt.	6/8 pkt.	7/8 pkt.	7/8 pkt.	5/8 pkt.	7/8 pkt.	7/8 pkt.

Tabela 162. Ocena wiarygodności badań niERandomizowanych dotyczących efektywności rzeczywistej wg skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	RESTORE	MAP [®] 2019	Wakroop 2020	Tokobly Lotzer 2023	Zong 2023	Zhuang 2023	
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK (1 pkt.)		TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	TAK (1 pkt.)		TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)*		TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)		NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK (1 pkt.)		TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE (0 pkt.)		NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)		NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	TAK (1 pkt.)		NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
Suma punktów (max. 8 pkt.)	7/8 pkt.		4/8 pkt.	6/8 pkt.	3/8 pkt.	5/8 pkt.	4/8 pkt.

16.9.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 163. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędów systematycznych 				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu 				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu 				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> <i>lub</i> co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<p>Jeśli TAK, jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka 				
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?</p>				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu 	<p>Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań 			
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>				
<p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opis populacji <input type="checkbox"/> opis interwencji <input type="checkbox"/> opis komparatorów <input type="checkbox"/> opis punktów końcowych <input type="checkbox"/> opis metodyki badań 	<p>Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji <input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) <input type="checkbox"/> opis ośrodków badania <input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji 			
<p>9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?</p>				
<p>RCTs</p> <p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, i <input type="checkbox"/> z braku zasłepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgonu z dowolnej przyczyny) 	<p>Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, i <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego 			
<p>nRCTs</p> <p>Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, i <input type="checkbox"/> z błędów selekcji 	<p>Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, i <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego 			
<p>10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego) 				
<p>11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?</p>				
<p>RCTs</p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i 	<p>nRCTs</p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna 			

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<p>skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</p> <p><input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności</p>	<input type="checkbox"/>			
<p>oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych</p> <p><input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie</p>				
<p>12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu</p> <p><input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu</p>				
<p>13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu</p> <p><input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki</p>				
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach</p> <p><input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu</p>				
<p>15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu</p>				
<p>16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?</p>				
<p>Jeśli TAK:</p> <p><input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,</p> <p><input type="checkbox"/> autorzy opisać źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów</p>				

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 164. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabod może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 165. Skala AMSTAR 2 (Stevens 2020, 8 kwi 2022, Ende s 2022, Penningshew 2022, Yong 2022)

Domowy	Styczeń 2022	Mar 2022	Ende 2022	Październik 2022	Yong 2022
1. Czy pytańca budowa i tryb życia wykazała do przeglądu syntetycznego zawierającą komponenty odnawialne PCO?	TAK	CZĘŚCOWO TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyłączenie szkodliwych, że jego udział w badaniu jest „nieaktualny” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyłączone materiały odnotowano w protokole?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyłączyli wyłączenia/techniki/rodzaje badań, które wykazano do przeglądu?	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
4. Czy przegląd wykluczenia literatury z powodu braku danych przeglądu było wypracowane?	CZĘŚCOWO TAK	TAK	TAK	TAK	CZĘŚCOWO TAK
5. Czy efekty badań do przeglądu zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch autorów?	NIE	NIE*	TAK	TAK	NIE*
6. Czy efekty badań do przeglądu zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch autorów?	NIE	NIE*	TAK	TAK	NIE*
7. Czy autorzy przeglądu przedawali listę badań wykluczonych i powód ich wyłączenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedawali szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCOWO TAK	NIE	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zaoferowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (jakichkolwiek) każdego z badań włączonych do przeglądu systematycznie?	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali (indeks finansowa) procesy danych badań włączonych?	TAK	TAK*	TAK*	TAK*	NIE
11. Czy zainicjowane przez autorów przeglądu metody identyfikacji syntetycznych danych i badań włączonych były solidne (opracowane)?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ błęd w poszczególnych badaniach włączonych na wyniki metaanalizy lub interpretację wyników?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
13. Czy na etapie interpretacji/oceny wyników przeglądu jego autorzy raportowali błędy z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE DOTYCZY*	TAK	NIE DOTYCZY	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedawali wykazanie/wyłączenia i dyskusję odnośnie zalecanego (lub przeciwnego) w wynikach przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntetycznego autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wyłączenia błędów publikacji (błędy błędów) i prawdopodobny wpływ wyłączenia na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
16. Czy autorzy przeglądu przedawali podjęcie środków i cofnięcie interwencji, uwzględniające otrzymane finansowanie w celu poprawy aktualności przeglądu?	TAK*	TAK	TAK	TAK	TAK
Jeżeli przegląd syntetyczny (niezawierający oceny)					
<p>■ Kolumna całkowitym zsumowano domowy tryb życia. * Brak finansowania zainicjowanego. * Przegląd nie zawiera metaanalizy. # Brak danych</p>					

Tabela 166. Skala AMSTAR 2 (Yang 2023, Al-Tole 2023, Pościół-Morona 2023, Bischof 2021, Ogbonniri 2023, Estera 2022)

Domeny	Yang 2023	Al-Tole 2023	Pościół-Morona 2023	Bischof 2021	Ogbonniri 2023	Estera 2022
1. Czy powstała badaczka i jej role włączone do przeglądu systemu badawczego zawierają komponenty schemat PRDP?	TAK	TAK	TAK	TAK	CZĘŚCOWO TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyłączenie sformułowanie, że jego metodologią ustawiła „a priori” zespół przeprowadzających przegląd oraz czy włączono strategię selektywną od postaći?	TAK	NE	TAK	NE	NE	NE
3. Czy autorzy przeglądu wyłączyli wyłączenie metodologii badań, które włączyły do przeglądu?	NE	NE	TAK	TAK	NE	TAK
4. Czy istnieją wyłączenia literatury z powodu na przykład przeglądu była wyłączonej? (CZĘŚCOWO TAK)	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	TAK
5. Czy włączono do przeglądu co najmniej dwa badania, które włączyły do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NE*	NE*	NE*
6. Czy włączono do przeglądu co najmniej dwa badania, które włączyły do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NE*	NE*	NE*
7. Czy autorzy przeglądu przedawali listę badań włączonych i jasnymi włączyli powód ich włączenia?	NE	NE	TAK	NE	NE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedawali szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu przedawali odpowiednią charakterystykę badania (przebieg, skutki) każdego z badań włączonych do przeglądu systematycznie?	TAK	NE	TAK	NE	NE	NE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania potencjalnych badań włączonych?	NE	NE	NE	NE	NE	NE
11. Czy zastosowano jakieś metody przeglądu metody statystyczne w celu oceny siły dowodów włączonych do przeglądu (np. analiza regresyjna)?	TAK	NE DOTYCZY*	TAK	TAK	NE DOTYCZY*	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ skutków potencjalnych badań włączonych na wyniki metaanalizy lub innej analizy wyników?	NE	NE DOTYCZY*	TAK	NE	NE DOTYCZY*	NE DOTYCZY*
13. Czy na etapie integracji/dyktacji wyników przeglądu (np. autorzy raportowali skutki potencjalnych włączonych badań)?	NE	NE	TAK	NE	NE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedawali charakterystykę wyłączenia i dyktacji odwołania do literatury (np. analizy regresyjnej) w wynikach przeglądu?	NE	NE	TAK	TAK	NE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia symulacji (liczbowej) autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (np. błędy badawcze) i potencjalny wpływ na wyniki przeglądu?	NE	NE DOTYCZY*	NE	NE	NE DOTYCZY*	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedawali podział (np. konfliktu interesów, uwzględnienie otrzymane finansowanie) w celu poprawienia siły dowodów?	TAK	TAK**	TAK	TAK	TAK**	TAK

Jeżeli przegląd spełnia wymagania (podsumowanie oceny)

* Kłopotem centralnym zarządcy domeny krytycznej; * Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano delimitację źródeł finansowania przeglądu; ** Brak finansowania zewnętrznych; * Przejrzyste za pomocą metaanalizy; ** Brak danych

17. PIŚMIENNICTWO

17.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269; <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.
6. Deeks JJ, Higgins JPT. Statistical algorithms in Review Manager 5. Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
7. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. „What to add to nothing?” Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004; 23: 1331-1375
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
12. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Zolgensma®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 07.12.2023 r. [dostęp: 11.01.2024]
13. Program lekowy B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.
- 14. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cochr.ca).
- 15. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
- 16. 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002343> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.].
- 17. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
- 18. Obwieszczenie z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.]
- 19. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza; ostatnia aktualizacja EPAR na stronie: 12.10.2023 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.]
- 20. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Evrysdi; ostatnia aktualizacja EPAR na stronie: 22.09.2023 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.]

21. Raport SMA 2022: „Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów” – Raport <https://www.fsma.pl/2022/11/raport-rdzeniowy-zanik-miesni-sma-efekty-leczenia-sma-w-polsce-w-latach-2019-2022/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.]
22. Medycyna Praktyczna. Czy kolejne 10-lecie przyniesie tak istotne zmiany w leczeniu SMA jak minione lata? 06.12.2023, Marta Kobon-Czarnecka: <https://www.mp.pl/genetyka/aktualnosci/336939,czy-kolejne-10-lecie-przyniesie-tak-istotne-zmiany-w-leczeniu-sma-jak-minione-lata> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024 r.]

17.2. Analiza główna

17.2.1. Populacja z przedobjawowym SMA

Populacja pacjentów z przedobjawowym SMA: ON-A (badanie SPR1NT)

23. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. 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 Jul;28(7):1381-1389.
24. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Wigderson M, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022 Jul;28(7):1390-1397.
25. McGill BE, Schultz M, Swoboda K, Farrar M, Saito K, Metsuo M, Kato T, Spector S, Truncated A, Strauss KA. (2019) AVXS-101 Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): Study Update (39:5226). *Clinical Neurology*.
26. Schultz M, Swoboda K, Farrar MA, McMillan H, Parsons J, Wells C, Ogrinc F, McGill B, Feltner D, L'Italien J, Sproule DM, Strauss K. (2019) AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Study update [abstract P1.6-057, suppl. 15]. *Neurology* Dostęp: https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P1.6-057.
27. Schultz M, Swoboda K, Farrar MA, McMillan H, Parsons J, Kembauer E, Farrow M, Ogrinc F, Feltner DE, McGill B, Spector SA, L'Italien J, Sproule DM, Strauss K. (2019) AVXS-101 gene-replacement in presymptomatic infants with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Clinical trial design and baseline demographics [abstract EPO1152, 26, suppl. 1 s.437]. *European Journal of Neurology*.
28. Schultz M, Swoboda K, Farrar M, McMillan H, Parsons J, Kembauer E, Farrow M, Ogrinc F, Kavanagh S, Feltner D, McGill B, Spector S, L'Italien J, Sproule D, Strauss K. (2019) P.350 Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) in pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) [abstract P.350, vol 29, suppl. 1, s. 5183]. *Neuromuscular Disorders* Dostęp: [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(19\)30900-9/abstract](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(19)30900-9/abstract) (1.4.2020).
29. Strauss KA, Swoboda KJ, Farrar MA, McMillan HJ, Parsons J, Krueger JM, Iannaccone ST, Chiriboga CA, Kwon JM, Saito K, Scoto M, Baldinetti F, Schultz M, Kembauer E, Farrow M, i in. (2019) Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update. *Journal of the Neurological Sciences* 403:268-269.
30. Strauss. (2020) Strauss Onasemnogene Abeparvovec-xioi Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPR1NT Study Update. MDA Virtual Conference 2020. Dostęp: https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/p/2333269/strauss_onasemnogene-abeparvovec-xioi-gene-therapy-in-presymptomatic-spinal-muscular-atrophy%3A-spr1nt-study-update/ [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
31. Dane dot. badania SPR1NT (NCT03303099) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03303099>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
32. Dane dot. badania SPR1NT (NCT03303099) zamieszczone w rejestrze WHO: Single dose gene replacement therapy clinical trial for infants with genetically diagnosed and pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SPR1NT). Dostęp: <http://apps.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004087-35-DE>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
33. Dane dot. badania SPR1NT (NCT03303099) w rejestrze clinicaltrialsregister.eu: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004087-35/BE> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

34. EMA. (2020) Assessment report Zolgensma. International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

39. Rekord badania LT-002 na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042023): <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042023> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

Populacja pacjentów z przedobijawowym SMA: NUS (badanie NURTURE)

40. Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong Y-J, i in. (2019) Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders* 29(11):842–856.
41. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Nazario AN, Parsons JA, Fehmann A, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Zhu C, Reynaud S, Lago TR, Paradis AD, Foster R, Chin R, Berger Z; NURTURE Study Group. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 3-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve*. 2023 Aug;68(2):157-170. doi: 10.1002/mus.27853.
42. Dane dot. badania NURTURE (NCT02386333) zamieszczone w rejestrze [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02386333): <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02386333> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
43. Dane dot. badania NURTURE (NCT02386333) zamieszczone w rejestrze WHO: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). Dostęp: apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386333 [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
44. Dane dot. badania NURTURE (NCT02386333) w rejestrze [clinicaltrialsregister.eu](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001870-16/DE) (Eudra) An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 (NURTURE). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001870-16/DE> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
45. ICER. (2019) Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Dostęp: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_002419.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
46. EMA. (2017) Assessment report. Spinraza International non-proprietary name: nusinersen Procedure No. EMEA/H/C/004312/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
47. FDA. (2017) Center for drug evaluation and research. Mediaci review(s). Application number: 209331Orig1s000. Spinraza. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/209331orig1s000medr.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
48. Bertini E, Hwu WL, Reyna SP, Zhong ZJ, De Vivo DC. (2017) Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study (abstract E14, vol. 21, suppl. 1). *European Journal of Paediatric Neurology*.
49. De Vivo DC, Hwu WL, Reyna SP, Farwell W, Gheuens S, Sun P, Zhong ZJ, Su J, Schneider E, Bertini E. (2017) Interim Efficacy and Safety Results from the Phase 2 NURTURE Study Evaluating Nusinersen in Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy (abstract 546.003, 88, suppl. 16). *Neurology* Dostęp: https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/546.003. [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
50. De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Foster R, Gheuens S, Farwell W, Reyna S. (2017) One-year outcomes following treatment with nusinersen: Interim results from the NURTURE study of presymptomatic infants with genetically diagnosed spinal muscular [82, S265-266]. *Annals of Neurology*.

31. Crawford T, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Foster R, Bhan I, Farwell W, Reyna S. (2018) Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): Interim efficacy and safety results from the phase 2 nurture study [84:5392]. *Annals of Neurology*.
32. De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Foster R, Bhan I, Gheuens S, Farwell W, Reyna SP, Vajsar J. (2018) Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the Phase 2 NURTURE study [43:512-513]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*.
33. Bertini E. (2019) The importance of early treatment: New NURTURE data (38:90). *Acta Myologica* Dostęp: https://www.actamyologica.it/wp-content/uploads/2019/05/RivACTA_Myologica_2_19.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
34. De Vivo DC, Topaloglu H, Swoboda K, Bertini E, Hwu WL, Crawford T, Foster R, Bhan I, Fradette S, Reyna S. (2019) Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study [abstract 525.001, 92, suppl. 15]. *Neurology*.
35. Ryan M, Vivo DD, Bertini E, Hwu W, Crawford T, Swoboda K, Finkel R, Kirschner J, Kuntz N, Parsons J, Butterfield R, Topaloglu H, Omran TB, Sansone V, Jong Y, i in. (2019) Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim results from the phase 2 NURTURE study [abstract P.356, vol. 29, suppl. 1, s. 5183]. *Neuromuscular Disorders* 29:5183.
36. Sansone VA, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Crawford T, Swoboda K, Finkel R, Kirschner J, Kuntz N, Parsons J, Ryan M, Butterfield R, Topaloglu H, Ben-Omran T, Jong Y-I, i in. (2019) Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim results from the phase 2 NURTURE study [abstract O3110, 26, suppl.1, s. 83]. *European Journal of Neurology*.
37. Swoboda MD, Valeria A, Sansone MD, Darryl C De Vivo MD, Enrico Bertini MD, Wuh-Liang Hwu MD, PhD, Corinne Makepeace, Justin Bohn, Russell Chin, Stephanie Raynaud, Angela D. Paradis ScD. Preserved swallowing function in infants who initiated nusinersen treatment in the presymptomatic stage of SMA: results from the NURTURE study. MDA Clinical & Scientific Conference 2023; <https://www.mdacconference.org/abstract-library/preserved-swallowing-function-in-infants-who-initiated-nusinersen-treatment-in-the-presymptomatic-stage-of-sma-results-from-the-nurture-study/> [ostatni dostęp: 11.01.2024].
38. Sansone V, Swoboda K, De Vivo D, Bertini E, Hwu W, Makepeace C, Bohn J, Chin R, Raynaud S and Paradis A. SMA - TREATMENT: EP.282 Preserved swallowing function in infants who initiated nusinersen treatment in the presymptomatic stage of SMA: results from the NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1):5133-5136.
39. Beranello G, Swoboda K J, Sansone V A, De Vivo D C, Bertini E, Hwu W L, Makepeace C, Bohn J, Chin R, Raynaud S and Paradis A. Preserved swallowing function in infants who initiated nusinersen treatment in the presymptomatic stage of SMA: Results from the NURTURE study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(SUPPL 1):67-68.
60. Servais L, Finkel R S, Kirschner J, Mercuri E, De Vivo Dc, Bertini E, Foster R, Gambino G, Ramirez-Schrempf D, Chin R, Garofalo S and Farwell W. Longer-term effects of Nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1):23.

Populacja pacjentów z przedobjawowym SMA: RYS (badanie RAINBOWFISH)

61. Finkel R, Farrar M, Servais L, Vlodevets D, Zanoteli E, Al-Muhaizea M, Pruffer A, Nelson L, Fischer C, Gerber M, Gorni K, Kletzl H, Palfreeman L, Gaki E, Fontours P, Bertini E. P212 RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the 28th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS), Charleston, USA; October 3-7, 2023.
62. Finkel R, Farrar M, Servais L, Vlodevets D, Zanoteli E, Al-Muhaizea M, Pruffer A, Nelson L, Fischer C, Gerber M, Gorni K, Kletzl H, Palfreeman L, Gaki E, Fontours P and Bertini E. RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1):584-585.
63. Palfreeman L, Servais L, Farrar M A, Vlodevets D, Zanoteli E, Al-Muhaizea M, Finkel R S, Nelson L, Pruffer A, Wang Y, Fisher C, Gerber M, Gorni K, Kletzl H, Scalco R S and Bertini E. RAINBOWFISH: Preliminary Efficacy and Safety Data in Risdiplam-Treated Infants with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2023. 63(Supplement 1):93.
64. Finkel RS, Farrar MA, D Vlodevets, L Servais, i inn. RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA. AAN 2022; prezentacja: <https://medically.gene.com/content/dam/pdmshub/restricted/neurology/aan-2022/AAN-2022-poster-richard-RAINBOWFISH-a-study-of-risdiplam-in-infants.pdf>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

65. Finkel R, Farrar M, Vlodavets D, Zanoteli E, Al-Muhaizea M, Nelson L, Pruffer A, Servais L, Wang Y, Fisher C, Gerber M, Gorni K, Kletzl H, Palfreeman L, Scalco R and Bertini E. FP.24 RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2022. 32(Supplement 1)|S83-S86.
66. Finkel RS, Farrar MA, Vlodavets D, i inn. RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the 27th International Annual Congress of the World Muscle Society, Halifax, Canada, October 11–13, 2022 <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/wms-2022/WMS-2022-poster-richard-RAINBOWFISH-preliminary-efficacy-and-safety-data-in-risdiplam.pdf> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
67. Finkel, R. S., Farrar, M. A., Vlodavets, D., Servais, L., Zanoteli, E., Al-Muhaizea, M., Nelson, L., Pruffer, A., Wang, Y., Fisher, C., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. and Bertini, E. RAINBOWFISH: Preliminary Efficacy and Safety Data in Risdiplam-Treated Infants with Presymptomatic SMA. *Neurology*. Conference: 74th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2022. 98(18 SUPPL)
68. Servais, L., Farrar, M., Vlodavets, D., Zanoteli, E., Al-Muhaizea, M., Finkel, R., Nelson, L., Pruffer, A., Wang, Y., Fisher, C., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. and Bertini, E. 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; *Acta Myologica*. 2022. 41(3 Supplement 1)|31-32.
69. Bertini, E., Al-Muhaizea, M., Farrar, M., Nelson, L., Pruffer De Araujo, A. Q. C., Servais, L., Wang, Y., Zanoteli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. S. and Finkel, R. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic SMA. *European Journal of Neurology*. 2021. 28(SUPPL 1)|396. Prezentacja: <https://www.cuba.dialogoroche.com/content/dam/roche-dialogo/global-assets/downloadable-assets/neurology/roche-can-2021/presentaciones/rainbowfish-a-study-of-risdiplam-in-newborns-with-presymptomatic-spinal-muscular-atrophy.pdf> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
70. Finkel, R. S., Al-Muhaizea, M., Farrar, M. A., Nelson, L., Pruffer, A., Servais, L., Wang, Y., Zanoteli, E., Palfreeman, L., El-Khairi, M., Gorni, K., Kletzl, H., Gerber, M., Scalco, R. S. and Bertini, E. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neurology*. Conference: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2021. 96(13 SUPPL 1).
71. Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., RAINBOWFISH: A study of risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), *Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical and Scientific Conference*, March 13–18th 2021 (poster)
72. Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2021 (prezentacja)
73. Dane dot. badania RAINBOWFISH (NCT03779334) zamieszczone w rejestrze [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov): <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03779334> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
74. Raport EMA 2023; Assessment report Evrysdi International non-proprietary name: risdiplam; 20 July 2023 EMA/CHMP/391797/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evrysdi-h-c-003143-i-0003-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

17.2.2. Populacja z objawowym SMA

Populacja pacjentów z objawowym SMA: ON-A

75. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, i in. (2017) Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 377(18):1713–1722.
76. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kothe K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, Church K, Lehman K, Sproule DM, Dabbous O, Maru B, Berry K, Arnold WD, Kissel JT, Mendell JR, i in. (2019) Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric Pulmonology* 54(2):179–183.
77. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, Nagendran S, Sproule DM, Feltner DE, Wells C, Ogrinc F, Menier M, L'Italien J, Arnold WD, Kissel JT, i in. (2019) AVXS-101 (Onasemnogene Apeparwovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *Journal of Neuromuscular Diseases* 6(3):307–317.
78. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McCoy M, Lehman KJ, Church K, Sproule DM, Nagendran S, Menier M, Feltner DE, Wells C, Kissel JT, Al-Zaidy S, i in. (2019) Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatric Neurology* 98:39–43.

79. Dabbous D, Sproule D, Feltner D, Droegge M, Khan F, Arjunji R. (2019) The value of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1. 4035 (2019) 103889 s.59. *Journal of the Neurological Sciences*.
80. Kaufmann P, Foust K, Kaspar A, Kaspar BK, Mendell J. (2019) AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy (SMA): From bench to bedside. 6:539-560 [abstract MND13]. *Journal of Neuromuscular Diseases*.
81. Mendell J. (2019) Gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the onasemnogene abeparvovec phase 1/2A clinical trial. 4035 (2019) 104984, s.271. *Journal of the Neurological Sciences*.
82. Dane dot. badania NCT02122932 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (START). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122932>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
83. Dane dot. Badania START zamieszczone w rejestrze badań klinicznych clinicaltrialsregister.eu: Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (START). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001233-27/3rd>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
84. ICER. (2019) Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Dostęp: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_082419.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
85. EMA. (2020) Assessment report Zolgensma. International non-proprietary name: onasemnogene abeparvovec Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
86. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) FDA Approval History. Dostęp: <https://www.drugs.com/history/zolgensma.html>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
91. Mendell, Shell R, Lehman, McColly M, Lowes L, Alfano L, Miller N, Iammarino M, Church K, Ogrinc F, Guyang H, Kambauer E, Shah S, L'Italien J, Sproule D, i in. (2019) P.331 Gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): long-term follow-up from the onasemnogene abeparvovec phase 1/2a clinical trial. 29:5184. *Neuromuscular Disorders*.
92. Mendell, Shell R, Lehman K, McColly, Lowes L, Alfano L, Miller N, Iammarino M, Church K, Ogrinc F, Guyang H, Kambauer E, Shah S, L'Italien J, Sproule D, i in. (2019) AVXS-101 gene-replacement therapy in spinal muscular atrophy type 1: Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial. proceedings of the XXX Congress of the Italian Society of Myology 38:104-105. *Acta Myologica*.
93. Mendell J. (2019) Gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the onasemnogene abeparvovec phase 1/2A clinical trial. 4035 (2019) 104984, s.271. *Journal of the Neurological Sciences*.
94. Mendell. (2020) Mendell Gene Therapy (GT) in Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Long-Term Follow-Up From the Onasemnogene Abeparvovec-xioi Phase 1 Clinical Trial. MDA Virtual Conference 2020. Dostęp: https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/tp/2335206/mendell_gene-therapy-%28gt%29-in-spinal-muscular-atrophy-type-1-%28sma1%29%3A-long-term-follow-up-from-the-onasemnogene-abeparvovec-xioi-phase-1-clinical-trial/ [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
95. Dane dot. badania NCT03421977 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
96. Dane dot. badania NCT03421977 zamieszczone w rejestrze WHO: Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 START. Dostęp: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421977> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
97. Day JW, Chiriboga-Klein CA, Crawford T. (2018) Zero incidence of adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) antibodies in a cohort of 27 spinal muscular atrophy (SMA) type 1 patients. 38:316 (abstract 33). *Muscle and Nerve*.

98. Day JW, Feltner D, Ogrinc F. (2018) AVXS-101 gene replacement therapy for SMA type 1: Pivotal study (STRIVE) update. Vol. 90 Number 24 :e2187. American Academy of Neurology.
99. Day J, Chiriboga C, Crawford T, Darras B, Finkel R, Connolly A, Iannaccone S, Kuntz N, Peña L, Schultz M, Shieh P, Smith E, Feltner D, Ogrinc F, Ouyang H, i in. (2019) P.349 Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy Type 1 (SMA1): Pivotal phase 3 study (STRIVE) update. *Neuromuscular Disorders* 29:S183.
100. Day J, Chiriboga C, Crawford T. (2019) AVXS-101 gene replacement for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Pivotal study (STRIVE) update. 31:S226. No To Hattatsu.
101. Day J, Chiriboga C, Crawford T. (2019) AVXS-101 gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1: pivotal phase 3 study (STRIVE) Update. Proceedings of the XIX congress of the Italian Society of Myology. 38:S103. *Acta Myologica*.
102. Day. (2020) Day Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Completed Phase 3 US Study (STRIVE) Efficacy and Safety. MDA Virtual Conference 2020. Dostęp: https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/tp/2335297/day_onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-for-spinal-muscular-atrophy-type-1%3A-completed-phase-3-us-study-%28strive%29-efficacy-and-safety/ [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
103. Mercuri E, Baranello G, Day JW. (2019) AVXS-101 gene replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Pivotal studies clinical update (STRIVE-EU and STRIVE) Vol 26 (suppl 1) EPR2049. *European Journal of Neurology*.
104. Mercuri E. (2019) Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Global pivotal phase 3 study program (STRIVE-US, STRIVE-EU). 2019;403:277-278. *Journal of the Neurological Sciences*.
105. Mercuri. (2020) Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Pivotal phase 3 studies clinical update (STRIVE-EU and STRIVE-US). 2020;62:7. *Developmental Medicine and Child Neurology*.
106. Shell. (2019) AVXS-101 gene replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Pivotal phase 3 study (STRIVE) update. 2019;199. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
107. Shell. (2019) Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Preliminary pulmonary and ventilatory findings from the phase 3. 2019;74:A42. *Thorax*.
108. Shell R, Day J w., Chiriboga C a., Crawford T o., Darras B t., Finkel R z., Connolly A m., Iannaccone S t., Kuntz N l., Peña L d. m., Shieh P b., Smith E c., Kwon J m., Zaidman C, Schultz M, i in. (2020) Onasemnogene Abeparvovec-vioi Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Pulmonary and Ventilatory Findings from the Pivotal Phase 3 US Study (STRIVE). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;201:A3974. *American Thoracic Society* Dostęp: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3974 [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
109. Chand. (2020) Chand Intravenous Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: Integrated Safety Report. MDA Virtual Conference 2020. Dostęp: https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/tp/2335292/chand_intravenous-onasemnogene-abeparvovec-for-spinal-muscular-atrophy%3A-integrated-safety-report/ [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
110. Dane dot. badania NCT03306277 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-US). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
111. Dane dot. badania NCT03306277 zamieszczone w rejestrze WHO. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 STRIVE. Dostęp: <http://apps.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306277>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
112. Dane dot. badania NCT03306277 zamieszczone w rejestrze www.clinicaltrialsregister.eu (Eudra) Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (STRIVE-US). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000093-38/3rd>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
113. Muntoni F, Baranello G, Bruno C, Corti S, Masson R, Straub V, Vita G, Ernst U, Kembauer E, Williamson S, Ouyang H, Feltner DE, Meriggioli M, Lawrov A, L'Italiani J, i in. (2019) Study Design of STRIVE-EU, a Phase 3 Trial of AVXS-101 Gene-Replacement Therapy (GRT) in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1) in Europe. EPD3149. Georg Thieme Verlag KG Dostęp: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1698171>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

114. Dane dot. badania NCT03461289 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
115. Dane dot. badania NCT03461289 zamieszczone w rejestrze WHO. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 STRIVE-EU. Dostęp: <http://apps.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461289>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
116. Dane dot. badania NCT03461289 zamieszczone w rejestrze Eudra. Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous Infusion (STRIVE-EU). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000266-29/GB>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
117. Mendell J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., McCollly, M., Lowes, L. P., Aifano, L. N., Reash, N. F., Iammarino, M. A., Church, K. R., Kleyn, A., Meriggioli, M. N. and Shell, R. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurology*. 2021. 78(7)(834-841)
118. Mendell, J., Wigderson, M., Alecu, I., Yang, L., Mehl, L. and Connolly, A. Long-term follow-up of onasemnogene abeparvovec gene therapy in patients with spinal muscular atrophy (SMA) type 1. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1)(588).
119. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Peña LDM, Shieh PB, Smith EC, Kwon JM, Zaidman CM, Schultz M, Feltnr DE, Tauscher-Wisniewski S, Ouyang H, Chand DH, Sproule DM, Macek TA, Mendell JR. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
120. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L, Straub V, Ouyang H, Chand D, Tauscher-Wisniewski S, Mendonca N, Lavrov A; STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):832-841.

122. Dane dot. badania STRIVE-AP (NCT03837184) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837184> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

Populacja pacjentów z objawowym SMA: NUS (badanie ENDEAR)

123. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Giansman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1096/NEJMoa1702752.
124. Dane dot. badania ENDEAR (NCT02193074) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02193074> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
125. Dane dot. badania ENDEAR (NCT02193074) zamieszczone w rejestrze WHO: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02193074> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
126. Raport ICER 2019: Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Dostęp: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_092419.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
127. Raport EMA 2017: Assessment report. Spinraza International non-proprietary name: nusinersen Procedure No. EMEA/H/C/004312/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf. [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
128. Raport FDA 2017: Center for drug evaluation and research. Mediac review(s). Application number: 209931Orig1s000. Spinraza. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209931Orig1s000_MedR.pdf. [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
129. Kuntz N, Tizzano E, Topaloglu H, Kirschner J, Saito K, Finkel R, Song G, Farwell W. (2018) Time to motor function response among nusinersen-treated infants from the endeare study. Abstract 141. 84:5389-5390. Child Neurology Society.

Populacja pacjentów z objawowym SMA: NUS (badanie ENDEAR→SHINE)

130. Castro D, Farrar MA, Finkel R, Tulinius M, Krosschell K, Saito K, Zhong Y, Bhan I, Farwell W, Reyna S. (2018) Longer-term assessment of the safety and efficacy of nusinersen for the treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy. An

- interim analysis of the SHINE study. Vol. 90 (nr 24): e2183. *Neurology*; abstrakt i poster. American Academy of Neurology | April 21-27, 2018 | Los Angeles, CA
131. Castro D, Farrar M, Finkel R, et al. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from the SHINE study. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:579-580.
 132. Finkel R, Castro D, Farrar MA, Tulinius M, Krosschell K, Saito K, Zhang Y, Bhan I, Farwell W, Reyna S. (2018) Longer-term assessment of nusinersen safety/efficacy in infantile-onset spinal muscular atrophy: Interim analysis of SHINE. 3:5377. P53Group4-026 / #642. *Journal of Neuromuscular Disease*.
 133. Finkel R, Castro D, Farrar MA, Tulinius M, Krosschell K, Saito K, Zhang Y, Bhan I, Farwell W, Reyna S. (2019) Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): Updated results from the SHINE study [S25.004]. 92 (suppl 15). *American Academy of Neurology*; Presented at Child Neurology Society Annual Meeting 2019. October 23-26, 2019. Charlotte, NC. 2019.
 134. Finkel. Interim report on the safety and efficacy of longerterm treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): Updated results from the shine study. 2019;86:S122-S123. *Annals of Neurology*.
 135. Darras, B. T., De Vivo, D. C., Farrar, M. A., Mercuri, E., Finkel, R. S., Foster, R., Farwell, W. and Bhan, I. Safety profile of nusinersen in presymptomatic and infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the nurture and endear-shine studies. *Neurology. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2020. 94(15) Supplement; abstrakt*.
 136. Castro D, Mercuri E, Finkel RS, Darras BT, Farrar MA, Montes J, Gambino G, Foster R, Bhan I, Ramirez-Schrempff D, Wong J, Farwell W, on behalf of the SHINE Study Group. Motor Milestone Achievement and Maintenance in Infants and Children Treated With Nusinersen: Integrated Data From the SHINE Study. *MDA (2020) Muscular Dystrophy Association - 2nd Clinical and Scientific Conference | March 22-23, 2020 | Orlando, Florida. <https://biogeninc.com/medical-education/sma/lounge/posters/mda-2020/castro/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]*.
 137. Castro D,1 Wong J,2 Kandinov B,2 Foster R,3 Paradis A,2 Johnson N. Motor Function Change Over Time Among Nusinersen-Treated Participants With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) in the ENDEAR-SHINE Study Who Met the Permanent Ventilation (PV) Definition. *European Academy of Neurology – 6th Congress, 24 May 2020. <https://biogeninc.com/medical-education/sma/lounge/posters/eun-2020/castro/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]*.
 138. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Bhan I, Ramirez-Schrempff D, Wong J, Farwell W. Longer-term Safety Profile of Nusinersen in Infantile and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): interim Results From the ENDEAR-SHINE and CHERISH-SHINE Studies. *MDA (2020) Muscular Dystrophy Association - 2nd Clinical and Scientific Conference | March 22-23, 2020 | Orlando, Florida. <https://biogeninc.com/medical-education/sma/lounge/posters/mda-2020/darras/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]*.
 139. Castro. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study. 312 - General Neurology: Neurotherapeutics and Clinical Trials. *American Academy of Neurology 2020; <https://slide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2231?q=castro; poster/prezentacja> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]*.
 140. Castro D., Finkel R.S., Farrar M.A., Tulinius M., Krosschell K.J., Saito K., et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study (1640). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):1640.
 141. Darras BT, De Vivo DC, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Farwell W, Bhan I, Ramirez-Schrempff D. Safety Profile of Nusinersen in Presymptomatic and Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Results From the NURTURE and ENDEAR-SHINE Studies. P6.5-010 ; *Neurology. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2020. 94(15) Supplement|poster/prezentacja [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]*.
 142. Servais, L., Finkel, R. S., Kirschner, J., Mercuri, E., De Vivo, Dc, Bertini, E., Foster, R., Gambino, G., Ramirez-Schrempff, D., Chin, R., Garabito, S. and Farwell, W. Longer-term effects of Nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1):23.
 143. Finkel, R., Kirschner, J., Mercuri, E., De Vivo, D., Bertini, E., Foster, R., Gambino, G., Ramirez-Schrempff, D., Chin, R., Kandinov, B. and Farwell, W. SMA - THERAPY: P.264 Longer-term effects of nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1):S123-S124.
 144. Finkel, R., Castro, D., Farrar, M., Tulinius, M., Krosschell, K., Saito, K., Gambino, G., Foster, R., Ramirez-Schrempff, D., Wong, J., Kandinov, B. and Farwell, W. SMA - THERAPY: P.266 Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from longer-term treatment from the open-label SHINE extension study. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1):S124. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.06.263>

143. Sumner, C., Youn, B., Farrar, M., Tichler, B., Berger, Z., Zhu, C. and Paradis, A. Longitudinal changes in compound muscle action potential and their association with motor function in infantile-onset SMA children in ENDEAR/SHINE. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1)|S88.
146. Servais L, Finkel RS, Castro D, Farrar MA, Tulinius M, Krosschell KJ, Saito K, Bohn J, Garafalo S, Youn B, Paradis AD. Predictive Factors of Nusinersen Treatment Response in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From the ENDEAR/SHINE Studies. *MDA (2021) Muscular Dystrophy Association - 3rd Clinical and Scientific Conference*. <https://biogeninc.com/medical-education/sma/lounge/posters/mda-2021/servais/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
147. Tulinius M, Castro D, Finkel RS, Farrar MA, Krosschell KJ, Saito K, Foster R, Makepeace C, Chin R, Berger Z, on behalf of the SHINE Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Nusinersen in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy: 3-Year Interim From SHINE. *SMA-EU (2022) SMA Europe – 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy | October 21–23, 2022 | Barcelona, Spain; Poster PC22*; <https://biogeninc-assets-bucket.s3.eu-central-1.amazonaws.com/Tulinius%20ENDEAR-SHINE%20SMA-EU%202022%20poster%20final%20SPIN-27795.pdf> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
148. Raport NICE 2019: Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [TA388] Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/documents/committee-papers-4>. [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
149. Dane dot. badania SHINE (NCT02394124) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02394124> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
150. Dane dot. badania SHINE (NCT02394124) zamieszczone w rejestrze WHO: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02394124> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].

Populacja pacjentów z objawowym SMA: RYS (badanie FIREFISH)

151. Baranello, G., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mercuri, E., Rose, K., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kietzl, H., Scalco, R. S., Seabrook, T., Fontoura, P. and Servais, L. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2021. 384(10)|913-923.
152. Darras, B. T., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Xiong, H., Zanoteli, E., Baranello, G., Bruno, C., Vlodevets, D., Wang, Y., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kietzl, H., Scalco, R. S., Fontoura, P. and Servais, L. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *New England Journal of Medicine*. 2021. 385(3)|427-433.
153. Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Servais, L., Xiong, H., Zanoteli, E., Baranello, G., Bruno, C., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Mercuri, E., Vlodevets, D., Wang, Y., Dodman, A., El-Khairi, M., Gorni, K., Jaber, B., Kietzl, H., Gaki, E., Fontoura, P., Darras, B. T., Volpe, J. J., Posner, J., Kellner, U., Quinlivan, R., Gerber, M., Khwaja, O., et al. S. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2022. 21(12)|1110-1119.
154. Dane dot. badania FIREFISH (NCT02913482) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02913482> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
155. Raport EMA 2023: Assessment report Evrysdi International non-proprietary name: risdiplam; 20 July 2023 EMA/CHMP/351797/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evrysdi-h-c-000143-i-0003-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
156. Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Darras, B., Day, J., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mercuri, E., Dodman, A., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H., Scalco, R. and Servais, L. SMA - THERAPY: P.239 FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)|S122. poster
157. Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mercuri, E., Dodman, A., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H., Scalco, R. S. and Servais, L. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1)|11.
158. Darras BT, Boespflug-Tanguy O, et al. FIREFISH Parts 1 and 2: 24-month safety and efficacy of risdiplam in infants with Type 1 SMA. Presented at the Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference, 13–16 March 2022; <https://medically.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/mda-2022/MDA-2022-poster-basil-FIREFISH-parts-1-and-2-24-month-safety-and-efficacy-of-risdiplam-in-infants.pdf>. [data ostatniego dostępu: 11.01.2024].
159. Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Darras, B., Day, J., Deconinck, N., Klein, A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Mercuri, E., Rose, K., Servais, L., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanoteli, E., Dodman, A., El-Khairi, M., Gaki, E., Gerber, M., Gorni, K.,

- Kietzl, H. and Baranello, G. SMA - TREATMENT: EP.278 FIREFISH Parts 1 and 2: 24-month safety and efficacy of risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1)|S134.
160. Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Mazurkiewicz-Beldziska, M., Mercuri, E., Rose, K., Servais, L., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanotelli, E., Dodman, A., El-Khairi, M., Gaki, E., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H. and Baranello, G. FIREFISH parts 1 and 2: 24-month safety and efficacy of risdiplam in type 1 SMA. *European Journal of Neurology*. 2021. 28(SUPPL 1)|395-396
161. Baranello, G., Servais, L., Boespflug-Tanguy, O., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldziska, M., Mercuri, E., Rose, K., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanotelli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H., Dodman, A., Gaki, E. and Darras, B. T. FIREFISH Parts 1 and 2: 36-Month Safety and Efficacy of Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2023. 65(Supplement 1)|98.
162. Darras, B., Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Day, J., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldziska, M., Mercuri, E., Rose, K., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanotelli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H., Palfreeman, L., Dodman, A. and Servais, L. FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neurology. Conference: American Academy Of Neurology Annual Meeting, AAN*. 2023. 100(17 Supplement 2)
163. Deconinck, N., Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Day, J., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldziska, M., Mercuri, E., Rose, K., Servais, L., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanotelli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H., Dodman, A., Gaki, E. and Darras, B. FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy. *European Journal of Neurology*. 2022. 29(Supplement 1)|279.
164. Servais, L., Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Day, J., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldziska, M., Mercuri, E., Rose, K., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanotelli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kietzl, H., Palfreeman, L., Dodman, A., Gaki, E. and Darras, B. P.109 FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2022. 32(Supplement 1)|S88.
165. Mazurkiewicz-Beldziska M, Baranello G et al. FIREFISH Parts 1 and 2: 48-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy. *EAN 2023, Jul 01 – Jul 04, 2023, Budapest*; [poster] <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/ean-2023/EAN-2023-presentation-mazurkiewicz-beldziska-firefish-parts-1-and-2-4-year-efficacy-and-safety.pdf>; [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]
166. Baranello G, Boespflug-Tanguy O et al. FIREFISH Parts 1 and 2: 48-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 SMA. *Neuroscience Spinal Muscular Atrophy CURE-SMA-2023* [prezentacja]; <https://medically.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/cure-sma-2023/CURESMA-2023-presentation-baranello-FIREFISH-parts-1-and-2-48-month-safety.pdf> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

17.3. Przeglądy systematyczne

167. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2020 Oct;34(10):1001-1009. doi: 10.1177/1060028020914274.
168. Al-Taise, A. and Koseoglu, 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. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2023 Dec;48:63-71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2023.06.004>.
169. Bischof, M., Lorenzi, M., Lee, J., Druyts, E., Balijepalli, C. and Dabbous, O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion*. 2021. 37(10)|1719-1730.
170. Blair, H. A. Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs*. 2022. 36(9)|995-1005.
171. Erdos, J. and 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. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022. 39|1-10.
172. Ogbonmide, T., Rathore, R., Rangrej, S. B., Hutchinson, S., Lewis, M., Ojilire, S., Carvalho, V. and Kelly, I. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). *Cureus*. 2023. 15(3):e36197.
173. Panagiotou, P., Karaka-Gantenbein, C. and Kaditis, A. G. Changes in Ventilatory Support Requirements of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Post Gene-Based Therapies. *Children*. 2022. 9(8) [no pagination].
174. Pascual-Moreno, C., Cervero-Redondo, I., Luceron-Lucas-Torres, M., Martínez-García, I., Rodríguez-Gutiérrez, E. and Martínez-Viccasino, V. Onasemnogene Abeparvovec in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Gene Therapy*. 2023. 34(3-4)|129-138.

173. Yang, D., Ruan, Y. and Chen, Y. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2023. 59(3)(431-438).
174. Yang, M., Awano, H., Tanaka, S., Toro, W., Zhang, S., Dabbous, O. and Igarashi, A. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy. *Advances in Therapy*. 2022. 39(3)(1915-1938).
175. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*. 2022 Apr;11(3):347-370. doi: 10.2217/ceer-2021-0216.

17.4. Porównania pośrednie

176. Bischof, M., Lorenzi, M., Lee, J., Druyts, E., Balijepalli, C. and Dabbous, O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion*. 2021. 37(10)(1719-1730).
177. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloubier M, Guérin A, Fiveneva I, Wu EQ, Arjunji R, Feltner D, Sproule DM. (2019) Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in Therapy* 36(5):1164–1176.
178. Lorenzi M, Dabbous O, Jansen JP, Maru B, Sproule DM, Feltner D, White C. (2018) PND11 - Indirect treatment comparison of AVXS-101 to nusinersen for the treatment of type 1 spinal muscular atrophy. *Value in Health* 21:S330–S331.
179. Bartoli L, Messori A. (2020) Outcomes in patients with spinal muscular atrophy given nusinersen, onasemnogene abeparvovec or no treatment: an analysis based on restricted mean survival time. *Expert Opinion on Orphan Drugs* N/A(N/A):1–3.

180. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*. 2022 Apr;11(3):347-370. doi: 10.2217/ceer-2021-0216.

17.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

181. EMA, European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>).
182. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>).
183. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>).
184. WHO Uppsala Monitoring Centre (<https://www.who-umc.org/>).
185. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency.
186. EMA: Summary of risk management plan for Zolgensma (onasemnogene abeparvovec): https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 18.10.2023 r. [data dostępu: 11.01.2024].
187. <https://www.vigiaccess.org/> [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
188. URPLiB Zolgensma: <https://urpl.gov.pl/pl/search/node/zolgensma> [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
189. URPLiB Zolgensma; Śmiertelne przypadki ostrej niewydolności wątroby; 16.02.2023 r.; https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Zolgensma%2016.02.2023_0.pdf [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
190. URPLiB Zolgensma; Ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej; 15.03.2021 r.; <https://urpl.gov.pl/pl/zolgensma-onasemnogen-abeparwovek-ryzyko-wyst%C4%85pienia-mikroangiopatii-zakrzepowe> [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
191. MHRA Zolgensma; Fatal Cases of Acute Liver Failure; January 2023: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/641c20d3ba3ac90013b1a6d7/Zolgensma_DHPC_letter_UK_v1.1.pdf [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]

196. MHRA Zolgensma; Risk for thrombotic microangiopathy; 18th March 2021: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/608682c4d3bf7f0127b775e32/Zolgensma_DHPC_Letter_18Mar21.pdf [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
197. EMA Zolgensma; Fatal Cases of Acute Liver Failure: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/dhpc/zolgensma-dhpc-and-communication-plan_en.pdf [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
198. EMA Zolgensma; Risk for thrombotic microangiopathy: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/dhpc/zolgensma_i08_-_dhpc_en.pdf [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
199. Summary of the risk management plan for Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec): https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
200. FAERS; Zolgensma <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-b960-9a3f7f1c23ee/sheet/43beeb74-30ab-46be-8267-5756382633b4/state/analysis> [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]

17.6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

203. Servais 2020, et al. Preliminary real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA) collected from the RESTORE registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases. Conference: 10th European Conference on Rare Diseases and Orphan Products, ECRD. 2020. 15(SUPPL)*
204. Servais 2021a, et al. EP.291 Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA): Updated findings from the RESTORE Registry. *Neuromuscular Disorders. 2021. 31(Supplement 1):S138-S139.*
205. Servais 2021b, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy collected from the RESTORE registry. *Developmental Medicine and Child Neurology. 2021. 63(SUPPL 1):26*
206. Servais 2021c, et al. Newborn screening (NBS) for spinal muscular atrophy (SMA) in the United States (US): Early findings from the RESTORE registry. *Neuromuscular Disorders. 2021. 31(Supplement 1):S138*
207. Servais 2022d, et al. R. F.103 Onasemnogene abeparvovec (OA) treatment outcomes by patient weight at infusion: Initial findings from the RESTORE registry. *Neuromuscular Disorders. 2022. 32(Supplement 1):S87.*
208. Servais 2022e, et al. P.103 Safety and effectiveness of onasemnogene abeparvovec (OA) alone or with other disease-modifying therapies (DMTs): Findings from RESTORE. *Neuromuscular Disorders. 2022. 32(Supplement 1):S87.*
209. Servais 2022f, et al. Safety and Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec Alone or with Other Disease-Modifying Therapies: Findings from RESTORE. *Journal of Neuromuscular Diseases. 2022. 9(Supplement 1):S133-S134.*
210. Servais 2022g, et al. 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.*
211. Saito 2022. Real-world assessment of onasemnogene abeparvovec treatment in patients with spinal muscular atrophy: RESTORE/post-marketing surveillance in Japan. *Neuromuscular Disorders, 2022, 32: 542–5136, abstr. VP.56a*
212. Servais 2022h, et al. Outcomes in US spinal muscular atrophy patients identified by newborn screening or clinical diagnosis: findings from the RESTORE registry. Presented at the 2022 Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Congress, March 13-16, 2022. Poster 078. 2022
213. Finkel 2023, et al. Real-world data for patients with gestational age <=35 weeks at birth treated with onasemnogene abeparvovec: results from the RESTORE Registry. *Neuromuscular Disorders. 2023. 33(Supplement 1):S159.*
214. Servais 2023, et al. Treatments and Outcomes for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 2: Findings from RESTORE Registry. *Neurology. Conference: American Academy Of Neurology Annual Meeting, AAN. 2023. 100(17 Supplement 2)* <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000202600>
215. Waldrop 2020, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics. 2020 Sep;146(3):e20200729.* <https://publications.ssp.org/pediatrics/article/146/3/e20200729/36737/Gene-Therapy-for-Spinal-Muscular-Atrophy-Safety?autologincheck=redirected> [open access]

216. Tokatly Latzer 2023, et al. Real-Life Outcome After Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy: A Multicenter Experience. *Pediatr Neurol.* 2023 Jul;144:60-68.
217. Zang 2023, et al. Flexible endoscopic evaluation of swallowing in children with type 1 spinal muscular atrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Mar; 280(3):1329-1338. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9947642/> [ostatni dostęp: 11.01.2024 r.]
218. Zhuang 2023, et al. Safety Concerns with Nusinersen, Risdiplam, and Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Clin Drug Investig.* 2023 Dec;43(12):949-962
219. Kichula. (2019) The avexis, inc. Managed access program (MAP): Single-patient investigational new drug (IND) requests for gene-replacement therapy (GRT) onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy (SMA). 2019;86:5123. *Annals of Neurology.*
220. Schultz. (2019) Spinal muscular atrophy patients treated with onasemnogene abeparvovec through a managed access program: A case series. 2019;86:5132-5133. *Annals of Neurology.* 219220.

17.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla ON-A

Nieadekwatna populacja

224. Chencheri, N., Alexander, G., Nugud, A., Majadas, E., Salim, H., Prudhomme, K., DeJager, N., Janardhanan, V. S. and Elbashir, H. Gene transfer therapy in children with spinal muscular atrophy: A single-center experience with a cohort of 23 children. *Muscle and Nerve.* 2023. 68(3):269-277.
225. Afi, H. G., Ibrahim, K., Elsaid, M. F., Mohamed, R. B., Abeidah, M. I. A., Al Rawwas, A. O., Ehsafey, K., Almulla, H., El-Akouri, K., Almulla, M., Othman, A., Musa, S., Al-Mesafiri, F., Afi, R., Shahbeck, N., Al-Mureithi, M., Alzulsiman, R., Alkassbi, S. and Ben-Omran, T. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Therapy.* 2021. 28(10-11):676-680.
226. Chand, D. H., Mitchell, S., Sun, R., LaMarca, N., Reyna, S. P. and Sutter, T. Safety of Onasemnogene Abeparvovec for Patients With Spinal Muscular Atrophy 8.5 kg or Heavier in a Global Managed Access Program. *Pediatric Neurology.* 2022. 132(27-32).
227. D'Silva, A. M., Holland, S., Kariyawasam, D., Herbert, K., Barclay, P., Cairns, A., MacLennan, S. C., Ryan, M. M., Sampao, H., Smith, N., Woodcock, I. R., Yiu, E. M., Alexander, I. E. and Farrar, M. A. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2022. 9(3):339-350.
228. de la Banda, M. G. G., Grimaldi-Bensouda, L., Urbáizbera, J., Behin, A., Vuillerot, C., Saugier-Verber, P., Audic, F., Bamerias, C., Cancos, C., Campana-Salort, E., Espil, C., Laforet, P., Laugel, V., Pereon, Y., Sacconi, S., Stojkovic, T., Tand, C., Chabrol, B., Desguerre, I. and Quijano-Roy, S. SMA - OUTCOME MEASURES AND REGISTRIES: EP.267 "Registry - SMA France: one year after launching the National French registry on SMA. *Neuromuscular Disorders.* 2021. 31(Supplement 1):S130-S131 (abstrakt).
229. Ferreira, R., Seizenda, A., Coelho, J. and Moreno, T. Respiratory evolution of children with Spinal Muscular Atrophy Type 1 under gene therapy. *European Respiratory Journal. Conference: European Respiratory Society International Congress, ERS.* 2022. 60(Supplement 66) <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.2893>. (abstrakt)
230. Friese, J., Geitmann, S., Holzwarth, D., Muller, N., Sassen, R., Baur, U., Adler, K. and Kirschner, J. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec - A Single Centre Experience. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2021. 8(2):209-216.
231. Hamad, S. G., Al-Naimi, A., Babiker Mohamed, R., Ben Omran, T., Ibrahim, K., Fawzi, M. and Abu-Hasan, M. The effect of gene therapy on respiratory support and hospitalization in children with spinal muscular atrophy (SMA): An experience from Qatar. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Conference: American Thoracic Society International Meeting Abstracts, ATS.* 2021. 203(9) https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3360. (abstrakt)

232. Nevmerzhtskaya, K., Saepgo, E. and Morozova, D. Safety of Onasemnogene Apeparvovec in Patients With SMA in Real Clinical Practice. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2022. 9(Supplement 1){5193-5194}.
233. Soini, V., Schreiber, G., Wilken, B. and Hell, A. K. Early Development of Spinal Deformities in Children Severely Affected with Spinal Muscular Atrophy after Gene Therapy with Onasemnogene Apeparvovec-Preliminary Results. *Children*. 2023. 10(6) [no pagination] (<https://dx.doi.org/10.3390/children10060998>) (abstrakt).
234. Servais, L., De Vivo, D., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntani, F., Tizzano, E., Quijano-Roy, S., Saito, K., Menier, M., LaMarca, N., Anderson, F., Dabbous, O. and Finkel, R. Effectiveness and Safety of Onasemnogene Apeparvovec in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Real-World Outcomes from the RESTORE Registry. *Neurology. Conference: 74th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2022. 98(18 SUPPL) (abstrakt).
235. Weis, C., Ziegler, A., Becker, L. L., Johannsen, J., Brennerstuhl, H., Schreiber, G., Flotats-Bastardas, M., Stofenburg, C., Hartmann, H., Illsinger, S., Denecke, J., Pechmann, A., Müller-Felber, W., Vill, K., Blaschek, A., Smitka, M., van der Stam, L., Weiss, K., Winter, B., Goldhahn, K., Plecko, B., Horber, V., Bernert, G., Hussin, R. A., Rauscher, C., Trollmann, R., Garbade, S. F., Hahn, A., von der Hagen, M. and Kaindl, A. M. 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. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022. 6(1):17-27.
236. Abusamra, R., Narayan, O., Alajjuri, M. and Mundada, V. Optimizing invasive ventilation for SMA type 1 children who are receiving the gene therapy. *European Respiratory Journal. Conference: European Respiratory Society International Congress, ERS*. 2022. 60(Supplement 66) <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.2688> (abstrakt).
237. Favia, M., Tarantino, D., Di Cerbo, L., Sabia, A., Campopiano, R. and Pani, M. Onasemnogene Apeparvovec: Post-infusion Efficacy and Safety in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA)-A Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS Experience. *Hospital Pharmacy*. 2023. <https://dx.doi.org/10.1177/00183787231182562>

Nieadekwatne punkty końcowe

238. Alves, C. R. R., Petrillo, M., Spellman, R., Garner, R., Zhang, R., Kiefer, M., Simeone, S., Sohn, J., Eichelberger, E. J., Rodriguez, E., Amuda, E. A., Townsend, E. L., Farwell, W. and Swoboda, K. J. Implications of circulating neurofilaments for spinal muscular atrophy treatment early in life: A case series. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2021. 23{324-338}.

Nieadekwatny typ badania (np. case-report, badanie wstępne, przeglądy niespełniające PICOS dla ON-A, w tym brak wyników dla ON-A w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa, przeglądy systematyczne dostępne w postaci abstraktów, przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe)

239. Sawada, T., Kido, J., Yae, Y., Yuge, K., Nomura, K., Okada, K., Fujiyama, N., Ozasa, S. and Nakamura, K. Gene therapy for spinal muscular atrophy is considerably effective when administered as early as possible after birth. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2023. 33 [no pagination] (<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100973>)
240. Day, J. W., Finkel, R. S., Mercuri, E., Swoboda, K. J., Menier, M., van Olden, R., Tauscher-Wisniewski, S. and Mendell, J. R. Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in patients screened for treatment with onasemnogene abeparvovec. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*. 2021. 21{76-82}.
241. Chand, D., Finkel, R., Mercuri, E., Masson, R., Parsons, J., Kleyn, A., Menier, M., Montgomery, K., Sproule, D., Reyna, S., Feltner, D., Tauscher-Wisniewski, S. and Mendell, J. SMA - THERAPY: P.256 Intravenous (IV) onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy (SMA): integrated safety report. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S120-S121} (abstrakt).
242. Chand, D., Mohr, F., McMillan, H., Tukov, F. F., Montgomery, K., Kleyn, A., Sun, R., Tauscher-Wisniewski, S., Kaufmann, P. and Kullak-Ublick, G. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Hepatology*. 2021. 74{3}{360-366}.
243. Chaplin, M., Bresnahan, R., Fleeman, N., Mahon, J., Houten, R., Beale, S., Boland, A., Dundar, Y., Marsden, A. and Munot, P. Onasemnogene Apeparvovec for Treating Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy: An External Assessment Group Perspective of the Partial Review of NICE Highly Specialised Technology Evaluation 13. *Pharmacoeconomics Open*. 2023. <https://dx.doi.org/10.1007/s41669-023-00439-6>. (abstrakt).
244. Dangoulouff, T., Botty, C., Beaudart, C., Servais, L. and Hilgsmann, M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021. 16(1) [no pagination] (<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01690-7>). (abstrakt).
245. Dangoulouff, T., Hilgsmann, M., Deconinck, N., D'Amico, A., Seferian, A. M., Boemer, F. and Servais, L. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2023. 63(1){67-77}. (abstrakt).

246. Dangouloff, T., Servais, L. and Hilgsmann, M. SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES: P.127 Systematic literature review of the economic burden and economic evaluations in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S101-S102}. [abstrakt].
247. Day, J. W., Mendell, J. R., Mercuri, E., Finkel, R. S., Strauss, K. A., Kleyn, A., Tauscher-Wisniewski, S., Tukov, F. F., Reyna, S. P. and Chand, D. H. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy. *Drug Safety*. 2021. 44(10){1109-1119}.
248. Dean, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., Maru, B., Sproule, D. M., Feltner, D. E., Wiesner, T., Malone, D. C., Bischof, M., Toro, W. and Dabbous, O. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma R) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *Journal of Market Access & Health Policy*. 2021. 9(1):1889841..
249. Garrison, L. P., Lo, A. W., Finkel, R. S. and Deverka, P. A. A review of economic issues for gene-targeted therapies: Value, affordability, and access. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2023. 193(1){64-76}.
250. Gowda, V., Jungbluth, H., Ambegaonkar, G., Krishnakumar, D. and Wraige, E. Review of Changes in Feeding Abilities after Treatment with Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma) in Children with Spinal Muscular Atrophy Type 1: Real-World-Experience at One Infusion Centre in the United Kingdom. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2023. 63(Supplement 1){92}. [abstrakt].
251. Guimarães, R. New challenges in health technology assessment (HTA): the case of Zolgensma. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2023. 28(7){1881-1889}.
252. Landfeldt, E., Pechmann, A., McMillan, H. J., Lochmuller, H. and Sejersen, T. Costs of illness of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2021. 19(4){301-320}.
253. Toro, W., Reyna, S., Ritter, S., Patel, A., Mumneh, N. and Dabbous, O. Early intervention and speed-to-effect in spinal muscular atrophy type 1 following onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1){S90}.
254. Jiang, T., Youn, B., Paradis, A. D., Beckerman, R., Barnieh, L. and Johnson, N. B. A Critical Appraisal of Matching-Adjusted Indirect Comparisons in Spinal Muscular Atrophy. *Advances in Therapy*. 2023. 40(7){2983-3005}.
255. Bischof, M., Lorenzi, M., Lee, J. and Dabbous, O. PNDS Matching-Adjusted Indirect Comparison of Onasemnogene Abeparvovec and Nusinersen for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1). *Value in Health*. 2020. 23(Supplement 2){S623-S624}. [abstrakt].
256. Liao, S., Bohn, J., de Moor, C., Valente, M., Xaplanteris, L., Farwell, W. and Paradis, A. D. PRO109 A Cautionary TALE for Indirect Treatment Comparisons: An Example from Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *Value in Health*. 2020. 23(Supplement 2){S709}[abstrakt].
257. Martins De Figueiredo, A. C., Pinheiro GonCalves Marques, R. P., Cosme Silva, A. F. and Mecheiro De Almeida Martins Silvestre Correia, A. P. Real-World Effectiveness of Gene Therapy Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma) for Spinal Muscular Atrophy: A Review. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2022. 29(SUPPL 1){A169-A170} [abstrakt].
258. Rodríguez, A., Chavez-Ecos, F., Chavez-Malpartida, S., Alvarado-Gamarrá, G., Martínez Esteban, P. and Alva-Díaz, C. Efficacy and Safety of Onasemnogene abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology. Conference: 74th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2022. 98(18 SUPPL) [abstrakt].
259. Aharoni, S., Bistritzer, J., Levine, H., Sagi, L., Fattal-Valevski, A., Ginzberg, M., Noyman, I., Cohen, R. and Nevo, Y. Adeno-associated virus serotype 9 antibody titers in patients with SMA pre-screened for treatment with onasemnogene abeparvovec -routine care evidence. *Gene Therapy*. 2023. 30(1-2){101-106}.
260. Broekhoff, T. F., Sweegers, C. C. G., Krijkamp, E. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., Leufkens, H. G. M., Goettsch, W. G. and Vreman, R. A. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy 1 in The Netherlands With Relapse Scenarios. *Value in Health*. 2021. 24(6){759-769}.
- Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych lub brak wyników dla analizowanych punktów końcowych (analizy post-hoc, materiały konferencyjne: abstrakty, listy, komentarze etc.)
261. McGrattan, K., Shell, R., Hurst-Davis, R., Young, S. D., Baranello, G., Lavrov, A., O'Brien, E., Wallach, S., LaMarca, N., Reyna, S. P. and Darras, B. Bulbar Function in Children with Two or Three SMN2 Copies Who Received Onasemnogene Abeparvovec Presymptomatically for Spinal Muscular Atrophy. *Neurology. Conference: American Academy Of Neurology Annual Meeting, AAN*. 2023. 100(17 Supplement 2) [abstrakt do analizy post-hoc z badania SPRINT]

262. McGrattan, K. E., Shell, R. D., Hurst-Davis, R., Young, S. D., O'Brien, E., Lavrov, A., Wallach, S., LaMarca, N., Reyna, S. P. and Darras, B. T. Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Achieve and Maintain Bulbar Function Following Onasemnogene Aboeparvovec Treatment. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2023. 10(4){531-540.
263. Shell, R. D., McGrattan, K. E., Hurst-Davis, R., Young, S. D., Baranello, G., Lavrov, A., O'Brien, E., Wallach, S., LaMarca, N., Reyna, S. P. and Darras, B. T. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(8){670-676. (analiza post-hoc do badania SPR1NT)
264. Muntoni, F., Strauss, K. A., Farrar, M. A., Saito, K., Mendell, J. R., Servais, L., McMillan, H. J., Finkel, R. S., Swoboda, K. J., Kwon, J. M., Zaidman, C. M., Chiriboga, C. A., Iannaccone, S. T., Krueger, J. M., Parsons, J., Shieh, P. B., Kavanagh, S., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S., McGill, B. and MacEk, T. A. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with spinal muscular atrophy and two copies of SMN2: A phase III study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(SUPPL 1){9. (abstrakt konferencyjny do badania SPR1NT; brak dodatkowych danych)
265. Muntoni, F., Baranello, G., Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Bruno, C., Corti, S., Daron, A., Deconinck, N., Servais, L., Straub, V., Ouyang, H., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S., Mendonca, N., Lavrov, A. and Mercuri, E. Gene replacement therapy for symptomatic spinal muscular atrophy type 1: Final results of the Phase III STRIVE-EU study. *European Journal of Neurology*. 2021. 28(SUPPL 1){834}.
266. Strauss, K. A., Swoboda, K. J., Farrar, M. A., McMillan, H. J., Parsons, J., Krueger, J. M., Iannaccone, S. T., Chiriboga, C. A., Kwon, J. M., Saito, K., Scoto, M., Schultz, M., Kemberauer, E., Farrow, M., Ogrinc, F. G., Kavanagh, S., Feltner, D. E., McGill, B. E., Meriggioli, M., L'Etalien, J., Sproule, D. M. and Muntoni, F. Onasemnogene abeparvovec-XIOI gene-replacement therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update. *Muscle and Nerve*. 2019. 60(SUPPL 2){S13}. (abstrakt konferencyjny do badania SPR1NT; brak dodatkowych danych)
267. Strauss, K., Farrar, M., Swoboda, K., Saito, K., Chiriboga, C., Finkel, R., Iannaccone, S., Krueger, J., Kwon, J., McMillan, H., Servais, L., Mendell, J., Parsons, J., Scoto, M., Shieh, P., Zaidman, C., Schultz, M., Ogrinc, F., Group, S. and Muntoni, F. SMA - THERAPY: P.260 Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S122. (abstrakt konferencyjny do badania SPR1NT; brak dodatkowych danych)
268. Strauss, K., Muntoni, F., Farrar, M., Saito, K., Mendell, J., Servais, L., McMillan, H., Swoboda, K., Kwon, J., Zaidman, C., Chiriboga, C., Iannaccone, S., Krueger, J., Parsons, J., Shieh, P., Kavanagh, S., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S. and MacEk, T. SMA - TREATMENT: EP.274 Onasemnogene Aboeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 3 Copies of SMN2. *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1){S133}. (abstrakt konferencyjny do badania SPR1NT; brak dodatkowych danych)
269. Strauss, K., Muntoni, F., Farrar, M., Saito, K., Mendell, J., Servais, L., McMillan, H., Swoboda, K., Kwon, J., Zaidman, C., Chiriboga, C., Iannaccone, S., Krueger, J., Parsons, J., Shieh, P., Kavanagh, S., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S. and MacEk, T. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Spr1nt study update in children with 2 Copies of SMN2. *Neurology. Conference: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2021. 96(15 SUPPL 1). (abstrakt konferencyjny do badania SPR1NT; brak dodatkowych danych)
270. Schultz, M., Swoboda, K., Kemberauer, E., Ogrinc, F., Feltner, D. E., McGill, B. E., Sproule, D. M. and Strauss, K. A. Genetic Replacement Therapy (GRT) Clinical Trial with AVXS-101 in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): Design of the Phase III Trial and Baseline Demographic Data. *Nervenheilkunde*. 2019. 38(3){300. (abstrakt konferencyjny do badania SPR1NT; brak dodatkowych danych)
271. Servais, L. "The Times They Are a-Changin'." In reply to El-Zaidy et al.: AVXS-101 (Onasemnogene Aboeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *Journal of neuromuscular diseases*. 2019. 6(3):319-320.
272. Sumner, C. J. and Crawford, T. O. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. *Nature Medicine*. 2022. 28(7){1348-1349}.
273. Weiss, C., Ziegler, A., Becker, L. L., Johannsen, J., Brennenstuhl, H., Schreiber, G., Flotats-Bastardas, M., Stoltenburg, C., Hartmann, H., Illinger, S., Denecke, J., Pechmann, A., Muller-Felber, W., Vil, K., Blaschek, A., Smitka, M., Stam, L. V. D., Weiss, K., Winter, B., Goldhahn, K., Piecko, B., Harber, V., Bernert, G., Hussain, R. A., Rauscher, C., Troilmann, R., Garbade, S. F., Hahn, A., Hagen, M. V. D. and Kindl, A. M. Real-World Data for Onasemnogen Aboeparvovec (Zolgensma) in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics. Conference: 46th Annual Meeting of the Society for Neuropediatrics, Salzburg Austria*. 2021. 52(SUPPL 1) <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1739695>
274. Anonymous. Routine Practices in use of Onasemnogene Aboeparvovec (OA) in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Early Findings from RESTORE. *Annals of Neurology*. 2021. 90(SUPPL 26){S158. (abstrakt)

273. Bitetti, L., Lanzara, V., Margiotta, G. and Varone, A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Therapy*. 2023. 30(7-8){392-397. [brief communication].
276. Danzouloff, T., Servais, L. and Hilgsmann, M. SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES: P.191 Preliminary data for the cost-effectiveness assessment of the newborn screening for SMA in Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S103.} (abstrakt).
277. Danzouloff, T., Servais, L. and Hilgsmann, M. SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES: P.187 Systematic literature review of the economic burden and economic evaluations in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S101-S102} (abstrakt).
278. Chiang, J., Sunkonkit, K., Alzaid, M., Gonorazky, H. and Amin, R. Sleep Disordered Breathing in Infants with a Positive Newborn Screen for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Conference: International Conference of the American Thoracic Society, ATS. 2022. 203(1){https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.203.1_MeetingAbstracts.A4409} (abstrakt).
279. Day, J. W., Chiriboga, C. A., Crawford, T. O., Darras, B. T., Finkel, R. S., Connolly, A. M., Iannaccone, S. T., Kuntz, N. L., Pena, L. D. M., Schultz, M., Shieh, P. B., Smith, E. C., Farrar, M., Feltner, D. E., Oprinc, F. G., Macek, T. A., Kembrauer, E., Muchring, L. M., L'Italien, J., Sproule, D. M., Kaspar, B. K. and Mendell, J. R. Avxo-101 Gene-Replacement Therapy (Grt) for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (Sma1): Pivotal Phase 3 Study (Strive) Update. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019. 90(e7){22} (abstrakt).
280. Ferreira, M. M., Dias, M., Queiros, M., Ribeiro, J., Lemos, L. and Feio, J. Use of gene therapy for spinal muscular atrophy: Acquired experience in a hospital pharmacy. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021. 43(6){1776} (abstrakt).
281. Lavrov, A., Randazzo, R. and Segal, F. Design and Rationale of SMART, a Phase IIIb Study Evaluating Intravenous Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *Neurology*. Conference: 74th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2022. 98(18 SUPPL.) (abstrakt).
282. Pereira, I., Salanda, A., Coelho, J., Moreno, T. and Ferreira, R. Respiratory Follow-Up in Children With Spinal Muscular Atrophy - A Descriptive Study. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2022. 9(Supplement 1){S134-S135} (abstrakt).
283. Servais, L., Day, J., De Vivo, D., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntoni, F., Shieh, P., Tizzano, E., Desguerre, I., Quijano-Roy, S., Saïto, K., Droegge, M., Dabbous, O., Shah, A., Anderson, F. and Finkel, R. SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES: P.173 Switching between disease-modifying therapies in patients with spinal muscular atrophy: real-world data collected from the RESTORE Registry. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S97} (abstrakt).
284. Servais, L., Day, J. W., De Vivo, D. C., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntoni, F., Shieh, P. B., Tizzano, E., Desguerre, I., Quijano-Roy, S., Saïto, K., Droegge, M., Dabbous, O., Shah, A., Khan, F., Anderson, F. A. and Finkel, R. S. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy collected from the restore registry. *Neurology*. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2020. 94(15 Supplement) (abstrakt).
285. Shell, R. D., McGrattan, K. E., Hurst-Davis, R., Young, S. D., Baranello, G., Lavrov, A., O'Brien, E., Wallach, S., LaMarca, N., Reyna, S. P. and Darras, B. T. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPRINT trial. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(8){670-676.}
286. Day, J., Mendell, J., Finkel, R., Mercuri, E., Strauss, K., Kleyn, A., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S. and Meriggioli, M. Long-term Follow-up (LTFU) of Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Annals of Neurology*. 2021. 90(SUPPL 26){S131-S132.} (abstrakt).
287. Mendell, J., Finkel, R., Mercuri, E., Strauss, K., Day, J., Kleyn, A., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S. and Meriggioli, M. SMA - TREATMENT: EP.273 Long-term follow-up (LTFU) of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1){S132-S133.} (abstrakt).
288. Mendell, J., Shell, R., Lehman, K., McColly, M., Lowes, L., Alfano, L., Miller, N., Iammarino, M., Church, K., Oprinc, F., Ouyang, H., Kembrauer, E., Joshi, S., Sproule, D., Meriggioli, M., Feltner, D. and Al-Zaidy, S. SMA - THERAPY: P.261 Long-term follow-up of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1). *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1){S122-S123} (abstrakt).
289. Mendell, J. R., Shell, R., Lehman, K. J., McColly, M., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Miller, N. F., Iammarino, M. A., Church, K., Kausar, I., Reyna, S. P., Meriggioli, M., Kleyn, A. and Al-Zaidy, S. Long-term follow-up of the phase 1 start trial of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy type 1. *Thorax*. 2021. 76(SUPPL 1){A10.}

290. Anonymous. Erratum: Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Achieve and Maintain Bulbar Function Following Onasemnogene Apeparvovec Treatment (Journal of Neuromuscular Diseases [2023] 10:4 [331-340] DOI: 10.3233/JND-221331). *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2023. 10(5)[983-986. (errata).
291. Finkel, R. S., Connolly, A. M., Darras, B. T., Iannaccone, S. T., Kuntz, N. L., Pena, L. D. M., Smith, E. C., Chiriboga, C. A., Crawford, T. O., Shieh, P. B., Kwon, J. M., Zaidman, C. M., Schultz, M., Kausar, I., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S., Ouyang, H., Maccek, T. A. and Mendell, J. R. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1: Phase 3 study (STRIVE-US). *Thorax*. 2021. 76(SUPPL 1)[A10-A11. (abstrakt).
292. Finkel, R. S., Dabbous, O., Arjunji, R., Droege, M., Feltner, D. E., Novack, A., Menier, M. and Sproule, D. M. Time to treatment effect in Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): An indirect comparison of treatments. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2019. 46(Supplement 1)[S30].
293. Mercuri, E., Baranello, G., Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Bruno, C., Corti, S., Daron, A., Deconinck, N., Servais, L., Straub, V., Ouyang, H., Tauscher-Wisniewski, S., Chand, D., Mendonca, N., Lavrov, A. and Muntoni, F. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase III study update (STRIVE-EU). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1)[22-23] (abstrakt).
294. Mercuri, E., Baranello, G., Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Bruno, C., Corti, S., Daron, A., Deconinck, N., Scoto, M., Servais, L., Straub, V., Ogrinc, F., Ouyang, H., Sproule, D., Reyna, S., Tauscher-Wisniewski, S., Baldinetti, F., Chand, D., Feltner, D., Lavrov, A. and Muntoni, F. SMA - THERAPY: P.238 Onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STRIVE-EU). *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)[S121 (abstrakt).
295. Leon-Astudillo, C., Wagner, M., Salabarria, S. M., Lammers, J., Berthly, J., Zingariello, C. D., Byrne, B. J. and Smith, B. K. Polysomnography findings in children with spinal muscular atrophy after onasemnogene-abeparvovec. *Sleep Medicine*. 2023. 101(234-237).
296. Chiang, J., Xiao, L., Nigro, E., St-Laurent, A., Weinstock, L., Law, E., Janevski, J., Kuyntjes, S., Cithiravel, N., Tran, T., Wolter, N. E., Gonorszky, H., Amin, R., Dowling, J. J., McKinnon, N., Johnstone, J. and McAdam, L. Sleep disordered breathing in infants identified through newborn screening with spinal muscular atrophy. *Sleep Medicine*. 2023. 111(161-169).
297. Farrar, M., Swoboda, K. J., Schultz, M., McMillan, H., Parsons, J., Alexander, I. E., Kernbauer, E., Farrow, M., Ogrinc, F. G., Feltner, D. E., McGill, B. E., Spector, S. A., L'Italien, J., Sproule, D. M. and Strauss, K. A. Avxs-101 Gene-Replacement Therapy (Grt) in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Sma): Study Update. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019. 90(e7)[5-6] (abstrakt).
298. McMillan, H., Baranello, G., Farrar, M., Zaidman, C., Seibert, J., Bernardo, R., Alecu, I., Freischlager, F. and Muntoni, F. Safety and efficacy of intravenous onasemnogene abeparvovec in patients with spinal muscular atrophy: interim findings from the phase 3 SMART study. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1)[S188] (abstrakt).
299. McMillan, H., Strauss, K., Muntoni, F., Farrar, M., Seito, K., Mendell, J., Servais, L., Swoboda, K., Kwon, J., Zaidman, C., Chiriboga, C., Iannaccone, S., Krueger, J. and Parsons, J. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with 3 Copies of SMN2. *Annals of Neurology*. 2021. 90(SUPPL 26)[S132] (abstrakt).
300. Nigro, E. and Gonorszky, H. Zolgensma in spinal muscular atrophy: a Toronto paediatric hospital experience. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1)[S90].
301. Rodríguez-Callejas, A., Chavez-Maipartida, S., Avarado-Gamara, G., Pacheco-Barríos, N., Martínez-Esteban, P. and Aña-Díaz, C. Efficacy and security of onasemnogene abeparvovec-XIOi in spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021. Conference: World Congress of Neurology(WCN 2021 - Rome Italy. 429 Supplement) <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2021.118887> (abstrakt).
302. Thong, M. K., Tee, S. K., Mazlan, R., Fong, C. Y., Marie, N. A., Li, L., Lim, W. K. and Eg, K. P. eP438: Ethical issues related to gene therapy with onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy type 1 in a developing country. *Genetics in Medicine*. 2022. 24(3 Supplement)[S274-S275. (abstrakt).
303. Toro, W., Reyna, S., Ritter, S., Patel, A., Mumneh, N. and Dabbous, O. Early intervention and speed-to-effect in spinal muscular atrophy type 1 following onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33(Supplement 1)[S90] (abstrakt).
304. Westbury, G., Hodgkinson, V., Brails, B., Campbell, C., Gonorszky, H., Lochmuller, H., Mackenzie, A., McMillan, H., Oskoui, M., Kornegut, L. and Selby, K. The Canadian Neuromuscular Disease Registry: a national spinal muscular atrophy registry for real world evidence. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023. 50(Supplement 2)[S81] (abstrakt).

305. Zinzi, A., Gaio, M., Mauro, G. D., Pentella, C., Liguori, V., Balzano, N., Rafanelli, C., Rossi, F. and Capuano, A. Post-marketing Safety of Onasemnogene Abeparwovec and Nusinersen in Pediatric Population: Analysis of FAERS Database. *Drug Safety*. 2022. 45(10)(1214) (abstrakt).

17.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla NUS

Nieadekwatna populacja

306. Asadi, G., Crawford, T. O., Muller-Felber, W., Shieh, P. B., Richardson, R., Natarajan, N., Castro, D., Ramirez-Schrempf, D., Gambino, G., Sun, P. and Ferwell, W. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle and Nerve*. 2021. 63(3)(668-677).
307. Dunaway Young, S., Montes, J., Glanzman, A. M., Gee, R., Day, J. W., Finkel, R. S., Dornas, B. T., De Vivo, D. C., Gambino, G., Foster, R., Wong, J., Garafalo, S. and Berger, Z. Nusinersen Treatment of Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy and Scoliosis is Associated with Improvements or Stabilization of Motor Function †. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. 12(15) (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.3390/jcm12154901>).
308. Edel, L., Abbott, L., Chan, E., Main, M., Robinson, V., Munot, P., Manzur, A., Ridout, D., Baranello, G., Scoto, M. and Muntoni, F. SMA - CLINICAL: P.92 Comparing motor and respiratory function in SMA Type1 treated with Nusinersen using CHOP INTEND(CHOP) & Great Ormond Street Respiratory Score(GSR). *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)(S74) (abstrakt).
309. Fattah-Valevski, A., Sagl, L., Aharonovich, A. and Shtamler, A. 1-year follow-up of an Israeli cohort with SMA undergoing nusinersen treatment. *European Journal of Neurology*. 2021. 28(SUPPL 1)(776) (abstrakt).
310. Finkel, R. S., Day, J. W., Pascual Pascual, S. I., Ryan, M. M., Mercuri, E., De Vivo, D. C., Montes, J., Gurgei-Giannetti, J., Morine, M., Gambino, G., Makepeace, C., Foster, R. and Berger, Z. DEVOTE Study Exploring Higher Dose of Nusinersen in Spinal Muscular Atrophy: Study Design and Part A Results. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2023. 10(5)(813-823).
311. Modrzejewska, S., Kotulska, K., Kopyta, I., Gredowska, E., Emich-Widera, E., Tomaszek, K., Paprocka, J., Chmielewski, D., Pilch, J., Pietruszewski, J., Lemska, A., Zawadzka, M. and Mazurkiewicz-Beldzinska, M. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy type 1 - Results of expanded access programme in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2021. 55(3)(289-294).

Nieadekwatne punkty końcowe

312. Edel, L., Grime, C., Robinson, V., Manzur, A., Abel, F., Munot, P., Ridout, D., Scoto, M., Muntoni, F. and Chan, E. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type1 (SMA1) on SMN enhancing drugs. *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(4)(300-309).

Nieadekwatna interwencja (nieadekwatna dawka NUS, sposób podania NUS, brak wyników dla NUS)

313. Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., Bishop, K. M., Foster, R., Liu, Y., Ramirez-Schrempf, D., Schneider, E., Bennett, C. F., Wong, J. and Ferwell, W. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021. 5(7):491-500 (nieadekwatne dawkowanie NUS)

Nieadekwatny typ badania (np. badanie wtórne, przeglądy systematyczne/MAIC niezawierające porównania z ON-A, analizy zbiorcze z kilku badań; badania RWD)

314. Abbas, K. S., Eltaras, M. M., El-Shahat, N. A., Abdelszeem, B., Shaqfeh, M. and Brasic, J. R. The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina*. 2022. 58(2) (<https://dx.doi.org/10.3390/medicina58020213>).
315. Audic, F., de la Banda, M. G. G., Bernoux, D., Ramirez-Garcia, P., Durigneux, J., Barnerias, C., Isapof, A., Cuisset, J. M., Cancas, C., Richelme, C., Vuillerot, C., Laugel, V., Ropars, J., Altuzarra, C., Espil-Taris, C., Walther-Louvier, U., Sabouraud, P., Chouchane, M., Vanhulle, C., Trommsdorff, V., Perville, A., Testard, H., Lagrue, E., Sarret, C., Avice, A. L., Beze-Beyrie, P., Pauly, V., Quijano-Roy, S., Chebrol, B. and Desguerre, I. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2020. 15(1):148.
316. De Holanda Mendonca, R., Jorge Polido, G., Ciro, M., Jorge Fontoura Solla, D., Conti Reed, U. and Zanotelli, E. Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021. 8(2)(217-224).
317. Ergenekon, A. P., Yilmaz Yegit, C., Cenk, M., Gokdemir, Y., Erdem Eralp, E., Ozturk, G., Unver, O., Kenis Coskun, O., Karadag Saygi, E., Turkdogan, D. and Karadag, B. Respiratory outcome of spinal muscular atrophy type 1 patients treated with nusinersen. *Pediatrics International*. 2022. 64(1) (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.1111/ped.15175>).

318. Menard, J., Seferian, A. M., Fleurence, E., Barzic, A., Binoche, A., Labouret, G., Coutier, L., Vuillerot, C., Bieleu, B. M., Gomez Garcia de la Banda, M., Corvol, H., Servais, L. and Taytard, J. Respiratory management of spinal muscular atrophy type 1 patients treated with Nusinersen. *Pediatric Pulmonology*. 2022. 57(6){1505-1512.
319. Mirea, A., Leanca, M. C., Onose, G., Sporea, C., Padure, L., Shelby, E. S., Dima, V. and Daia, C. Physical Therapy and Nusinersen Impact on Spinal Muscular Atrophy Rehabilitative Outcome. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2022. 27(6){179.
320. Pane, M., Coratti, G., Sansone, V. A., Messina, S., Bruno, C., Catteruccia, M., Sframeli, M., Albamonte, E., Pedemonte, M., D'Amico, A., Bravetti, C., Berti, B., Brigati, G., Tacchetti, P., Salmin, F., de Sanctis, R., Lucibello, S., Piastra, M., Genovese, O., Bertini, E., Vita, G., Tiziano, F. D. and Mercuri, E. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Annals of Neurology*. 2019. 86(3){443-451.
321. Pane, M., Coratti, G., Sansone, V. A., Messina, S., Catteruccia, M., Bruno, C., Sframeli, M., Albamonte, E., Pedemonte, M., Brolatti, N., Mizzoni, I., D'Amico, A., Bravetti, C., Berti, B., Palermo, C., Leone, D., Salmin, F., DeSanctis, R., Pera, M. C., Piastra, M., Genovese, O., Ricci, F., Cavallina, I., Masson, R., Zenin, R., Agosto, C., Salomon, E., Bruno, I., Magnolato, A., Bertini, E., Tiziano, F. D., Bovis, F. and Mercuri, E. Type 1 spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: 4-year follow-up of motor, respiratory and bulbar function. *European Journal of Neurology*. 2023. 30(6){1753-1763.
322. Pane, M., Coratti, G., Sansone, V. A., Messina, S., Catteruccia, M., Bruno, C., Sframeli, M., Albamonte, E., Pedemonte, M., D'Amico, A., Bravetti, C., Berti, B., Palermo, C., Leone, D., Brigati, G., Tacchetti, P., Salmin, F., De Sanctis, R., Lucibello, S., Pera, M. C., Piastra, M., Genovese, O., Bertini, E., Vita, G., Tiziano, F. D. and Mercuri, E. Type 1 SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021. 8(3){348-357.
323. Weststrate, H., Stimpson, G., Thomas, L., Scott, M., Johnson, E., Stewart, A., Muntoni, F., Baranello, G., Conway, E., Manzur, A., Munot, P., Main, M. and Au-Yeung, C. K. Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(7){907-914.
324. Xiao, L., Chiang, J., Castro-Codesal, M., Kolski, H., Bedi, P., Al Amrani, F., Gonorazky, H. D. and Amin, R. Respiratory characteristics in children with spinal muscular atrophy type 1 receiving nusinersen. *Pediatric Pulmonology*. 2023. 58(1){161-170.
325. Yae, Y., Yuge, K., Moeda, T., Ichinose, F., Matsuo, M., Kobayashi, O., Okanari, K., Baba, Y., Yonee, C., Maruyama, S., Shibata, M., Fujii, T., Chinen, M. and Yamashita, Y. Exploratory evaluation of an eye-tracking system in patients with advanced spinal muscular atrophy type I receiving nusinersen. *Frontiers in Neurology*. 2022. 13 [no pagination] <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.918253>.
326. Sajeev G., Evans R., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) *Neuromuscular Disorders* 2023, Volume 33, Supplement 1, S164, October 2023. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.07.383>.
327. Kirschner J., Darras B. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the SHINE study. *Neuromuscular Disorders* 2019, Volume 29, Supplement 1, S184, October 2019; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.514>.
328. Crawford TO, Sumner CJ, Darras BT, Muntoni F, Finkel RS, Mercuri E, De Vivo DC, Oskoui M, Tiziano EF, Ryan MM. Plasma Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain Levels Over Time in Children With Infantile- and Later-onset SMA: Data From the SHINE Study. *MDA (2020) Muscular Dystrophy Association - 2nd Clinical and Scientific Conference I* March 22-23, 2020 | Orlando, Florida; <https://biogeninc.com/medical-education/sma/lounge/posters/mda-2020/crawford/> [ostatni dostęp: 11.01.2024].
329. Martí V Aponte Ribero, K Gomi, M Daigl, R Evans, DA Scott, A Mahajan, N Hawkins. Matching-adjusted indirect comparison of risdiplam versus nusinersen in Type 1 SMA: 2-year update. Presented at ISPOR Europe 2022, Vienna, Austria, 6-9 November 2022. <https://medically.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/isporeu-2022/ISPOR-EU-2022-poster-gil-matching-adjusted-indirect-comparison-of-risdiplam-versus-nusinersen.pdf> [ostatni dostęp: 11.01.2024].
- Niesadelowny typ publikacji / brak dodatkowych danych (badania wtórne, abstrakty, postery, komentarze, listy)**
- Materiały konferencyjne do badań ENDEAR, SHINE (brak wyników i/lub dodatkowych danych niż przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych, brak wyników dla analizowanych punktów końcowych, czy populacji docelowej)*
330. Chiriboga, C. A., Darras, B. T., Farrar, M. A., Mercuri, E., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Acasadi, G., Tuñinius, M., Montes, J., Gambino, G., Foster, R., Bhan, I., Wong, J., Kandinov, B. and Farwell, W. Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the shine study. *Neurology. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2020. 94(15 Supplement)*.

331. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, et al. Longer-term treatment with nusinersen: results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study. *Neurology*. 2020;94(13 Suppl):166
332. Darras, B., Day, J., Swoboda, K., Chiriboga, C., Iannaccone, S., De Vivo, D., Deconinck, N., Finkel, R., Tulinius, M., Saito, K., Montes, J., Foster, R., Ramirez-Schrempp, D., Kandinov, B., Wong, J. and Farwell, W. SMA - THERAPY: P.234 Nusinersen in adolescents and young adults with SMA: Longitudinal experience from an expanded cohort of CS2/CS12 and SHINE participants. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)|S120.
333. Day, J. W., Swoboda, K. J., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Iannaccone, S. T., De Vivo, D. C., Deconinck, N., Finkel, R. S., Tulinius, M., Saito, K., Montes, J., Sun, P., Bhan, I., Kandinov, B., Wong, J. and Farwell, W. Longer-term experience with nusinersen in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy: Results from the CS2/CS12 and shine studies. *Neurology. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2020. 94(13 Supplement).
334. Jiang, T., Darras, B., Youn, B., Makepeace, C., Chin, R., Berger, Z., Raynaud, S., Paradis, A. D. and Johnson, N. CO108 Longitudinal Trends in Hospitalization Rates in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen up to 4.5 Years: Results from the Cherish and Shine Studies. *Value in Health*. 2023. 26(6 Supplement)|S34-S35.
335. Mercuri, E., Darras, B., Chiriboga, C., Farrar, M., Kirschner, J., Kuntz, N., Acsadi, G., Tulinius, M., Montes, J., Gambino, G., Foster, R., Ramirez-Schrempp, D., Garafalo, S. and Farwell, W. SMA - THERAPY: P.257 Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)|S121.
336. Montes, J., Krasinski, D., Foster, R., Bohn, J., Paradis, A., Garafalo, S. and Johnson, N. Impact of nusinersen on caregiver experience and HRQoL in SMA type II/III participants: CS2/12-SHINE study results. *European Journal of Neurology*. 2021. 28(SUPPL 1)|348.
337. Montes, J., Krasinski, D., Foster, R., Gambino, G., Paradis, A., Garafalo, S. and Johnson, N. SMA - THERAPY: P.269 Impact of Continued Nusinersen Treatment on Caregiver Experience and Health-Related Quality of Life in Later-onset SMA: Results From the SHINE Study. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)|S123.
338. Muntoni, F., Crawford, T., Castro, D., Scoto, M., Zhu, C., Makepeace, C., Berger, Z., Chin, R., Raynaud, S. and Paradis, A. Swallowing Function in Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen: CHERISH-SHINE Results. *European Journal of Neurology*. 2022. 29(Supplement 1)|227.
339. Niguidula, N., Darras, B., Chiriboga, C., Farrar, M., Kirschner, J., Kuntz, N., Acsadi, G., Tulinius, M., Montes, J., Gambino, G., Foster, R., Ramirez-Schrempp, D., Garafalo, S. and Farwell, W. 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.
340. Niguidula, N., Finkel, R., Castro, D., Farrar, M., Tulinius, M., Krosschell, K., Saito, K., Bohn, J., Garafalo, S., Youn, B. and Paradis, A. Predictive factors of nusinersen treatment response in infantile-onset SMA: Results from the endear/shine studies. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021. 8(SUPPL 1)|S128.
341. Sansone, V., Finkel, R., Tulinius, M., Saito, K., Farrar, M., Krosschell, K., Foster, R., Garafalo, S., Paradis, A. and Makepeace, C. 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.
342. Tulinius, M., Darras, B., Chiriboga, C., Iannaccone, S., Swoboda, K., Finkel, R., Saito, K., De Vivo, D., Montes, J., Gambino, G., Makepeace, C., Berger, Z., Paradis, A. and Garafalo, S. Longer-term improved/maintained motor function in nusinersen-treated children with later-onset SMA in CS2/CS12 and SHINE. *European Journal of Neurology*. 2021. 28(SUPPL 1)|394.
343. Young, S. D., Montes, J., Glanzman, A., Gee, R., Day, J., Finkel, R., Darras, B., De Vivo, D., Gambino, G., Foster, R., Wong, J., Kandinov, B. and Berger, Z. SMA - CLINICAL: P.79 Analysis of Cobb angle and clinical characteristics in children with spinal muscular atrophy who enrolled in CHERISH and SHINE. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)|S70.
344. Montes J, Krasinski D, Foster R. Impact of Continued Nusinersen Treatment on Caregiver Experience and Health-Related Quality of Life in Later-onset SMA: Results From the SHINE Study. *Neuromuscular Disorders*, Abstract | Volume 30, Supplement 1, S123, October 2020; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.268>.
345. Young D, Montes J et al. P.79 Analysis of Cobb angle and clinical characteristics in children with spinal muscular atrophy who enrolled in CHERISH and SHINE. *Neuromuscular Disorders*, Abstract | Volume 30, Supplement 1, S70, October 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.083>.
346. Castro D., Finkel R., Tulinius M. Integrated Analysis of Incidence of Serious Adverse Events in Nusinersen-Treated Later-onset SMA. MDA (2022) Muscular Dystrophy Association – 4th Clinical and Scientific Conference | March 13–16, 2022; <https://biogeninc.com/medical-education/sma/lounge/posters/mda-2022/castro/> (dane dot. bezpieczeŃstwa z badania SHINE łącznie dla 3 badań: CS1, CS2, CS10,CS12, CHERISH [ostatni dostęp: 11.01.2024])

Materiały konferencyjne do badania NURTURE (brak wyników i/lub dodatkowych danych niż przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych, brak wyników dla analizowanych punktów końcowych)

347. Bertini, E., Hwu, P., Reyna, S., Farwell, W. and De, D. Phase 2 study design of antisense oligonucleotide nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016. 26(Supplement 2)(S210).
348. Darras BT, De Vivo DC, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Farwell W, Bhan I, Ramirez-Schrempp D. Safety Profile of Nusinersen in Presymptomatic and Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Results From the NURTURE and ENDEAR-SHINE Studies. *General Neurology American Academy of Neurology Annual Meeting, 2020* [prezentacja]. <https://cslide-us.cimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2939?q=darras> [prezentacja do badania NURTURE; brak dodatkowych danych niż uwzględnione w publikacji pełnotekstowej].
349. Hwu, W., De, D., Bertini, E., Foster, R., Gheuens, S., Farwell, W. and Reyna, S. Outcomes after 1-year in presymptomatic infants with genetically diagnosed spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen: interim results from the NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*. 2017. 27(Supplement 2)(S212).
350. Kirschner, J., Crawford, T., Ryan, M., Finkel, R., Swoboda, K., De Vivo, D., Bertini, E., Hwu, H., Sansone, V., Pechmann, A., Montes, J., Krasinski, D., Chin, R., Berger, Z., Zhu, C., Raynaud, S., Paradis, A. and Johnson, N. VP.31 Impact of nusinersen on caregiver experience and health-related quality of life (HRQoL) when initiated in the presymptomatic stage of SMA in NURTURE. *Neuromuscular Disorders*. 2022. 32(Supplement 1)(S91).
351. Kirschner, J., Crawford, T., Ryan, M., Finkel, R., Swoboda, K., De Vivo, D., Bertini, E., Hwu, W., Sansone, V., Pechmann, A., Montes, J., Krasinski, D., Chin, R., Berger, Z., Zhu, C., Raynaud, S., Paradis, A. and Johnson, N. Impact of Nusinersen on Caregiver Experience and HRQoL in Presymptomatic SMA: NURTURE Study Results. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2022. 9(Supplement 1)(S113-S114).
352. Finkel, R. S., De Vivo, D. C., Swoboda, K. J., Bertini, E., Hwu, W. L., Foster, R., Bhan, I., Fradette, S. and Farwell, W. Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the phase 2 nurture study. *Neurology. Conference: 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2020. 94(15 Supplement)*.
353. Finkel, R., Kirschner, J., Mercuri, E., De Vivo, D., Bertini, E., Foster, R., Gambino, G., Ramirez-Schrempp, D., Chin, R., Kandánov, B. and Farwell, W. SMA - THERAPY: P.264 Longer-term effects of nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)(S123-S124).

Inne dane wyłączone jako materiały konferencyjne

354. Day, J., Finkel, R., Pascual, S., Ryan, M., Mercuri, E., De Vivo, D., Montes, J., Gurgel-Giannetti, J., Gambino, G., Makepeace, C., Foster, R., Irzhavsky, V. and Berger, Z. FP.22 Results from the end of Part A of the ongoing 3-part DEVOTE study to explore higher doses of nusinersen in SMA. *Neuromuscular Disorders*. 2022. 32(Supplement 1)(S83).
355. Day, J. W., Pascual, S. I. P., Finkel, R. S., Ryan, M. M., Mercuri, E., De Vivo, D. C., Montes, J., Gurgel-Giannetti, J., Gambino, G., Nuzzo, R., Makepeace, C. and Berger, Z. Escalating dose and randomized, controlled study of nusinersen in participants with spinal muscular atrophy (SMA); study design and part a data for the phase 2/3 DEVOTE (2325M203) study to explore high dose nusinersen. *Neurology. Vol.96(15 SUPPL 1):2021-04-17 to 2021-04-22. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology*.
356. De Lucia, S., Phelep, A., Seferian, A., Foyer, P., Walther-Louvier, U., Durigneux, J., Cancès, C., Ropars, J., Vuillerot, C., Servais, L. and Boespflug, O. SMA - CLINICAL: P.83 Evolution at 18 months of SMA type 1 patients treated with nusinersen. *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)(S72).
357. Finkel, R. S., Day, J. W., Mitchell-Sweeney, M., Foster, R., Sun, P., Bhan, I., Kandánov, B. and Farwell, W. Escalating dose and randomized, controlled study of nusinersen in participants with spinal muscular atrophy; study design of the phase 2/3 devote. *Neurology. Vol.94(15):2020-04-23 to 2020-05-01. 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology*.
358. Ortenzi, G. B., Palmas, G., Andresciani, E., Garzone, A. M. F., Berardi, M. A., Siliquini, S., Porfiri, L., Demeo, M. S., Guglielmi, S., Polidori, C. and Pompilio, A. Effectiveness of Nusinersen in paediatric patients SMA1 and SMA2. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2020. 27(SUPPL 1)(A109).
359. Weststrate, H., Manzur, A., Stimpson, G., Munot, P., Main, M., Johnson, E., Abel, F., Chan, E., Edel, L., Smith, N., Baranello, G., Muntani, F. and Scoto, M. Clinical Outcomes of Treatment Naive and Nusinersen Treated Sma1. *Archives of Disease in Childhood*. 2021. 106(Supplement 3)(A25).
360. Weststrate, H., Stimpson, G., Thomas, L., Scoto, M., Manzur, A., Munot, P., Main, M., Johnson, E., Muntani, F., Baranello, G. and Conway, E. SMA - TREATMENT: EP.276 Bulbar function evolution in SMA type 1 children treated with nusinersen. *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1)(S133-S134).

361. Xiao, L., Chiang, J., Gonorszky, H., Boyd, J., Amrani, F., Qashqari, H. and Amin, R. Respiratory Characteristics in a Cohort of Children with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Receiving Nusinersen. *Chest*. 2020. 158[4 Supplement]{A2347-A2348.

17.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla RYS

Nieadekwatny typ badania (np. badanie wtórne, przeglądy systematyczne/MAIC niezawierające porównania z ON-A, analizy zbiorcze)

362. Pascual-Morena, C., Martínez-Vicciño, V., Cervero-Redondo, I., Martínez-García, I., Moreno-Herrais, N., Álvarez-Buena, C. and Sáez-Lara, A. Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2023. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.2866>
363. Bertini, E., Day, J., Muhaizea, M., Xiong, H., Servais, L., Pruffer, A., Tichy, M., Yeung, W. and Gorni, K. P.362RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in newborns with pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2019. 29(Supplement 1){S187.
364. Baranello, G., Servais, L., Bertini, E., Chiriboga, C., Darras, B., Day, J., Deconinck, N., Fischer, D., Goemans, N., Kirschner, J., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Wang, Y., Bader-Weder, S., Gorni, K., Jaber, B., McIver, T., Scalco, R. and Mercuri, E. SMA - TREATMENT: EP.280 Pooled safety data from the risdiplam clinical trial development program. *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1){S135.
365. Baranello, G., Servais, L., Bertini, E., Chiriboga, C. A., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Fischer, D., Goemans, N., Kirschner, J., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Wang, Y., Bader-Weder, S., Gorni, K., Jaber, B., McIver, T., Scalco, R. S. and Mercuri, E. Pooled safety data from the risdiplam clinical trial development program. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(SUPPL 1){72.
366. Chiriboga, C., Servais, L., Baranello, G., Darras, B., Day, J., Deconinck, N., Farrar, M., Finkel, R., Bertini, E., Kirschner, J., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Vlodyavets, D., Bader-Weder, S., Gorni, K., Jaber, B., McIver, T., Papp, G., Scalco, R. and Mercuri, E. P.113 Safety update: Risdiplam clinical trial development program. *Neuromuscular Disorders*. 2022. 32(Supplement 1){S89.
367. Daigl, M., Kotzeva, A., Gorni, K., Evans, R., Hawkins, N., Scott, D. A., Mahajan, A., Baranello, G. and Servais, L. Pro12 How Does Risdiplam Compare in Infantile Onset Spinal Muscular Atrophy (Sma)? Preliminary Indirect Treatment Comparisons Based on Firefish Part 1 Data. *Value in Health*. 2019. 22(Supplement 3){S843.
368. Hawkins, N., Aponte Ribero, V., Gorni, K., Daigl, M., Marti, Y., Evans, R., Scott, D. and Mahajan, A. Matching-adjusted Indirect Comparison of Risdiplam Versus Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: 2-year Update. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2022. 9(Supplement 1){S116-S117.
369. Hawkins, N., Sajeev, G., Evans, R., Mahajan, A., Scott, D. A., Nam, J., Gaki, E., Sutherland, C. S. and Koktalaris, C. Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy. *Acta Myologica*. 2023. 42(Supplement 1){64-63.
370. Marti, Y., Aponte Ribero, V., Gorni, K., Daigl, M., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A. and Hawkins, N. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Risdiplam Versus Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA): 2-Year Update. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2023. 63(Supplement 1){94-95.
371. Marti-Gil, Y., Aponte Ribero, V., Gorni, K., Daigl, M., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A. and Hawkins, N. CO133 Matching-Adjusted Indirect Comparison of Risdiplam Versus Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: 2-Year Update. *Value in Health*. 2022. 23[12 Supplement]{S44.
372. Darras BT, Servais L et al. Pooled safety data from risdiplam clinical trials development program. Pooled safety data from the risdiplam clinical trial development program. <https://medcity.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/mda-2021/MDA-2021-poster-servais-pooled-safety-data-from-the-risdiplam-clinical-trial-development-program.pdf> [data ostatniego dostępu: 11.01.2024]

Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych / brak wyników (analizy post-hoc, materiały konferencyjne: abstrakty, listy, komentarze etc.)

Materiały konferencyjne do badania RAINBOWFISH: brak wyników, brak dodatkowych/adekwatnych danych

373. Bertini, E., Day, J., Muhaizea, M., Xiong, H., Servais, L., Pruffer, A., Tichy, M., Yeung, W. and Gorni, K. P.362RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in newborns with pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2019. 29(Supplement 1){S187.

374. Bertini, E., Day, J. W., Al-Muhaizea, M., Xiong, H., Servais, L., Pruffer, A., Buchbjerg, J., Yeung, W. Y., Gorni, K. and Khwaja, O. RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in infants with pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Neurology*. 2019. 26(Supplement 1)(443).
375. Bertini, E., Day, J. W., Muhaizea, M. A., Xiong, H., Servais, L., Pruffer, A., Buchbjerg, J., Yeung, W., Gorni, K. and Khwaja, O. RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in babies with pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2019. 61(Supplement 1)(41).
376. Servais, L., Bertini, E., Al-Muhaizea, M., Nelson, L., Pruffer, A., Vlodevets, D., Wang, Y., Zanoteli, E., Burke, L., El-Khairi, M., Gorni, K., Kletzl, H., Gerber, M., Scalco, R. and Finkel, R. SMA - THERAPY: P.274 RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)(S127).
377. Servais L., Bertini E., Al-Muhaizea M., RAINBOWFISH: 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 (poster).
378. Servais, L., Al-Muhaizea, M., Farrar, M., Finkel, R., Nelson, L., Pruffer, A., Wang, Y., Zanoteli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. and Bertini, E. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic SMA. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021. 8(SUPPL 1)(S37-S38).
379. Servais, L., Al-Muhaizea, M., Farrar, M., Nelson, L., Pruffer, A., Finkel, R., Wang, Y., Zanoteli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. and Bertini, E. CLINICAL TRIAL HIGHLIGHTS: O.4 RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2021. 31(Supplement 1)(S48).
380. Servais, L., Bertini, E., Al-Muhaizea, M., Nelson, L., Pruffer, A., Vlodevets, D., Wang, Y., Zanoteli, E., Burke, L., El-Khairi, M., Gorni, K., Kletzl, H., Gerber, M., Scalco, R. S. and Finkel, R. RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021. 63(SUPPL 1)(27).
381. Servais, L., Al-Muhaizea, M., Farrar, M. A., Finkel, R. S., Nelson, L., Pruffer, A., Wang, Y., Zanoteli, E., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. S. and Bertini, E. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. 64(SUPPL 1)(71).
382. Finkel, R., Farrar, M., Vlodevets, D., Zanoteli, E., Al-Muhaizea, M., Nelson, L., Pruffer, A., Servais, L., Wang, Y., Fisher, C., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Palfreeman, L., Scalco, R. and Bertini, E. FP.24 RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2022. 32(Supplement 1)(S85-S86).
- Materiały konferencyjne do badania FIREFISH: brak wyników i/lub dodatkowych danych niż przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych/ brak danych dla analizowanych punktów końcowych*
383. Baranello, G., Kletzl, H., Cleary, Y., Armstrong, G., Day, J., Klein, A., Mercuri, E., Servais, L., Deconinck, N., Masson, R., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Lee, F., Gelblin, K., Nave, S., Gorni, K. and Khwaja, O. RG7916 significantly increases SMN protein in SMA type 1 babies. *Neurology*. 2018. 90(24)(e2184).
384. Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., Armstrong, G., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Gelblin, K., Gorni, K. and Khwaja, O. FIREFISH part 1: RG7916 significantly increases SMN protein in SMA type 1 babies. *Acta Myologica*. 2018. 37(1)(61).
385. Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K. and Gorni, K. FIREFISH Part 1: 16-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020. 62(Supplement 1)(6).
386. Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K., Gorni, K. and Khwaja, O. Firefish part 1: 1-year results on motor function in babies with type 1 SMA. *Neurology. Conference: 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2019. 92(15 Supplement 1).
387. Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Somugampety, P., Gelblin, K., Gorni, K. and Khwaja, O. FIREFISH Part 1: Early clinical results following an increase of survival of motor neuron protein (SMN) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019. 6(Supplement 1)(S60-S61).
388. Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Somugampety, P., Gelblin, K., Gorni, K. and Khwaja, O. FIREFISH Part 1:

- Early clinical results following an increase of survival of motor neuron protein (SMN) in babies with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2019. 61(Supplement 1)(7-8.
389. Baranello, G., Servais, L., Day, J., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., Armstrong, G., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M. and Gelblin, K. Firefish part 1: Early clinical results following a significant increase of SMN protein in SMA type 1 babies treated with RG7916. *Annals of Neurology*. 2018. 84(Supplement 22)(S388-S389.
390. Baranello, G., Servais, L., Day, J., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., Armstrong, G., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Lee, F., Gelblin, K., Nave, S., Gorni, K. and Khwaja, O. RG7916 significantly increases SMN protein in SMA type 1 babies. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018. 3(Supplement 1)(S367-S368.
391. Baranello, G., Servais, L., Day, J., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K. and Gorni, K. P.353 FIREFISH Part 1: 16-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in infants with type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2019. 29(Supplement 1)(S184.
392. Baranello, G., Servais, L., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., El-Khairi, M., Fuerst-Recktenwald, S., Gerber, M., Gorni, K. and Darras, B. T. Firefish Part 2: Risdiplam Efficacy and Safety in Type 1 Sma. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2022. 93(6)(A87.
393. Baranello, G., Servais, L., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanoteli, E., El-Khairi, M., Fuerst-Recktenwald, S., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Scalco, R. and Darras, B. T. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *European Respiratory Journal*. Conference: European Respiratory Society International Congress, ERS. 2020. 36(Supplement 64)(<https://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1172>
394. Darras, B. T., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Xiong, H., Zanoteli, E., Baranello, G., Bruno, C., Vlodevets, D., Dodman, A., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Scalco, R. S. and Servais, L. FIREFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Acta Myologica*. 2021. 40(SUPPL 1)(30.
395. Darras, B. T., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Xiong, H., Zanoteli, E., Baranello, G., Vlodevets, D., Dodman, A., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Scalco, R. S. and Servais, L. FIREFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neurology*. Conference: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2021. 96(15 SUPPL 1)
396. Masson, R., Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Kletzl, H., Cleary, H., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K. and Gorni, K. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916). *Acta Myologica*. 2019. 38(2)(105-106.
397. Seabrook, T. J., Baranello, G., Servais, L., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K., Gorni, K., Khwaja, O. and Cabalreja, C. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916). *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2019. 46(Supplement 1)(S31.
398. Seabrook, T., Servais, L., Baranello, G., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K. and Khwaja, O. FIREFISH Part 1: 1-year event-free survival and swallowing ability in infants with Type 1 SMA. *No To Hattatsu*. 2019. 31(Supplement 1)(S223.
399. Servais, L., Baranello, G., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K., Gorni, K. and Khwaja, O. Firefish part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with type 1 SMA receiving risdiplam (RG7916). *Neurology*. Conference: 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2019. 92(15 Supplement 1). prezentacja
400. Servais, L., Baranello, G., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., El-Khairi, M., Seabrook, T., Gerber, M., Gorni, K. and Khwaja, O. FIREFISH Part 1: 1-year motor function results in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *No To Hattatsu*. 2019. 31(Supplement 1)(S223.
401. Servais, L., Baranello, G., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanoteli, E., El-Khairi, M., Fuerst-Recktenwald, S., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Scalco, R. and Darras On Behalf Of The Firefish Working Group, B. T. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Neurology*. 2020. 27(Supplement 1)(166-167.
402. Servais, L., Bloespflug-Tanguy, O., Darras, B., Day, J., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Mercuri, E., Rose, K., Vlodevets, D., Xiong, H., Zanoteli, E., Dodman, A., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H.,

- Scalco, R. and Baranello, G. SMA - THERAPY: P.271 FIREFISH Parts 1 and 2: 12-month pooled safety and efficacy outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2020. 30(Supplement 1)(S126).
403. Wlodavets, D., Darras, B., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rose, K., Xiong, H., Zanotelli, E., Baranello, G., Dodman, A., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Kletzl, H., Scalco, R. and Servais, L. FIREFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in infants with Type 1 SMA. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021. 8(SUPPL 1)(S43).
404. Wlodavets, D., Servais, L., Baranello, G., Day, J. W., Deconinck, N., Mercuri, E., Klein, A., Darras, B., Masson, R., Kletzl, H., Cleary, Y., El-Khairi, M., Seabrook, T., Czech, C., Gerber, M., Nguyen, C., Gelblin, K., Gorni, K. and Khwaja, O. FIREFISH Part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *European Journal of Neurology*. 2019. 26(Supplement 1)(310-311).

18. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)	30
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla grupy placebo (PICOS)	32
Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023) 36	
Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego Stevens 2020 [167]	46
Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego Endos 2022 [171]	47
Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego Blair 2022 [170]	48
Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego Panagiotou 2022 [173]	49
Tabela 8. Charakterystyka przeglądu systematycznego Yang 2022 [175]	51
Tabela 9. Charakterystyka przeglądu systematycznego Ogbonmide 2023 [172]	52
Tabela 10. Charakterystyka przeglądu systematycznego Al-Tajer 2023 [168]	53
Tabela 11. Charakterystyka przeglądu systematycznego Pascoa-Morano 2023 [174]	55
Tabela 12. Charakterystyka przeglądu systematycznego Yang 2023 [176]	59
Tabela 13. Charakterystyka przeglądu Ribero 2022 [183]	63
Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa pacjentów dla porównania RYS vs ON-A (FIREFISH vs STRIVE-US) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; STC)	63
Tabela 15. EFS (przeżycie wolne od zdarzenia) dla porównania RYS vs ON-A (FIREFISH vs STRIVE-US) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; STC)	66
Tabela 16. Ocena neurorozwojowa (BSID III), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (CHOP INTEND), zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RYS vs ON-A (FIREFISH vs STRIVE-US) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; STC)	67
Tabela 17. Charakterystyka przeglądu systematycznego Bischof 2021 [178]	70
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów dot. badań włączonych do przeglądu Bischof 2021; ON-A vs NUS (START, STRIVE-US, ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 [178]	70
Tabela 19. Podsumowanie zmiennych przed i po dopasowaniu charakterystyk uwzględnionych w analizie pośredniej MAIC dla NUS (ENDEAR/SHINE) oraz ON-A (START, STRIVE-US w oparciu o analizę zbiorczą z wykorzystaniem danych IPD) [178]	71
Tabela 20. HR dla przeżycia wolnego od zdarzenia* oraz całkowitego przeżycia dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 [178, █████]	73
Tabela 21. EFS* oraz OS dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 (ITC) – zmienne dychotomiczne [178, █████]	74
Tabela 22. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielny siad dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 – zmienne dychotomiczne [178, █████]	76
Tabela 23. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego: samodzielny chód dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 – zmienne dychotomiczne [178, █████]	78
Tabela 24. ITC dot. punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa dla porównania ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) w terapii pacjentów z objawowym SMA1 [178, █████]	79
Tabela 25. Charakterystyka oraz wyniki przeglądu Bartoli 2020 [181]	80
Tabela 26. Charakterystyka przeglądu Dobbous 2019 [179, 180]	82
Tabela 27. Przeżycie wolne od zdarzenia* dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA 1 (porównanie pośrednie; ITC)	83
Tabela 28. Przeżycie wolne od zdarzenia* po 12 mies. od rozpoczęcia badania dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA1 (porównanie pośrednie; ITC)	83
Tabela 29. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA1 (porównanie pośrednie; ITC)	84

Tabela 30. Odpowiedź w skali CHOP-INTEND® dla porównania ON-A vs NUS (START vs ENDEAR) w terapii objawowego SMA1 (ITC).....	83
.....	86
.....	89
Tabela 33. Źródła danych do badania SPRINT oraz	97
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SPRINT (kluczowe cechy demograficzne i kliniczne) (23–37)	98
Tabela 35. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego w badaniu SPRINT oraz w badaniu LT-002 (przedłużenie badania SPRINT) dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	101
Tabela 36. Przeżycie wolne od zdarzenia w badaniu SPRINT oraz w	111
ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	111
Tabela 37. Przeżycie całkowite w badaniu SPRINT oraz w badaniu	112
terapii przedobjawowego SMA.....	112
Tabela 38. Status oddechowy oraz odżywiania w badaniu SPRINT oraz	112
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	112
Tabela 39. Utrzymanie prawidłowej masy ciała w badaniu SPRINT oraz w badaniu	113
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	113
Tabela 40. Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP INTEND w badaniu SPRINT oraz w	114
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	114
Tabela 41. Zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju w badaniu SPRINT oraz	115
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	115
.....	115
Tabela 43. Zmiana liczby punktów w skali neurorozwojowej BSID-III (ang. Bayley Scales for Infant and Toddler Development), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej w badaniu SPRINT oraz w	117
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	117
Tabela 44. Osiągnięcie wyniku skalowanego ≥ 4 dla motoryki małej i dużej wg BSID-III w badaniu SPRINT oraz	120
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	120
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane występujące podczas badania (TEAEs, sTEAEs, TRAEs, sTRAEs oraz poszczególne zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i układów (TEAE) w badaniu SPRINT oraz w badaniu	122
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	122
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) w badaniu SPRINT oraz w badaniu	126
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	126
Tabela 47. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące podczas badania SPRINT oraz	127
dla ON-A w terapii przedobjawowego SMA.....	127
Tabela 48. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (SPRINT,	132
vs NUS (NURTURE) – zestawienie danych.....	132
Tabela 49. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT,	133
vs NUS (NURTURE) – zestawienie danych.....	133
Tabela 50. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT,	134
vs NUS (NURTURE) – zestawienie danych wyjściowych.....	134
Tabela 51. Przeżycie wolne od zdarzenia ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT,	138
NURTURE).....	138
Tabela 52. Przeżycie całkowite ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT,	139
NURTURE).....	139
Tabela 53. Status oddechowy oraz odżywiania ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT,	140
NURTURE).....	140
Tabela 54. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wg WHO ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT,	141
NURTURE).....	141
Tabela 55. Ocena postępu choroby w skali CHOP INTEND ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT,	142
NURTURE).....	142

Tabela 56. Przerwanie badania ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)	143
Tabela 57. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)	144
Tabela 58. Poszczególne zdarzenia niepożądane ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, NURTURE)	144
Tabela 59. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (SPRINT) vs RYS (RAINBOWFISH) – zestawienie danych	149
Tabela 60. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT) vs RYS (RAINBOWFISH) – zestawienie danych	149
Tabela 61. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A (SPRINT) vs RYS (RAINBOWFISH) – zestawienie danych wyjściowych	151
Tabela 62. Przeżycie całkowite ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	153
Tabela 63. Status oddechowy oraz odżywianie ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs NUS (SPRINT, RAINBOWFISH)	156
Tabela 64. Kamienie milowe rozwoju motorycznego wg BSID-III: samodzielny sied ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	157
Tabela 65. Kamienie milowe rozwoju motorycznego ^a wg WHO-MGRS (ON-A) oraz HINE-2 (RYS) w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	157
Tabela 66. Ocena postępu choroby w skali CHOP INTEND ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	158
Tabela 67. Przerwanie badania ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	159
Tabela 68. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	160
Tabela 69. Poszczególne zdarzenia niepożądane ^a w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPRINT, RAINBOWFISH)	160
Tabela 70. Źródła danych do badania SPRINT oraz ██████████	163
Tabela 71. Metodologiczna charakterystyka badań włączonych do przeglądu dla ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)	164
Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach START, LT-002, STRIVE-US i STRIVE-EU	165
Tabela 73. Skuteczność terapii ON-A w populacji z SMA typu 1 (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) – dane dychotomiczne	170
Tabela 74. Skuteczność kliniczna terapii ON-A w populacji z SMA typu 1 (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) – dane ciągłe	174
Tabela 75. Bezpieczeństwo terapii ON-A w populacji z SMA typu 1 (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU)	180
Tabela 76. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2 ^a , LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH) – zestawienie danych	199
Tabela 77. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH) – zestawienie danych	200
Tabela 78. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH) – zestawienie danych wyjściowych	203
Tabela 79. Przeżycie całkowite oraz EPS ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)	209
Tabela 80. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A ¹ (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS ² (FIREFISH)	211
Tabela 81. Ocena postępu choroby w skali CHOP INTEND ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)	213
Tabela 82. Status odżywiania oraz przeżywanie ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU) vs RYS (FIREFISH)	214

Tabela 83. Przerwanie badania / przerwania leczenia ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs RYS (FIREFISH).....	216
Tabela 84. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs RYS (FIREFISH).....	217
Tabela 85. Poszczególne zdarzenia niepożądane: AEs oraz SEAs w populacji z objawowym SMA ^a : ON-A (START-kohorta 2, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs RYS (FIREFISH).....	218
Tabela 86. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2 ^a , LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE) – zestawienie danych.....	225
Tabela 87. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE) – zestawienie danych.....	226
Tabela 88. Ocena heterogeniczności klinicznej badań ON-A ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE) – zestawienie danych wyjściowych.....	229
Tabela 89. Przeżycie całkowite oraz EFS ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR/SHINE).....	238
Tabela 90. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR/SHINE).....	240
Tabela 91. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości wyjściowej ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE).....	241
Tabela 92. Status oddechowy ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (FIREFISH).....	242
Tabela 93. Przerwanie badania / leczenia ogółem oraz z powodu AEs ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE).....	244
Tabela 94. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE).....	245
Tabela 95. Poszczególne zdarzenia niepożądane: AEs oraz SEAs ^a w populacji z objawowym SMA: ON-A (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) vs NUS (ENDEAR, SHINE).....	246
Tabela 96. Rejestr RESTORE – dostępne abstrakty konferencyjne z lat 2020-2022 [203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212].....	252
Tabela 97. Rejestr RESTORE – dostępne abstrakty konferencyjne na rok 2023 [213, 214].....	252
.....	254
.....	255
.....	258
Tabela 101. Analiza podgrupy – badania przesiewowe noworodków z rejestru RESTORE.....	259
Tabela 102. Analiza Venna - wyboru nietypowy zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z każdym lekiem dostępnym w leczeniu SMA [218].....	261
.....	263
.....	263
.....	263
.....	267
.....	267
.....	267
.....	268
.....	268




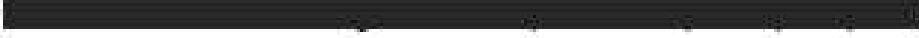


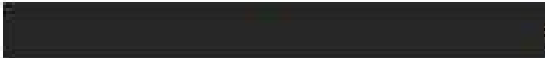
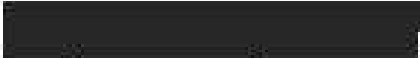
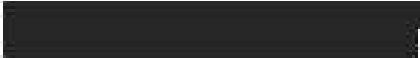
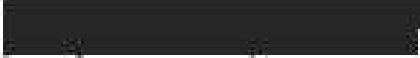
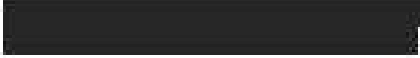
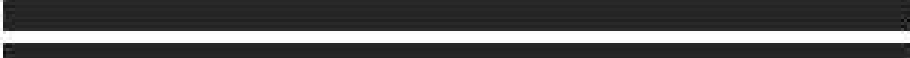



	268
	269
	269
	270
	270
Tabela 116. Wynik w skali CHOP-INTEND dla ON-A w terapii SMA w MAP (Schultz 2019).....	271
Tabela 117. Zdarzenia niepożądane (AE) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE) dla ON-A w terapii SMA w MAP (Schultz 2019).....	271
Tabela 118. Leczenie stosowane przez pacjentów z SMA w badaniu Waldrop 2020.....	272
Tabela 119. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND® u pacjentów z SMA leczonych ON-A w badaniu Waldrop 2020 – wyniki indywidualne.....	273
Tabela 120. Osiągnięte kamienie milowe (siad), status żywienia i oddechowy u pacjentów z SMA leczonych ON-A w badaniu Waldrop 2020 – podsumowanie.....	274
Tabela 121. Osiągnięte kamienie milowe (siad), status żywienia i oddechowy u pacjentów z SMA leczonych ON-A w badaniu Waldrop 2020 – wyniki indywidualne.....	275
Tabela 122. Populacja pacjentów badania Latzer 2023, uprzednio nieleczonych, w wieku <6 m.ż. w momencie leczenia ON-A (216).....	276
Tabela 123. Związek między wynikami klinicznymi a PAS (zmienna zależna) (217).....	278
Tabela 124. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących po podaniu onasemnogenu abeparwówek (12).....	280
Tabela 125. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Zolgensma® (199).....	282
Tabela 126. Komunikaty na stronie URPLiB oraz MHRA dotyczące bezpieczeństwa stosowania ON-A [64, 66, 194, 196].....	284
Tabela 127. Najczęściej (>2%) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwówek) (FAERS) (200); data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2024 r.....	286
Tabela 128. Działania niepożądane (ang. adverse drug reactions, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Zolgensma® (191).....	287
Tabela 129. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – onasemnogen abeparwówek.....	308
Tabela 130. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – nusinersen.....	308
Tabela 131. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rysdyplam.....	308
Tabela 132. Wyniki łączne – onasemnogen abeparwówek, nusinersen i rysdyplam.....	309
Tabela 133. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – onasemnogen abeparwówek (Zolgensma®).....	309
Tabela 134. Charakterystyka badania SPRINT.....	311
Tabela 135. Charakterystyka badania dla ON-A: 	315
Tabela 136. Charakterystyka badania dla nusinersenu(NUS): NURTURE.....	321
Tabela 137. Charakterystyka badania dla nusinersenu(RYS): RAINBOWFISH.....	323
Tabela 138. Charakterystyka badania dla ON-A: START.....	330
Tabela 139. Charakterystyka badania dla ON-A: LT-001.....	333
Tabela 140. Charakterystyka badania dla ON-A: STRIVE-US.....	336
Tabela 141. Charakterystyka badania dla ON-A: STRIVE-UE.....	340
Tabela 142. Charakterystyka badania dla ON-A: STRIVE-AP.....	344
Tabela 143. Charakterystyka badania dla nusinersenu(NUS): ENDAER.....	346
Tabela 144. Charakterystyka badania dla nusinersenu(NUS): SHINE ⁴	351

Tabela 143. Charakterystyka badania dla ryśdyplamu (RYS): FIREFISH.....	356
Tabela 146. Charakterystyka rejestru RESTORE.....	363
Tabela 147. Badanie ATU – charakterystyka i ocena badania.....	363
Tabela 148. Badanie MAP – charakterystyka i ocena badania.....	367
Tabela 149. Charakterystyka pacjentów z MAP – dane z jednego ośrodka.....	368
Tabela 150. Badanie Waldrop 2020 - charakterystyka i ocena badania.....	368
Tabela 151. Łatzer 2023 - charakterystyka wyjściowa pacjentów i ocena badania [216].....	370
Tabela 152. Zang 2023 – charakterystyka i ocena badania [217].....	370
Tabela 153. Zhuang 2023 - charakterystyka i ocena badania [218].....	372
Tabela 154. Zmiana w zakresie złożonego mięśniowego potencjału czynnościowego CMAP (mV) po zastosowaniu ON-A względem wartości wyjściowej w badaniu SPR1NT oraz względem wartości wyjściowej w badaniu LT-001 (przedłużenie badania SPR1NT) w terapii przedobjawowego SMA.....	374
Tabela 155. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielny siad ≥ 10 sekund) w populacji z objawowym SMA: ON-A (STR1VE-AP) [122].....	376
Tabela 156. Przetrwanie wolne od zdarzenia w populacji z objawowym SMA: ON-A (STR1VE-AP) [122].....	376
Tabela 157. Ocena profilu bezpieczeństwa w populacji z objawowym SMA: ON-A (STR1VE-AP) [122].....	377
.....	379
Tabela 159. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	387
Tabela 160. Ocena badań dla populacji pacjentów przedobjawowych z SMA w skali NICE (SPR1NT, NURTURE, RAINBOWFISH).....	388
Tabela 161. Ocena badań dla populacji pacjentów przedobjawowych z SMA w skali NICE (START, LT-001, STR1VE-LIE, STR1VE-US, STR1VE-AP, SHINE, FIREFISH).....	388
Tabela 162. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych dotyczących efektywności rzeczywistej wg skali NICE.....	389
Tabela 163. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8].....	390
Tabela 164. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	393
Tabela 165. Skala AMSTAR 2 (Stevens 2020, Blair 2022, Erdas 2022, Panagiotou 2022, Yang 2022).....	394
Tabela 166. Skala AMSTAR 2 (Yang 2023, Al-Tajer 2023, Pascual-Morena 2023, Bischof 2021, Ogbornide 2023, Ribero 2022).....	395

19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. MAIC dla EPS (wykres A); ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) [178]	73
Wykres 2. MAIC dla OS (wykres B); ON-A vs NUS (START + STRIVE-US vs ENDEAR/SHINE) [178]	74
	90
	91
	91
	92
	93
Wykres 8. Mediana w skali CHOP-INTEND; RYS (RAINBOWFISH); pacjenci przedobjawowi SMA z 22 kopiami SMN2 [51]	138
Wykres 9. Przżycie wolne od zdarzenia* (DCO: 30.06.2017 r.) w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS w terapii objawowego SMA1 (Castro 2018 [130])	237
Wykres 10. Przżycie całkowite (DCO: 30.06.2017 r.) w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS w terapii objawowego SMA1 (Castro 2018 [130])	237
	263
	263
	266
	266
Wykres 13. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): aktualizacja w 2024 (ON-A oraz NUS i RYS)*	310