



IGNORANTIA NOCET

Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 18.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis dyskusji - Kontrola obliczeń
[Redacted]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Opracowywanie wyników i wniosków - Charakterystyka badań włączonych - Opis ograniczeń - Kontrola obliczeń
[Redacted]	- Opracowywanie wyników i wniosków - Definicje punktów końcowych - Opracowanie indeksu i bibliografii

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań	18
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Przegląd systematyczny dla rysdyplamu	19
3.4.1. Strategia wyszukiwania	19
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	21
3.4.3. Proces selekcji publikacji.....	24
3.5. Badania włączone	27
3.5.1. Opracowania wtórne	27
3.5.2. Badania pierwotne	27
3.6. Zasady ekstrakcji danych	28
4. Ocena biorównoważności – badanie BP42066.....	31
5. Podsumowanie wyników zaprezentowanych w opublikowanym raporcie HTA.....	42
5.1. Wyniki skuteczności	44
5.1.1. Badania eksperymentalne	44

5.1.2. Badania RWE	47
5.2. Wyniki bezpieczeństwa dla RYS	49
5.3. Wyniki dodatkowe	50
6. Ocena skuteczności ryzankizumabu na podstawie badań RWE.....	52
6.1. Zdolności motoryczne	52
6.2. Funkcja opuszkowa.....	54
6.3. Hospitalizacja.....	56
6.4. Zdolność oddechowa	56
7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań RWE.....	59
7.1. Profil bezpieczeństwa	59
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	61
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	61
8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	61
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	63
8.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	64
8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona przez FDA.....	67
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	71
8.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i opis Planu Zarządzania Ryzykiem	72
9. Ograniczenia.....	74
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	76
11. Dyskusja	82

12. Załączniki	87
12.1. Zakończone i nieopublikowane badania kliniczne	87
12.2. Strategia wyszukiwania	88
12.2.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	88
12.2.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	88
12.3. Opracowania wtórne	89
12.3.1. Wnioski z opracowań wtórnych	89
12.3.2. Ocena opracowań wtórnych.....	91
12.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	94
12.4.1. Badanie BP42066	94
12.4.2. Badania RWE	100
12.4.3. Punkty końcowe	104
12.4.4. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	109
12.5. Uzupełniające wyniki opublikowane w AKL Evrysdi 2024.....	112
12.6. Uzupełniające wyniki dla porównania RYS z NUS oraz OA.....	115
12.7. Skale oceny jakości badań	120
12.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	129
12.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	130
13. Spis tabel	132
14. Spis rysunków	135
15. Bibliografia.....	136

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	136
15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	137
15.1. Pozostałe referencje bibliograficzne	139

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. 6 Minute Walk Test – pomiar dystansu marszu przez czas 6 min
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. adverse event – zdarzenie niepożądane
AKL	analiza kliniczna
ALSFRS-R	ang. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised – skala oceny czynnościowej stwardnienia zanikowego bocznego, wersja poprawiona
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BSC	ang. best supportive care – najlepsza terapia wspomagająca
BSID-III	ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3
CGI-C	ang. Clinical Global Impression – severity scale – skala oceny ogólnej zmiany w ocenie badacza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
CHOP-INTEND	ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders – skala do oceny sprawności nerwowo-mięśniowej
COD	ang. cut-off date – data odcięcia danych
COVID-19	ang. coronavirus disease 2019 – choroba koronawirusowa 2019
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. European public assessment report – Europejski publiczny raport oceny
EudraCT	ang. EU Clinical Trials Register – europejski rejestr badań klinicznych
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FEV1	ang. forced expiratory volume in 1 second – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FVC	ang. forced vital capacity – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. Good Clinical Practice – dobra praktyka kliniczna
GRO	ang. Neuromuscular Gross Motor Outcome – wynik nerwowo-mięśniowy w zakresie motoryki dużej
HFMSE	ang. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA – rozszerzona Skala Sprawności Motorycznej Hammersmith
HINE-2	ang. Hammersmith Infant Neurological Examination – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
ICD	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IHE	ang. Institute of Health Economics – instytut ekonomiki zdrowia
IQR	ang. interquartile range – rozstęp międzykwartylowy
JFLS	ang. Jaw Functional Limitation Scale – ocena cech zespołu opuszkowego
LSM	ang. least-squares mean – średnia najmniejszych kwadratów
MATE	ang. Multidrug And Toxin Extrusion – transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny

Skrót	Rozwinięcie
MATE1	ang. Multidrug And Toxin Extrusion 1 – Transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 1
MATE2-K	ang. Multidrug And Toxin Extrusion 2-Kidney – Transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 2 - nerki
MCID	ang. minimal clinically important difference – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. mean difference – wskaźnik różnicy średnich
MFM32	ang. Motor Function Measure for Neuromuscular Disease – skala pomiaru funkcji motorycznych
MRC	ang. Medical Research Council – rada badań medycznych
MRHD	ang. maximum recommended human dose – maksymalna dawka zalecana u ludzi
mRNA	ang. messenger ribonucleic acid – matrycowy kwas oksyrybonukleinowy
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
n/d	nie dotyczy
NOAEL	ang. No Observed Adverse Effect Level – najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health – międzynarodowy rejestr badań klinicznych
NIV	ang. non-invasive ventilation – wentylacja nieinwazyjna
NUS	nusinersen
OA	onasemnogen abeparwówek
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
PCF	ang. Peak Cough Flow – szczytowy przepływ powietrza podczas kaszlu
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RD	ang. Risk Difference – różnica ryzyka
RHS	ang. Revised Hammersmith Scale – zmieniona Skala Hammersmitha
RMP	ang. Risk Management Plan – Plan Zarządzania Ryzykiem
RULM	ang. Revised Upper Limb Module for SMA – zmieniony moduł oceny kończyny górnej
RWE	ang. real-world evidence – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
RYS	rysdyplam
SAE	ang. serious adverse event – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SMA	ang. Spinal Muscular Atrophy – rdzeniowy zanik mięśni
SMAIS	ang. Spinal Muscular Atrophy-Independent Scale – skala samodzielności w rdzeniowym zaniku mięśni
SMN2	ang. Survival of Motor Neuron 2 – gen warunkujący przeżycie motoneuronów 2
SSQ	ang. Sydney Swallow Questionnaire – kwestionariusz dotyczący przełykania Sydney
TEAE	ang. treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2* wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Rysdyplam w postaci tabletek jest przeznaczony dla chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest nerwowo-mięśniową, neurodegeneracyjną chorobą rzadką, należącą do grupy zaburzeń genetycznych, charakteryzujących się zwyrodnieniem komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i prowadzących do osłabienia mięśni szkieletowych i oddechowych oraz występowanie przykurczów stawowych, spowalniających rozwój motoryczny chorego. W przebiegu SMA dochodzi więc do hipotonii, stopniowego zaniku mięśni, trudności w oddychaniu i upośledzenia sprawności fizycznej, często prowadzącej do inwalidztwa lub zgonu.

Zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Evrysdi®* populację docelową dla rysdyplamu (RYS) w postaci tabletek powlekanych stanowią chorzy rdzeniowy zanik mięśni 5q z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Rysdyplam w postaci tabletek doustnych jest przeznaczony dla chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg.

Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest wprowadzenie do wykazu leków refundowanych nowej postaci farmaceutycznej rysdyplamu – w postaci tabletek powlekanych.

Wprowadzenie nowej postaci leku nie jest związane z poszerzeniem populacji docelowej, względem populacji, w której rysdyplam zgodnie z zapisami Programu lekowego B.102.FM jest obecnie finansowany.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletki powlekanej

Dawkowanie

Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® tabletki powlekane u chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg podawane doustnie raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane należy połykać w całości lub rozpuścić w niewielkiej ilości wody o temperaturze pokojowej. Tabletek nie należy żuć, kroić ani kruszyć.

Lekarz powinien przepisać odpowiednią postać farmaceutyczną produktu w zależności od wymaganej dawki i potrzeb chorego, w tym jego zdolności do połykania.

Mechanizm działania

Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-matrycowego kwasu oksyrybonukleinowego (mRNA) genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (*SMN2*) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu *SMN1* w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie *SMN2*, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.

KOMPARATOR

Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego

Dawkowanie

Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® ustala się według wieku i masy ciała chorych.

W przypadku chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg zalecana dawka dobową wynosi 5 mg.

Produkt leczniczy Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny przed wydaniem choremu. Produkt leczniczy Evrysdi® przyjmuje się doustnie, raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- ocena biorównoważności 2 postaci rysdyplamu;
- czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji;
- ocena funkcji motorycznych;
- ocena zdolności samodzielnego jedzenia;
- ocena zdolności oddechowej;
- jakość życia;
- hospitalizacje;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena biorównoważności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne;
- Badania eksperymentalne, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej oraz badania obserwacyjne, w których udział brało co najmniej 20 chorych z populacji docelowej;
- Publikacje pełnotekstowe (w przypadku badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne);
- Publikacje w językach: polskim lub angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla rysdyplamu

Do analizy włączono 22 publikacje, w tym:

- 1 raport oceny technologii medycznych (HTA) dla produktu leczniczego Evrysdi®;
- 6 opracowań wtórnych;
- 6 badań (9 publikacji) pierwotnych, w tym 1 badanie dotyczące biorównoważności RYS, 1 publikację do badania *JEWELFISH* oraz 4 badania obserwacyjne;
- 6 dokumentów uwzględnionych w ocenie dodatkowego bezpieczeństwa.

FARMAKOKINETYKA: PORÓWNANIE 2 FORM PODANIA RYSDYPLAMU

Ocena farmakokinetyki rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych w porównaniu do rysdyplamu (RYS) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego została przeprowadzona na podstawie badania *BP42066*.

Oceniano następujące parametry farmakokinetyczne:

- $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności);
- $AUC_{0-t_{last}}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do czasu ostatniego pomiaru stężenia);
- C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu;
- T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia.

Parametry farmakokinetyczne porównano dla następujących form podania:

- RYS tabletką powlekana w całości vs RYS roztwór doustny na czczo;
- RYS tabletką powlekana w całości vs RYS roztwór doustny po posiłku;
- RYS tabletką powlekana rozpuszczona vs RYS roztwór doustny na czczo;
- RYS tabletką powlekana rozpuszczona vs RYS roztwór doustny po posiłku.

W badaniu *BP42066* wykazano, że rysdyplam podawany w postaci tabletek powlekanych zapewnia ekspozycję na lek równoważną z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego. Wykazano spójne dla ocenianych postaci RYS zmiany w stężeniu substancji czynnej w osoczu po podaniu leku. W związku z tym można wnioskować o biorównoważności obu postaci ocenianej interwencji. Wnioski te zostały potwierdzone w dokumencie EMA.

Analiza bezpieczeństwa wykazała ponadto, że:

- RYS w dawce 5 mg był ogólnie dobrze tolerowany;
- nie stwierdzono żadnego zgonu ani ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ogółem wystąpiło 35 zdarzeń niepożądanych u 25 uczestników, z czego jedynie 6 uznano za związane z leczeniem;
- wszystkie działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane i ustąpiły;
- nie stwierdzono istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych, EKG i badaniu fizykalnym.

Nie odnotowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych ani obaw dotyczących bezpieczeństwa związanych z nową postacią leku.

W oparciu o wyniki badania *BP42066* EMA uznała, że w związku z wykazaniem biorównoważności pomiędzy tabletką powlekana a roztworem doustnym w testowanych warunkach podania, zasadne jest przeniesienie danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań fazy III dla roztworu doustnego na tabletkę powlekana.

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla rysdyplamu w postaci roztworu doustnego.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Opublikowany raport HTA

W ramach przeszukania zasobów internetowych odnaleziono raport HTA dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam), który został opublikowany na stronie AOTMiT w 2024 roku. Populację

docelową stanowili chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii *SMN2*.

Analizą objęto 6 badań dla populacji zgodnej z analizowaną w niniejszym raporcie. Dane raportowane w ramach opublikowanego raportu HTA *AKL Evrysdi 2024* wskazują na wysoką skuteczność RYS w populacji docelowej w zakresie funkcji motorycznych ocenianych w skalach MFM32, RULM i HFMSE, a także w ocenie samodzielności w skali SMAIS oraz ocenie poprawy ogólnego stanu zdrowia w skali CGI-C.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na istotne korzyści ze stosowania RYS w praktyce klinicznej. Chorzy stosujący RYS doświadczyli poprawy funkcji motorycznych zgodnie z kwestionariuszem HMFSE oraz RULM, a znaczące odsetki chorych pozyskali także minimalnie klinicznie istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych.

Chorzy leczeni RYS odnotowali także poprawę w zakresie funkcji opuszkowej ocenianej według kwestionariusza SSQ. Ponadto część chorych uzyskała bądź częściowo uzyskała zdolność samodzielnego jedzenia.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Opublikowany raport HTA

Zgodnie z opublikowanym raportem HTA dla produktu leczniczego Evrysdi® w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych dla RYS nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u większości chorych uczestniczących w badaniach, jednak te związane z leczeniem zgłaszano u maksymalnie 22% chorych w 2-letnim okresie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u co piątego chorego, przy czym te związane z leczeniem zgłoszono tylko u 1 chorego.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Profil bezpieczeństwa RYS w praktyce klinicznej nie odbiega od znanego profilu bezpieczeństwa RYS. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii.

We wszystkich odnalezionych badaniach obserwacyjnych odnotowano tylko 1 zgon, który wystąpił wskutek wystąpienia zakażenia dróg oddechowych wywołanego przez SMA.

Zdarzenia niepożądane występowały z niską częstością i dotyczyły mniej niż 10% chorych. Tylko 2,5% chorych przerwało terapię w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu również występowały rzadko, a każde z raportowanych zdarzeń odnotowano u 0,4% do 1,1% chorych.

W rzeczywistej praktyce klinicznej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (>5% chorych) były biegunka i łagodne objawy żołądkowo-jelitowe.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W dokumencie *EPAR 2025* nie przedstawiono nowych danych dotyczących skuteczności względem dokumentów EMA uwzględnionych w *AKL Evrysdi 2024*. Nowa postać leku jest równoważna roztworowi doustnemu. Potencjalnie korzystną cechą nowej postaci leku jest łatwość transportu i podawania, szczególnie u starszych dzieci i dorosłych, którzy nie mają trudności z połykaniem i nie wymagają karmienia przez sondę. Skuteczność pozostaje porównywalna z uprzednio zarejestrowaną postacią leku, a wybór postaci RYS zależy od osobistych preferencji oraz sprawności.

Profil działań niepożądanych obserwowany u zdrowych ochotników w badaniu dotyczącym farmakokinetyki RYS jest zgodny z opisanym wcześniej dla postaci płynnej. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę potencjalne ułatwienie podawania, przechowywania i transportu RYS w postaci tabletek, oraz identyczny profil bezpieczeństwa względem RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu, stosunek korzyści i ryzyka we wnioskowanej populacji pozostaje korzystny.

WNIOSKI

W badaniu *BP42066* wykazano, że rysdyplam podawany w postaci tabletek powlekanych zapewnia ekspozycję na lek równoważną z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego, co zostało potwierdzone przez EMA w dokumencie *EPAR 2025*.

Wykazano spójne dla każdej z ocenianych postaci RYS zmiany w stężeniu substancji czynnej w osoczu po podaniu leku. W związku z tym można wnioskować o biorównoważności obu postaci ocenianej interwencji.

W opublikowanym uprzednio raporcie HTA dla produktu leczniczego Evrysdi® potwierdzono wysoką skuteczność RYS oraz zdefiniowano profil bezpieczeństwa w populacji wnioskowanej.

Wskutek aktualizacji przeglądu wykazano korzyść w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych w zidentyfikowanych badaniach RWE. Ponadto analiza profilu bezpieczeństwa RYS wykazała, że jest on spójny z dotychczas dostępnymi danymi. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania RYS i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Refundacja nowej postaci RYS w populacji docelowej umożliwi uproszczenie dawkowania leku bez kompromisu w zakresie skuteczności czy bezpieczeństwa. Zapewni to dodatkową, alternatywną a także wygodniejszą opcję leczenia SMA w populacji chorych w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała ≥ 20 kg, którzy nie mają problemów z połykaniem.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych w praktyce klinicznej i należy go uznać skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, w tym: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.2.

3.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE)² [IHE 2016].

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration: narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [Higgins 2024, Sterne 2019].

W załączniku 12.5 przedstawiono wzory skal.

3.4. Przegląd systematyczny dla rysdyplamu

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Wstępne przeszukanie zasobów internetowych wykazało istnienie raportu dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*, który przeszedł formalną ocenę AOTMiT. Raport ten zawierał systematyczny przegląd piśmiennictwa, którego ostatnia aktualizacja obejmowała dane do dnia 26 marca 2024 r. Z uwagi na fakt, że wnioskowana postać leku (tabletki) została zarejestrowana dopiero w czerwcu 2025 r., a szczegółowa analiza odnalezionego raportu wykazała brak badań klinicznych dotyczących ocenianej w niniejszym opracowaniu postaci farmaceutycznej w przeprowadzonym przeglądzie, podjęto decyzję o jego aktualizacji.

² Skala IHE jest to skala rekomendowana przez wytyczne NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [NICE 2024]

W związku z powyższym przeprowadzono ponowne, ukierunkowane przeszukanie głównych baz danych (Medline, Embase i The Cochrane Library), ograniczając zakres czasowy do okresu od marca 2024 r. Celem było zidentyfikowanie potencjalnie nowych danych naukowych dla rysdyplamu (niezależnie od postaci farmaceutycznej), które mogły zostać opublikowane po dacie ostatniego przeszukania.

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się wyłącznie do interwencji badanej (rysdyplam). Nie uwzględniono zapytań związanych z populacją i metodyką, co zapewniło wysoką czułość wyszukiwania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do postaci leku, gdyż celem było odnalezienie wszystkich dowodów, w tym badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji w ogóle. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co zapewniło wysoką czułość wyszukiwania, jednocześnie umożliwiając odnalezienie wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla rysdyplamu, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących

bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.2.2.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja³	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii <i>SMN2</i>, wieku ≥ 2 lat i masie ciała ≥ 20 kg. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Komentarz 1: włączane będą badania obejmujące zdrowych ochotników jedynie w przypadku badań dotyczących oceny farmakokinetyki leku.	Niezgodna z kryteriami włączenia, m.in. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA Populacja pediatryczna < 2 lat i/lub masie ciała < 20 kg Badania na zwierzętach Badania <i>in vitro</i>
Interwencja	Rysdyplam – tabletkę powlekana Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® tabletki powlekane u chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg. Podanie doustne.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Rysdyplam – proszek do sporządzania roztworu doustnego⁴ Zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi® proszek do sporządzania roztworu doustnego u chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg. Podanie doustne.	Niezgodny z założeniami.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • ocena biorównoważności 2 postaci rysdyplamu; • czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji; • ocena funkcji motorycznych; • ocena zdolności samodzielnego jedzenia; • ocena zdolności oddechowej; • jakość życia; • hospitalizacje; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne.

³ pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

⁴ Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest wprowadzenie do wykazu leków refundowanych nowej postaci farmaceutycznej rysdyplamu, tj. tabletek powlekanych. W związku z tym, w niniejszym raporcie HTA w ramach przeglądu systematycznego włączane będą dowody prezentujące porównanie dwóch postaci leku, tj. tabletek powlekanych (interwencja badana) i roztworu doustnego (komparator). Strategia przeszukania zostanie skonstruowana w taki sposób, by uwzględnić wszystkie dostępne dowody dla rysdyplamu (niezależnie od postaci farmaceutycznej). W przypadku wykazania biorównoważności, w celu uzupełniającej oceny leku, przedstawione zostanie dodatkowo podsumowanie dowodów z istniejących opracowań wtórnych, w tym raportów HTA oraz badań pierwotnych oceniających rysdyplam w postaci roztworu doustnego, również w zestawieniu z innymi terapiami refundowanymi w Polsce we wskazaniu SMA, tj. OA i NUS, które formalnie nie stanowią komparatora w niniejszej analizie.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena biorównoważności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa)	Opracowania poglądowe. Opisy przypadków. Komentarze i listy edytorskie.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu)	
	Badania eksperymentalne, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej oraz badania obserwacyjne, w których udział brało co najmniej 20 chorych z populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz 1: w przypadku badań dotyczących oceny biorównoważności do analizy włączano materiały konferencyjne. W przypadku pozostałych badań włączano wyłącznie te dostępne w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
Podetap Iia – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap Iib – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Niezgodna z założonymi.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa rysdyplamu.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.4.3. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 262 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Natomiast w wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 105 publikacji i rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 22 publikacje, w tym:

- raport HTA (ocena technologii medycznych) dla produktu leczniczego Evrysdi® – 1 publikacja: *AKL Evrysdi 2024*;
- opracowania wtórne – 6 publikacji: *Belancic 2025, Chongmelaxme 2024, Giess 2024, Kant-Smits 2025, McGrattan 2025, O'Brien 2024*;
- badania pierwotne – 9 publikacji dla 6 badań:
 - 1 badanie dotyczące biorównoważności RYS w postaci tabletek i RYS w postaci roztworu: badanie *BP42066* – 4 publikacje, w tym: 2 postery konferencyjne *Kletzl 2023* i *Kletzl 2024*⁵, rekord z rejestru badań klinicznych *CT_NCT04718181*⁶ oraz dodatkowe informacje opublikowane na stronie internetowej *Roche 2025*;
 - 1 publikację do badania *JEWELFISH* – badanie opisane szczegółowo w *AKL Evrysdi 2024*, dotyczące oceny bezpieczeństwa RYS;
 - badania obserwacyjne dotyczące stosowania RYS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – 4 publikacje: *Albamonte 2025, Ashrafi 2024, Bekircan-Kurt 2025, Brakemeier 2024*;
- dodatkowe bezpieczeństwo – 6 dokumentów: *ChPL Evrysdi®*, *FDA 2025*, *ADRReports 2025*, *WHO UMC 2025*, *EPAR 2025*, *EMA RMP 2023*⁷.

⁵ poster otrzymany od Wnioskodawcy

⁶ w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 badanie zakończone i nieopublikowane w pełnym tekście, dotyczące badania biorównoważności rysdyplamu w postaci tabletek i roztworu doustnego. Ze względu na brak pełnego tekstu pozycja została włączona w celu przedstawienia kompleksowej charakterystyki badania *BP42066*. Badanie opisano w tabeli znajdującej się w załączniku 12.4.1.

⁷ publikacja *EPAR 2025* posłużyła do oceny dodatkowego bezpieczeństwa oraz uzupełniając do oceny biorównoważności dwóch postaci farmaceutycznych rysdyplamu

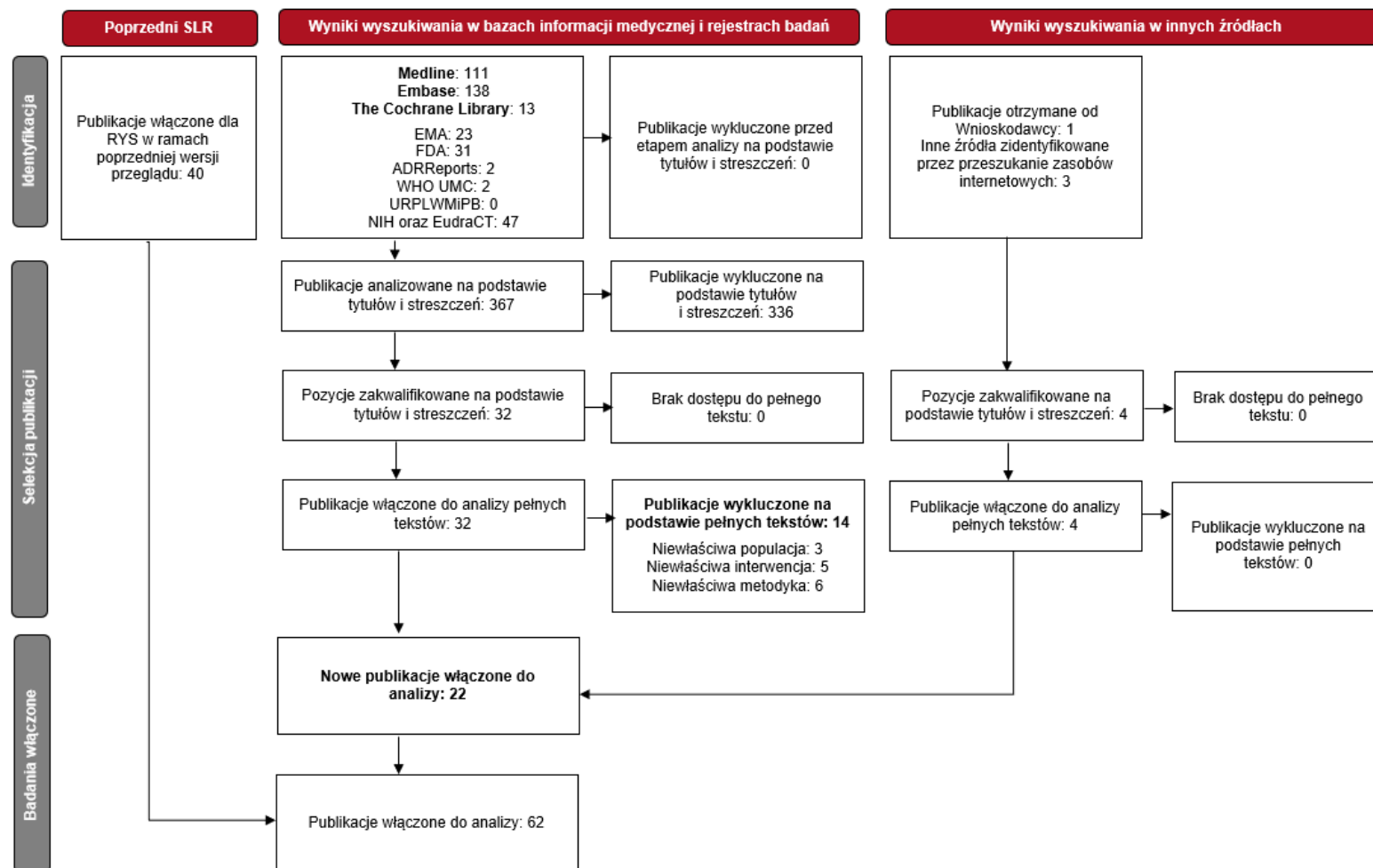
Łącznie dla rysdyplamu zidentyfikowano 62 publikacje, w tym 40 publikacji włączonych w przeglądzie pierwotnym (raport HTA AKL Evrysdi 2024) oraz 22 publikacje zidentyfikowane w ramach aktualizacji.

W raporcie HTA AKL Evrysdi 2024 przedstawiono szczegółowo opis przeglądu wraz z charakterystyką badań włączonych, w związku z tym w niniejszym opracowaniu zostaną przedstawione wyłącznie informacje dotyczące nowych doniesień. W ramach uzupełnienia zdecydowano o przedstawieniu jedynie podsumowania wyników badań szczegółowo omówionych w AKL Evrysdi 2024.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1) [PRISMA 2020]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku .

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.5. Badania włączone

3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 opracowań wtórnych (*Belancic 2025, Chongmelaxme 2024, Giess 2024, Kant-Smits 2025, McGrattan 2024, O'Brien 2024*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W ramach procesu selekcji oraz opisu opracowań wtórnych uwzględniono publikacje dotyczące RYS niezależnie od omawianej postaci leku, co jest uzasadnione biorównoważnością RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu oraz RYS w postaci tabletek powlekanych.

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych 2016* w ramach analizy oceniono jakość opracowań wtórnych. Wszystkie opracowania wtórne uwzględnione w ramach analizy charakteryzują się jakością niską lub bardzo niską w ocenie według kryteriów AMSTAR 2. Omówiono także wnioski wynikające z odszukanych opracowań wtórnych.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 12.3.

3.5.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące farmakokinetyki, w którym oceniono biorównoważność RYS w postaci tabletek powlekanych oraz RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu:

- badanie *BP42066* – randomizowane, otwarte, wielookresowe, z zastosowaniem schematu krzyżowego (ang. *crossover*), fazy I. W ramach oceny interwencji badanej w raporcie uwzględniono następujące publikacje: *EPAR 2025, Kletzl 2023, Kletzl 2024, Roche 2025* oraz *CT_NCT04718181*.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 4 pierwotne badania RWE:

- badanie *Albamonte 2025* – retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie RWE, w którym oceniano bezpieczeństwo RYS;

- badanie *Ashrafi 2024* – prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie RWE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo RYS;
- badanie *Bekircan-Kurt 2025* – retrospektywne, jednoramienne badanie RWE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo RYS;
- badanie *Brakemeier 2024* – prospektywne, jednoramienne badanie RWE, w którym oceniano skuteczność RYS.

W publikacjach *Ashrafi 2024* i *Bekircan-Kurt 2025* przedstawiono zestawienie wyników dla RYS oraz NUS. W związku z obserwacyjnym charakterem zidentyfikowanych badań a także niewielką liczbą chorych w nich uczestniczących wnioski sformułowane na podstawie zestawienia wyników dla RYS vs nusinersen (NUS) charakteryzowałyby się ograniczoną wiarygodnością. W związku z tym zrezygnowano z prowadzenia wnioskowania dotyczącego porównania interwencji wnioskowanej z NUS. Ponadto, zgodnie z kryteriami PICOS określonymi w rozdziale 3.4.2. formalnie NUS nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano także 1 nową publikację (*Chiriboga 2024*) do opisanego w raporcie HTA badania eksperymentalnego *JEWELFISH*, która została opublikowana po dacie zamknięcia przeglądu w *AKL Evrysdi 2024*. W ramach publikacji *Chiriboga 2024* przedstawiono wyniki dla RYS stosowanego w czasie 24 miesięcy. W związku z opisem w dokumencie *AKL Evrysdi 2024* charakterystyki tego badania oraz omówieniem jego wyników dla tego okresu obserwacji, odstąpiono od uwzględniania tej publikacji w ramach niniejszej analizy. Publikacja *Chiriboga 2024* nie zawiera bowiem dodatkowych względem prezentowanych w *AKL Evrysdi 2024* wyników z badania *JEWELFISH*. Skróconą charakterystykę oraz podsumowanie wyników badania *JEWELFISH* wykonaną na podstawie *AKL Evrysdi 2024* przedstawiono w rozdziale 5.

Szczegółową ocenę krytyczną włączonych do analizy badań przedstawiono w załączniku 12.4.

3.6. Zasady ekstrakcji danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Evrysdi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;

- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.8);
- w ramach analizy uwzględniono wyniki raportowane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji oraz dla analiz częściowych w przypadku okresów obserwacji pokrywających się w więcej niż 1 badaniu. W innych przypadkach nie uwzględniano wyników dla analiz okresowych;
- poglądowo w ramach ekstrakcji danych z badań RWE uwzględniono wyniki dla NUS, jeśli były dostępne. Jednakże zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia badań, NUS nie stanowi formalnie komparatora dla RYS w niniejszej analizie. Ponadto w związku z ograniczeniami odnalezionych badań RWE, w tym niewielką liczbą chorych włączonych do badań, przedstawione dane pełnią wyłącznie funkcje poglądowe – nie prowadzono wnioskowania na podstawie tych danych;
- nie ekstrahowano wyników raportowanych w skali do oceny sprawności nerwowo-mięśniowej niemowląt, opracowanej przez Szpital Dziecięcy w Filadelfii (CHOP-INTEND). Skala ta umożliwia ocenę wyłącznie w populacji niemowląt, która jest niezgodna z populacją rejestracyjną dla RYS w postaci tabletek powlekanych;
- w przypadku dostępności więcej niż jednej miary dla danego punktu końcowego przedstawiano tylko jedną wartość, która była bardziej spójna z pozostałymi wynikami raportowanymi w ramach analizy.

Ocena biorównoważności – badanie BP42066:

- ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące porównania właściwości farmakokinetycznych w zależności od postaci RYS, tj. proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych podawanych w całości oraz rozpuszczonych w wodzie. Nie uwzględniono wyników przedstawionych z uwzględnieniem pH żołądka (kohorty C oraz D) a także oceny biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego podawanego na czczo oraz z pokarmem, ponieważ porównanie tych aspektów farmakokinetyki RYS nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy;
- w przypadku wyników z części 2. badania w niniejszym raporcie uwzględniono tylko analizę porównawczą proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych podawanych w całości oraz rozpuszczonych w wodzie. Nie uwzględniono porównań: tabletki podawanej na czczo vs tabletki podawanej z posiłkiem, proszku do

sporządzania roztworu na czczo vs proszku do sporządzania roztworu podawanego z posiłkiem (w tym analiz typu *pooled*);

- z części 2. badania nie uwzględniono analizy, z której wykluczono wyniki dla uczestnika, u którego odnotowano wyniki odstające od wyników dla pozostałych chorych.

4. Ocena biorównoważności – badanie *BP42066*

Produkt leczniczy Evrysdi® zawiera substancję czynną rysdyplam i jest dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz (od czerwca 2025 roku) w formie tabletek powlekanych, które można również rozpuścić w wodzie.

Obie postaci produktu leczniczego Evrysdi® są wskazane do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2, typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Rysdyplam w postaci proszku jest przygotowywany i podawany jako roztwór doustny, co zapewnia wymaganą elastyczność dawkowania w przeliczeniu na mg/kg w leczeniu dzieci. Jednak wszyscy chorzy w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała ≥ 20 kg otrzymują stałą dawkę 5 mg. Roztwór doustny rysdyplamu musi zostać przygotowany z proszku przez farmaceutę, a w celu podania dawki 5 mg, chory lub jego opiekun musi codziennie odmierzyć 6,6 ml roztworu za pomocą strzykawki doustnej. Rysdyplam w postaci tabletki powlekanej został opracowany jako alternatywa dla chorych o masie ciała ≥ 20 kg, u których możliwy jest wybór pomiędzy roztworem doustnym a tabletką. Tabletkę można połknąć lub rozpuścić w wodzie i podać jako zawiesinę, co znacząco upraszcza codzienną procedurę podawania leku [EPAR 2025].

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki badania *BP42066*, które oceniało biorównoważność tabletki powlekanej w porównaniu z obecnie refundowanym w Polsce proszkiem do sporządzania roztworu doustnego. Badanie zostało przeprowadzone w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tabletki powlekanej.

Badanie *BP42066* obejmowało populację zdrowych uczestników. Jest to badanie randomizowane, otwarte, krzyżowe (ang. *crossover*) fazy I. Do badania włączano osoby w wieku ≥ 18 r.ż.

W części 1. badania liczba uczestników wynosiła 82, natomiast w drugiej części badania – 49.

Porównanie właściwości farmakokinetycznych rysdyplamu przeprowadzono w zakresie następujących parametrów farmakokinetycznych:

- $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności);
- $AUC_{0-t_{last}}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do czasu ostatniego pomiaru stężenia)

- C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu;
- T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia.

Badanie BP42066 – część 1.

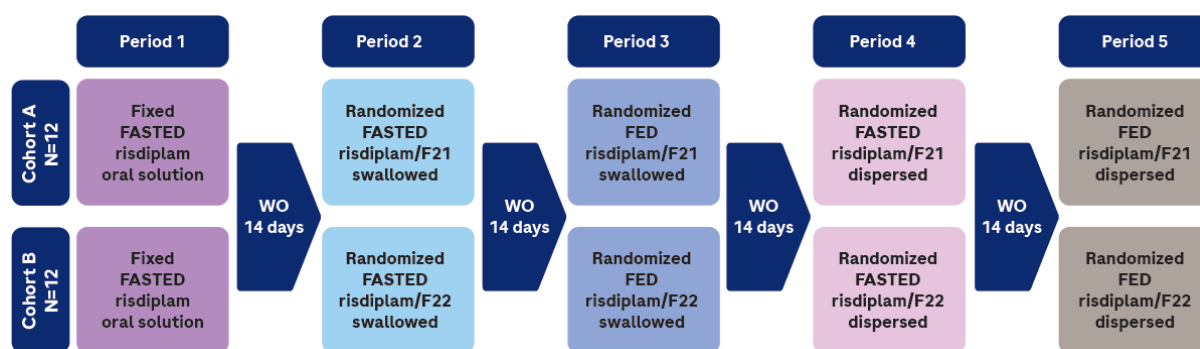
W ramach części 1. badania analizowano 2 różne formy tabletki powlekanej: F21 oraz F22⁹, które zawierały rysdyplam w dawce 5 mg.

Schemat stosowania rysdyplamu w ramach 5-okresowej części 1. badania w kohortach A i B przedstawiono poniżej. Pomiędzy poszczególnymi okresami zastosowano 14-dniowy okres wymywania. Poszczególne etapy badania obejmowały:

- okres 1: podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;
- okres 2: podanie tabletki w całości na czczo;
- okres 3: podanie tabletki w całości z pokarmem;
- okres 4: podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie na czczo;
- okres 5: podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie z pokarmem.

Rysunek 2.

Schemat leczenia w ramach części 1. badania BP42066



Skróty: WO – okres wymywania

Źródło: badanie BP42066 (Kletzl 2023)

W kohorcie przyjmującej RYS w postaci tabletki F21 oraz F22 wykazano spójne wyniki w zakresie $AUC_{0-\infty}$, C_{max} oraz T_{max} niezależnie od sposobu przyjmowania leku.

⁹ Wskazano, że dwie postaci tabletek (F21 oraz F22) różnią się formulacją, jednak nie wskazano szczegółowych różnic dla obu form.

W przypadku proszku do sporządzania roztworu, tabletek połykanych w całości oraz rozpuszczanych w wodzie:

- $AUC_{0-\infty}$ zawierało się w zakresie od 873 do 1 060 ng.h/ml;
- C_{max} wynosiło od 22,9 do 30,4 ng.h/ml;
- mediana T_{max} zawierała się w zakresie od 2,50 do 5,53 godzin.

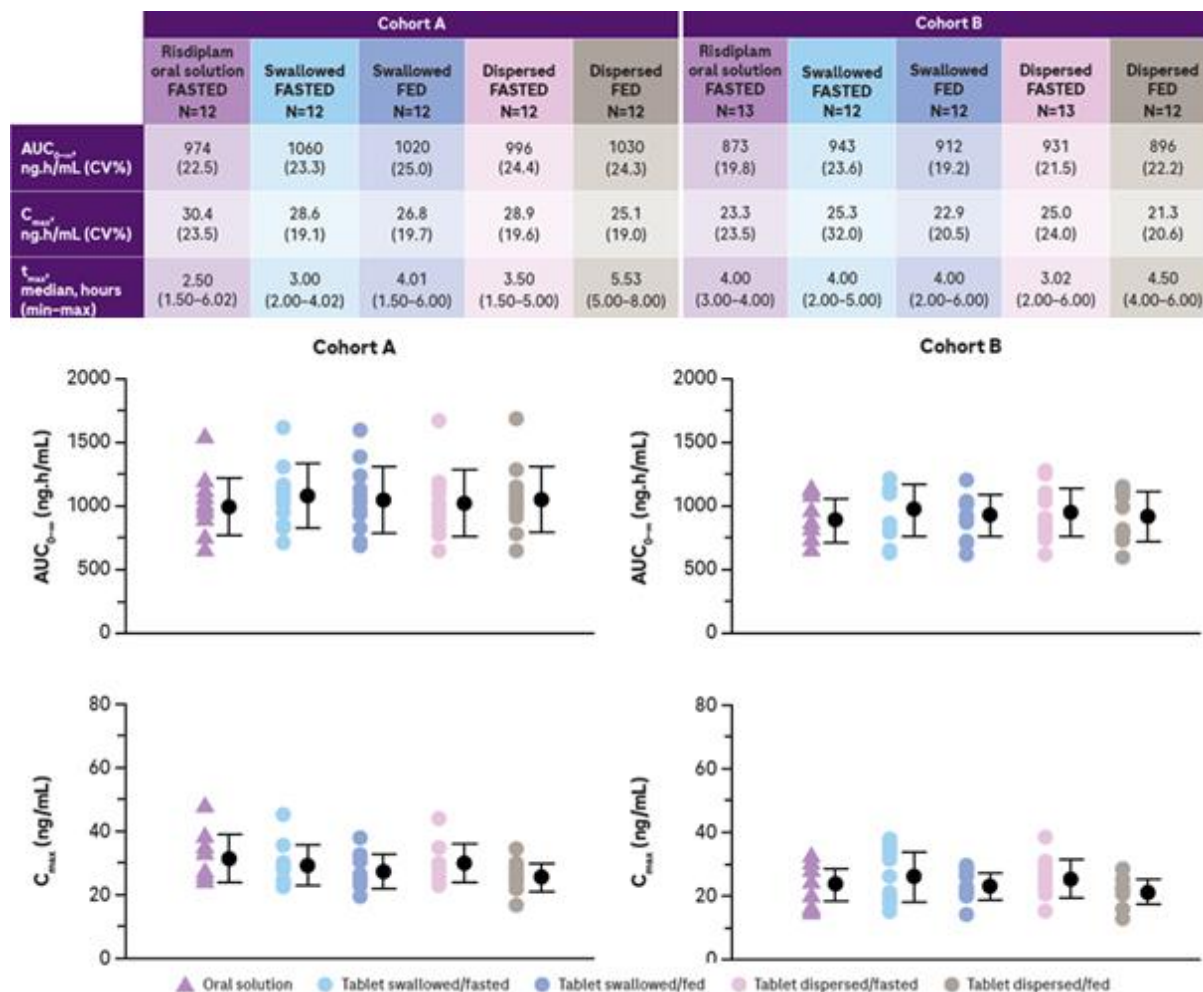
Wyniki dotyczące obu postaci tabletek były spójne, jednak w przypadku tabletki w postaci F21 charakteryzowały się mniejszą zmiennością.

Zgodnie ze stanowiskiem EMA charakterystyka wchłaniania rysdyplamu po podaniu w postaci całej tabletki lub rozpuszczeniu w wodzie, zarówno na czczo, jak i po posiłku, jest wystarczająca do określenia biorównoważności wszystkich form podania RYS w postaci tabletki powlekanej [EPAR 2025].

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki z 1. części badania BP42066.

Rysunek 3.

Parametry farmakokinetyczne RYS w kohorcie chorych przyjmujących tabletki w postaci F21 (kohorta A) oraz tabletki w postaci F22 (kohorta B)



Skróty: CV - współczynnik zmienności

Okres 1 (kolor fioletowy): podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;

Okres 2 (kolor jasnoniebieski): podanie tabletki w całości na czczo;

Okres 3 (kolor ciemnoniebieski): podanie tabletki w całości z pokarmem;

Okres 4 (kolor różowy): podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie na czczo;

Okres 5 (kolor brązowy): podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie z pokarmem.

Źródło: badanie BP42066 (Kietzl 2023)

Zmiany stężenia RYS w ocenie farmakokinetycznej tabletek F21 oraz proszku do sporządzania roztworu były spójne dla wszystkich ocenianych postaci RYS, niezależnie od sposobu podania. Stężenie jest najwyższe tuż po podaniu leku, następnie stopniowo maleje.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat zmiany stężenia RYS w osoczu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z części 1. badania BP42066

Badanie	Punkt końcowy	RYS	
		n (%)	N
Zgony			
BP42066 (EPAR 2025)	Zgon	0 (0,0)	82
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
BP42066 (Roche 2025)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	82
Zdarzenia niepożądane			
BP42066 (EPAR 2025)	Zdarzenia niepożądane ogółem	13 (15,9)*	82
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	3 (3,7)**	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
BP42066 (Roche 2025)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	3 (3,7)	82
	Ból głowy	2 (2,4)	
	Wysypka plamisto-grudkowa***	1 (1,2)	

*raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane u łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zgłoszono 17 zdarzeń

**zgłoszono wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie gardła oraz nieżyt nosa o umiarkowanym nasileniu

***zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu

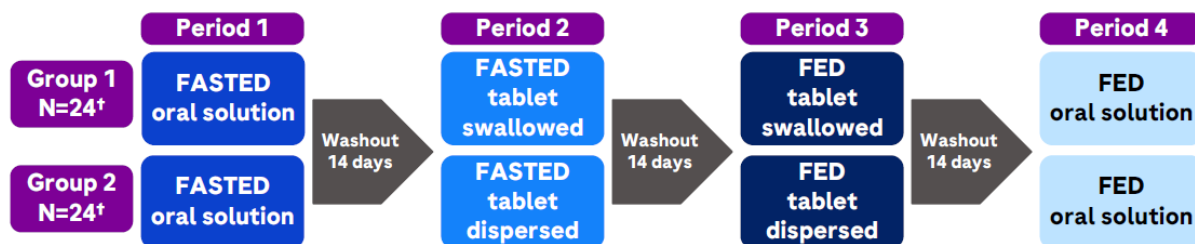
Badanie BP42066 – część 2.

Schemat stosowania rysdyplamu w ramach części 2. badania w grupie 1 i 2 przedstawiono poniżej. Pomiędzy poszczególnymi okresami zastosowano 14-dniowy okres wymywania. Poszczególne etapy badania obejmowały:

- okres 1: podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;
- okres 2. podanie RYS w postaci tabletek w całości (grupa 1) lub rozpuszczonych (grupa 2) na czczo;
- okres 3. podanie RYS w postaci tabletek w całości (grupa 1) lub rozpuszczonych (grupa 2) z pokarmem;
- okres 4. podanie RYS w postaci roztworu doustnego z pokarmem.

Rysunek 5.

Schemat leczenia w ramach części 2. badania BP42066



Źródło: badanie BP42066 (Kletzl 2024)

O biorównoważności stanowią wartości 90% CI dla AUC oraz C_{max} dla stosunku średnich geometrycznych zawierające się w zakresie od 80% do 125%.

Wyniki badań wykazały spójność i biorównoważność rysdyplamu w postaci tabletki (w całości i rozpuszczonej) oraz proszku do sporządzania roztworu, zarówno na czczo, jak i z posiłkiem w przypadku większości porównań. Wyjątek stanowiło podanie tabletki rozpuszczonej z posiłkiem – choć wyniki były zbliżone, przedziały ufności nie spełniły kryteriów biorównoważności.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.

Parametry farmakokinetyczne RYS w postaci tabletki vs roztworu

Badanie	Szczegóły dotyczące podania	RYS tabletka		RYS roztwór		Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*
		Średnia geometryczna (CV %)	N	Średnia geometryczna (CV %)	N	
AUC _{0-∞} [h·µg/ml]						
BP42066 (Kletzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	1 001 (22,3)	15	880 (19,3)	14	106,96 (99,68; 114,78)
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	907 (27,9)	13	853 (30,1)	17	110,26 (103,81; 117,11)
	Tabletka w całości Z posiłkiem	962 (21,5)	24	934 (24,4)	24	104,57 (101,65; 107,57)
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	866 (21,3)	18	818 (45,2)	17	105,84 (87,32; 128,28)
AUC _{0-tlast} [µg.h/ml]						
BP42066 (Kletzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	964 (24,5)	24	925 (22,5)	24	104,22 (100,17; 108,43)
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	865 (23,8)	21	802 (31,5)	23	108,08 (101,43; 115,16)
	Tabletka w całości Z posiłkiem	953 (22,7)	25	906 (23,8)	24	105,54 (102,49; 108,68)

Badanie	Szczegóły dotyczące podania	RYS tabletka		RYS roztwór		Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*
		Średnia geometryczna (CV %)	N	Średnia geometryczna (CV %)	N	
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	883 (24,4)	23	804 (43,8)	21	113,15 (96,75; 132,34)
C_{max} [µg/ml]						
BP42066 (Kletzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	26,9 (22,4)	24	26,3 (23,3)	24	102,22 (99,42; 105,10)
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	21,5 (21,8)	21	20,5 (33,8)	23	104,72 (98,48; 111,35)
	Tabletka w całości Z posiłkiem	25,8 (21,3)	25	24,2 (19,4)	24	106,85 (103,21; 110,62)
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	19,7 (18,2)	23	18,2 (40,0)	21	111,86 (96,93; 129,09)
T_{max} [godziny]						
BP42066 (Kletzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	3,50 (2,00; 4,50)	24	3,26 (1,50; 5,00)	24	n/d
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	4,00 (2,00; 4,07)	21	3,50 (1,50; 4,50)	23	n/d
	Tabletka w całości Z posiłkiem	3,60 (2,00; 6,07)	25	4,50 (3,50; 8,00)	24	n/d
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	4,50 (4,00; 10,00)	23	4,50 (3,00; 7,00)	21	n/d

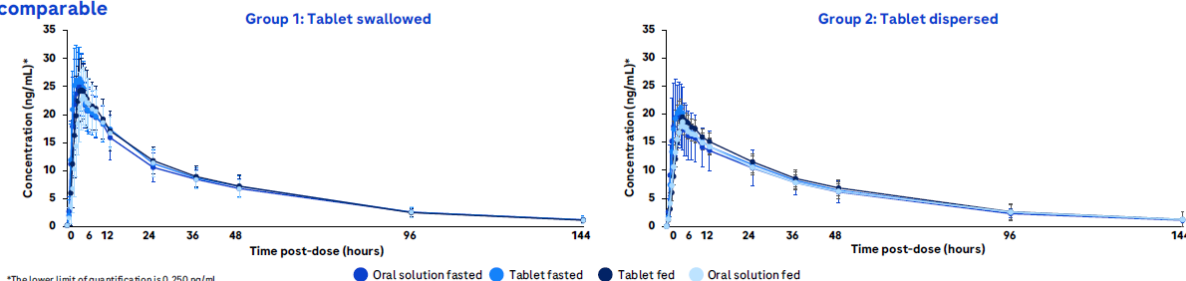
*roztwór doustny vs tabletka powlekana

Profil zmiany stężenia był podobny dla RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu oraz tabletek przyjmowanych w całości oraz rozpuszczonych, niezależnie czy lek podawano na czczo, czy z posiłkiem.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 6. Zmiany średniej (SD) stężenia RYS w osoczu w czasie

The mean ($\pm$ SD) plasma concentration–time profiles for risdiplam oral solution and the swallowed or dispersed tablet are comparable



W grupie 1 przyjmowano tabletki w całości

W grupie 2 przyjmowano tabletki rozpuszczone w wodzie

Linie w odpowiednich kolorach wskazują: proszek do sporządzania roztworu przyjmowany na czczo, tabletki przyjmowane na czczo, tabletki przyjmowane z posiłkiem oraz proszek do sporządzania przyjmowany z posiłkiem

Źródło: badanie BP42066 (Kletzl 2024)

Bezpieczeństwo

Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii RYS w postaci roztworu lub tabletki. W części 2. badania nie odnotowano zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ogółem w części 2. badania raportowano 18 zdarzeń niepożądanych wśród 12 uczestników – w każdej z grup po 9 zdarzeń niepożądanych u 6 uczestników.

Tylko 3 zdarzenia zgłoszone u 2 osób oceniono jako związane z leczeniem. Obejmowały one: zwiększone ciśnienie krwi po podaniu RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu z posiłkiem oraz nadciśnienie po podaniu RYS w postaci rozpuszczonej tabletki z posiłkiem (n=1) a także ból głowy po podaniu RYS w postaci rozpuszczonej tabletki na czczo (n=1).

Trzy zdarzenia dotyczące zakażenia COVID-19 zgłoszone u 3 osób doprowadziły do przerwania leczenia, jednak nie były one związane z leczeniem.

Wszystkie zdarzenia wystąpiły w nasileniu łagodnym lub umiarkowanym oraz ustąpiły.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z części 2. badania BP42066

Badanie	Punkt końcowy	RYS	
		n (%)	N
Zgony			
BP42066 (Kletzl 2024)	Zgon	0 (0,0)	49
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
BP42066 (Kletzl 2024)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	49
Zdarzenia niepożądane			
BP42066 (Kletzl 2024, EPAR 2025)	Zdarzenia niepożądane ogółem	12 (24,5)*	49
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	3 (6,1)**	
	Zdarzenia niepożądane ogółem w grupie 1	6 (24,0)	25
	Zdarzenia niepożądane ogółem w grupie 2	6 (25,0)	24
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
BP42066 (Kletzl 2024)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	2 (4,1)	49
	Podwyższone ciśnienie krwi	1 (2,0)^	
	Nadciśnienie	1 (2,0)^	
	Ból głowy	1 (2,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			
BP42066 (Kletzl 2024)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	3 (6,1)***	49

*raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane u łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zgłoszono 18 zdarzeń.

**zgłoszono ból głowy, wymioty oraz próchnicę zębów o umiarkowanym nasileniu

***ocenione jako niezwiązane z leczeniem

^zdarzenia, które wystąpiły u 1 chorego

Wnioski

Rysdyplam podawany w postaci tabletek w całości bądź w postaci tabletek rozpuszczonych w wodzie zapewnia ekspozycję równoważną z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego, co potwierdzono w stanowisku EMA. Parametry farmakokinetyczne były podobne przy podawaniu RYS na czczo oraz z posiłkiem w przypadku obu postaci leku. W związku z tym można wnioskować o biorównoważności obu postaci ocenianej interwencji.

W oparciu o wyniki badania BP42066 EMA uznała, że w związku z wykazaniem biorównoważności pomiędzy tabletką powlekaną a roztworem doustnym w testowanych warunkach podania, zasadne jest przeniesienie danych dotyczących

skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań fazy III dla roztworu doustnego na tabletkę powlekaną.

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla rysdyplamu w postaci roztworu doustnego.

5. Podsumowanie wyników zaprezentowanych w opublikowanym raporcie HTA

W związku z wykazaniem biorównoważności obu dostępnych postaci RYS zasadne jest zaprezentowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii niezależnie od jej postaci farmaceutycznej.

W wyniku przeszukania zasobów internetowych zidentyfikowano raport HTA oceniający RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu. Raport HTA dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam) został opublikowany na stronie AOTMIT w 2024 roku. Zaprezentowano w nim wszystkie dostępne dla RYS dowody opublikowane do dnia 26 marca 2024 r. W raporcie HTA opisano szczegółowo wyniki skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu oraz dokonano porównania z opcjami terapeutycznymi wskazanymi jako komparatory, tj. NUS i OA (onasemnogen abeparawek). Populację docelową stanowili chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2.

Analiza raportu wykazała, że dla rysdyplamu włączono łącznie 8 badań pierwotnych. Spośród nich, 6 obejmowało populację analizowaną w niniejszym raporcie.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie przedstawiono zbiorcze podsumowanie wyników z badań dla populacji obejmującej chorych w wieku ≥ 2 lat prezentowanych w dokumencie *AKL Evrysdi 2024*.

Dokument *AKL Evrysdi 2024* zawiera szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla RYS i komparatorów, kompleksową charakterystykę badań włączonych, wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii, a także podsumowania i wnioski. W związku z tym, niniejsze opracowanie nie powiela tych treści, gdyż zostały one opublikowane we wspomnianym raporcie. W niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie podsumowanie wyników z poprzedniego raportu, a dodatkowo wnioskowanie zostało uzupełnione o dane opublikowane po dacie wyszukiwania wskazanej w odnalezionym raporcie.

Wyniki dla populacji pediatrycznej w wieku < 2 lat nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy, w związku z czym nie zostały uwzględnione w ramach bieżącej analizy. Zostały one szczegółowo omówione w *AKL Evrysdi 2024*.

Podsumowanie badań pierwotnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Badania pierwotne włączone dla rysdyplamu w raporcie HTA

Badanie	Kluczowe informacje o badaniu
Badania eksperymentalne	
<i>SUNFISH</i>	- badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, fazy 2/3 - chorzy z 5q SMA typu 2 lub 3 w wieku od 2 do 25 lat
<i>JEWELFISH</i> ¹⁰	- badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2 - chorzy z 5q SMA, leczeni uprzednio RO6885247, nusinersenem, olesoksymem lub AVXS-101
<i>RAINBOWFISH</i>	- badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2 - dzieci w wieku od 1. dnia do 6. tygodnia życia z potwierdzonym rozpoznaniem autosomalnego recesywnego SMA 5q, u których nie odnotowano przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA
<i>FIREFISH</i>	- badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2/3 - chorzy z 5q SMA typu 1 z dwoma kopiami genu SMN2 w wieku od 1 do 7 miesięcy
Badania obserwacyjne	
<i>Sitas 2024</i>	- badanie jednoramienne, jednoośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej - chorzy w wieku ≥18 lat z potwierdzonym rozpoznaniem SMA typu 1,2 lub 3 związanym z 5q i 1 do 4 kopii genu SMN2 - wiek w momencie włączenia do badania: mediana (zakres): 30 (18; 65) lat
<i>Cornell 2024</i>	- badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej - do badania włączono chorych w wieku od 2 do 18 lat, przy czym większość chorych miała ponad 12 lat (51 z 92 chorych, 55,4%), a średnia wynosiła 10,9 lat
<i>Hahn 2022</i>	- badanie wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej - do badania włączono chorych z medianą wieku 10,5 roku (od 3 do 52 lat) w kohorcie SMA typu 1 oraz 26,5 roku (od 3 do 60 lat) w kohorcie SMA typu 2
<i>Kwon 2022</i>	- badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej - do badania włączono chorych z medianą wieku 11 lat (od 0 do 50 lat), przy czym chorzy w wieku ≥2 lat stanowili przeważającą część populacji (144 z 155 chorych, 92,9%)

Zródło: opracowanie własne na podstawie *AKL Evrysdi 2024*

Kolorem zielonym oznaczono badania obejmujące populację zgodną z wnioskowaną

¹⁰ W przeglądzie wykonanym w ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 1 dodatkową publikację (*Chiriboga 2024*) do badania *JEWELFISH*, która została opublikowana po dacie zamknięcia przeglądu w *AKL Evrysdi 2024*. W ramach publikacji *Chiriboga 2024* przedstawiono wyniki dla RYS stosowanego w czasie 24 miesięcy. Dane prezentowane w *AKL Evrysdi 2024* obejmują ten sam okres obserwacji oraz tożsame punkty końcowe. Odstąpiono od uwzględniania dodatkowej publikacji dla tego badania, gdyż nie zawiera ona dodatkowych względem prezentowanych w *AKL Evrysdi 2024* wyników z badania *JEWELFISH*.

5.1. Wyniki skuteczności

5.1.1. Badania eksperymentalne

W badaniu *SUNFISH* chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej RYS lub standardową opiekę (BSC/PLC) [AKL Evrysdi 2024].

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały istotnie statystycznie większą korzyść z leczenia RYS w porównaniu z BSC, w postaci poprawy funkcji motorycznej ocenianej w skali MFM32 (skala pomiaru funkcji motorycznych) po 12 miesiącach leczenia. W grupie chorych leczonych RYS obserwowano wzrost całkowitego wyniku MFM32 względem wartości początkowej aż do 24. miesiąca, co wskazuje na korzyść z leczenia. Odsetek chorych, u których wyniki te utrzymywały się lub poprawiały względem wartości początkowej (zmiana ≥ 0 pkt) zmniejszał się w czasie 48-miesięcznej obserwacji. Warto jednak podkreślić, że odsetek chorych ze znaczącą poprawą funkcji motorycznych, tj. zwiększeniem wyniku o ≥ 3 punkty w skali MFM32 był zbliżony po 12 i 48 miesiącach leczenia RYS, co wskazuje na utrzymujący się efekt terapii [AKL Evrysdi 2024].

Istotnie statystycznie częściej dochodziło także do poprawy o ≥ 2 punkty w skali RULM w grupie RYS w porównaniu z grupą kontrolną po 12 miesiącach (odpowiednio 47,9% oraz 31,0% chorych). Po 24 miesiącach leczenia RYS odsetek ten wzrósł do 52,4% w grupie RYS, natomiast w grupie PLC→RYS wyniósł 34,0%. Średni wynik w skali RULM w grupie RYS wzrastał do 24. miesiąca, a następnie utrzymywał się na stabilnym poziomie (z wyjątkiem niewielkiego spadku w 30. tygodniu, co może wynikać z mniejszej liczby pomiarów). W grupie PLC→RYS wynik RULM nie zmieniał się w czasie pierwszych 12 miesięcy, kiedy stosowane było PLC, ale po rozpoczęciu terapii RYS odnotowano jego wyraźną poprawę względem wartości początkowych [AKL Evrysdi 2024].

Ocena skuteczności w zakresie funkcji motorycznej w skali HFMSE po 12 miesiącach wykazała wyższe, a tym samym bardziej korzystne wyniki w grupie RYS (38,3% vs 33,3% chorych), jednak różnice nie były istotne statystycznie. Po 24 miesiącach odsetek chorych z poprawą o ≥ 2 punkty wzrósł do 45,3% w grupie RYS i wyniósł 24,5% w grupie PLC→RYS. Po 48. miesiącach wynik HFMSE w grupie RYS zwiększał się do 24. miesiąca, a następnie nieznacznie się obniżył, pozostając jednak powyżej wartości początkowych. W grupie PLC→RYS wynik HFMSE nie ulegał istotnym zmianom ani w czasie leczenia PLC, ani po zmianie terapii na RYS [AKL Evrysdi 2024].

Ocena samodzielności w skali SMAIS wykazała istotnie większą poprawę w grupie RYS w 12. miesiącu (ocena opiekunów) w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku oceny dokonywanej przez chorych, wyniki wskazywały na większą korzyść w zakresie SMAIS przy stosowaniu RYS w porównaniu do PLC, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Stosowanie RYS skutkowało dalszą poprawą wyniku po 24 miesiącach oraz poprawą lub stabilizacją po 48 miesiącach (zarówno w ocenie opiekunów, jak i chorych). W grupie PLC→RYS średnie wyniki w skali SMAIS utrzymywały się na podobnym poziomie bądź stopniowo wzrastały przez 24 miesiące [AKL Evrysdi 2024].

Poprawę ogólnego stanu zdrowia (skala CGI-C) raportowano u niemal połowy chorych leczonych RYS oraz u 40% chorych leczonych PLC po 12 miesiącach – różnica ta nie była istotna statystycznie [AKL Evrysdi 2024].

Na skuteczność leczenia RYS w grupie PLC→RYS mógł wpłynąć czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia terapii. Leczenie w tej grupie rozpoczęto o 12 miesięcy później niż w grupie RYS. Jak podkreślają autorzy badania, późniejsze rozpoczęcie terapii, zwłaszcza w starszym wieku, może ograniczać jej skuteczność z powodu postępującej utraty neuronów ruchowych [AKL Evrysdi 2024].

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej. Wyniki dla okresu obserwacji do 48 tygodni, obrazujące tendencje zmian w zakresie omawianych punktów końcowych przedstawiono na rysunkach zamieszczonych w załączniku 12.5.

Tabela 6.
Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badania RCT (randomizowane badanie kliniczne) *SUNFISH*

Punkt końcowy	Parametr	Badanie <i>SUNFISH</i>		
		OBS	Wynik*	N
MFM32				
Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej	LSM (95% CI) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	1,36 (0,61; 2,11)	115
	MD (95% CI) vs PLC		1,55 (0,30, 2,81)	-
	IS, p-wartość vs PLC		TAK, p=0,016	
	LSM (95% CI) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	1,8 (0,7; 2,9)	103
Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o ≥3 pkt.	n (%) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	44 (38,3)	115
	OR (95% CI) vs PLC		2,35 (1,01; 5,44)	-
	IS, p-wartość vs PLC		TAK, p=0,047	

Punkt końcowy	Parametr	Badanie <i>SUNFISH</i>		
		OBS	Wynik*	N
	n (%) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	33 (32,0)	103
Zmiana w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej o ≥ 0 pkt.	n (%)	12 mies. (COD: 06.09.2019)	80 (69,6)	115
	OR (95% CI) vs PLC		2,00 (1,02; 3,93)	-
	IS, p-wartość vs PLC		TAK, p=0,043	
	n (%) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	60 (58,3)	103
RULM				
Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej	LSM (95% CI) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	1,61 (1,00; 2,22)	119
	MD (95% CI) vs PLC		1,59 (0,55; 2,62)	-
	IS, p-wartość vs PLC		TAK, p=0,0028	
	Średnia (95% CI) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	2,8 (1,9; 3,6)	105
Zmiana w całkowitym wyniku RULM względem wartości początkowej o ≥ 0 pkt.	n (%) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	86 (72,3)	119
	OR (95% CI) vs PLC, IS		1,93 (0,98; 3,79), NIE	-
Zmiana w całkowitym wyniku RULM względem wartości początkowej o ≥ 2 pkt	n (%) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	57 (47,9)	119
	OR (95% CI) vs PLC, IS		2,18 (1,05; 4,54), TAK	-
	n (%) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	55 (52,4)	105
HFMSE				
Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej	LSM (95% CI) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	0,95 (0,29; 1,61)	120
	MD (95% CI) vs PLC		0,58 (-0,53; 1,69)	-
	IS, p-wartość vs PLC		NIE, p=0,30	
	Średnia (95% CI) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	2,2 (1,1; 3,2)	106
Zmiana w całkowitym wyniku HFMSE względem wartości początkowej o ≥ 0 pkt.	n (%) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	81 (67,5)	120
	OR (95% CI) vs PLC, IS		1,03 (0,52; 2,04)	-
	IS		NIE	
Zmiana w całkowitym wyniku HFMSE względem wartości początkowej o ≥ 2 pkt.	n (%) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	46 (38,3)	120
	OR (95% CI) vs PLC		1,23 (0,60; 2,53)	-
	IS		NIE	
	n (%) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	48 (45,3)	106

Punkt końcowy	Parametr	Badanie <i>SUNFISH</i>		
		OBS	Wynik*	N
SMAIS				
Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena opiekunów	LSM (95% CI) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	1,65 (0,66; 2,63)	116
	MD (95% CI) vs PLC		2,55 (0,93; 4,17)	-
	IS, p-wartość		TAK, p=0,0022	
	Średnia (95% CI) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	2,7 (1,7; 3,7)	103
Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – samodzielna ocena chorych w wieku ≥ 12 lat	LSM (95% CI) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	1,04 (-0,26; 2,35)	43
	MD (95% CI) vs PLC		1,45 (-0,68; 3,57)	-
	IS		NIE	
	Średnia (95% CI) dla RYS	24 mies. (COD: 30.09.2020)	0,8 (-0,8; 2,4)	39
CGI-C				
Poprawa w wyniku skali CGI-C względem wartości początkowej	n (%) dla RYS	12 mies. (COD: 06.09.2019)	57 (47,5)	120
	OR (95% CI) vs PLC		1,38 (0,70; 2,74)	-
	IS, p-wartość		NIE, p=0,35	
Poprawa lub brak zmian w wyniku skali CGI-C względem wartości początkowej	n (%) dla RYS		103 (85,8)	120
	OR (95% CI) vs PLC		1,21 (0,52; 2,83)	-
	IS		NIE	

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Evrysdi 2024

COD – data odcięcia danych; OBS – okres obserwacji.

Definicje oraz istotność kliniczną każdego z prezentowanych punktów końcowych omówiono w raporcie AKL Evrysdi 2024

*kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie różnicę dla porównania RYS vs PLC

5.1.2. Badania RWE

Ocena skuteczności praktycznej terapii RYS została przeprowadzona na podstawie badania *Sitas 2024*, obejmującego wcześniej nieleczonych chorych na SMA typu 2 i 3 [AKL Evrysdi 2024].

W badaniu zaobserwowano poprawę stanu klinicznego chorych, mierzoną za pomocą skal RULM i RHS (zmieniona Skala Hammersmitha). Istotną klinicznie poprawę w skali RHS (≥3 punkty) odnotowano u 2 z 7 chorych (28,6%) z SMA typu 3, u których stwierdzono znaczącą poprawę funkcji motorycznych.

W ocenie objawów zespołu opuszkowego według skali JFLS (ocena cech zespołu opuszkowego) u 60% chorych na SMA typu 2 odnotowano poprawę w co najmniej jednym obszarze po co najmniej roku leczenia preparatem RYS. Co istotne, żaden z chorych nie zgłosił pogorszenia funkcji opuszkowych. Dodatkowo, znaczna część chorych zgłaszała poprawę jakości życia, obejmującą zmniejszenie osłabienia mięśni, redukcję uczucia zmęczenia, pozytywny wpływ na codzienne aktywności oraz poprawę ogólnego samopoczucia. Średni wyniki 6MWT (pomiar dystansu marszu przez czas 6 min) uległ redukcji o 9,25 m, a spośród pięciu chorych z SMA typu 3 uznawanych za ambulatoryjnych (zdefiniowanych jako zdolnych do samodzielnego wykonania 5 kroków), czterech było w stanie wykonać 6-minutowy test marszu [AKL Evrysdi 2024].

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badania RWE Sitas 2024

Punkt końcowy	Parametr	Populacja	Badanie Sitas 2024		
			OBS	Wynik	N
RULM					
Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej [pkt]	Średnia (SD)	SMA typu 2	16 mies.	0,00 (1,0)	3
			30 mies.	0,33 (1,3)	12
		SMA typu 3	16 mies.	1,625 (3,61)	16
Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej	n (%)	SMA typu 3	≥1 rok	5 (71,4)	7
6MWT					
Zmiana wyniku 6MWT względem wartości początkowej [m]	Średnia (SD)	SMA typu 3	16 mies.	-9,25 (46,3)	16
RHS (zmieniona skala Hammersmitha)					
Zmiana wyniku w skali RHS względem wartości początkowej [pkt]	Średnia (SD)	SMA typu 3	16 mies.	2,67 (3,45)	16
Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RHS względem wartości początkowej	n (%)	SMA typu 3	≥1 rok	2 (28,6)	7
JFLS					
Poprawa w co najmniej jednym badanym obszarze w skali JFLS	n (%)	SMA typu 3	≥1 rok	9 (60,0)	15
Pogorszenie funkcji opuszkowej w skali JFLS				0 (0,0)	
Jakość życia					
Redukcja osłabienia mięśni	n (%)	SMA typu 2 i 3	≥1 rok	21 (70,0)	30
Redukcja bólu				4 (13,3)	
Redukcja zmęczenia				22 (73,3)	

Punkt końcowy	Parametr	Populacja	Badanie Sitas 2024		
			OBS	Wynik	N
Poprawa połykania				8 (26,7)	
Poprawa codziennych aktywności				11 (36,7)	
Poprawa niezależności				5 (16,7)	
Poprawa relacji społecznych				2 (6,7)	
Poprawa w zakresie samopoczucia (mniejszy niepokój / uczucie przygnębienia)				10 (33,3)	
Poprawa w zakresie postrzegania siebie				3 (10,0)	
Efekty leczenia zgłaszane przez chorych					
Wytrzymałość				18 (58,1)	
Funkcje opuszkowe				8 (25,8)	
Stabilność i kontrola głowy i tułowia				18 (58,1)	
Układ oddechowy				10 (32,3)	
Przyrost masy ciała >5%				12 (38,7)	
Poprawione trawienie				3 (9,7)	
Poprawa regularności cyklu miesięczkowego				2 (6,5)	
	n (%)	SMA typu 2 i 3	≥1 rok		31

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Evrysdi 2024

Definicje oraz istotność kliniczną każdego z prezentowanych punktów końcowych omówiono szczegółowo w raporcie AKL Evrysdi 2024

5.2. Wyniki bezpieczeństwa dla RYS

W badaniach eksperymentalnych, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, w tym po 12 miesiącach, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u większości chorych uczestniczących w badaniach, jednak te związane z leczeniem zgłaszano u maksymalnie 22% chorych w 2-letnim okresie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u co piątego chorego, przy czym te związane z leczeniem zgłoszono u 1 chorego.

Dane pochodzące z badań RWE jednoznacznie wskazują, że profil bezpieczeństwa RYS w praktyce klinicznej jest zgodny z profilem obserwowanym w badaniach klinicznych. W trzech badaniach RWE dotyczących RYS – *Hahn 2022*, *Kwon 2022* oraz *Cornell 2024* – znaczna część chorych stosowała wcześniej inną terapię, najczęściej nusinersen. Zmiana leczenia na RYS następowała z różnych powodów, w tym:

- brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie;
- brak tolerancji lub utrata skuteczności terapii;

- nadwrażliwość na OA lub NUS;
- niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia OA lub NUS;
- brak możliwości kontynuacji terapii z powodu stanu zdrowia (np. ciężka skolioza);
- ryzyko utraty skuteczności dotychczasowej terapii, ocenione przez lekarza prowadzącego;
- pandemia COVID-19;
- trudności techniczne z podaniem leku [AKL Evrysdi 2024].

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa RYS z badań eksperymentalnych i RWE

Badanie	OBS	N	Punkt końcowy, n (%)				
			Zgon	AE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE	SAE związane z leczeniem
Badania eksperymentalne							
SUNFISH	0-12 mies.	120	0 (0,0)	111 (92,5)	16 (13,3)	24 (20,0)	0 (0,0)
	12-24 mies.		0 (0,0)	110 (91,7)	5 (4,2)	25 (20,8)	0 (0,0)
JEWELFISH	12 mies.	173	0 (0,0)	159 (91,9)	33 (19,1)	24 (13,9)	1 (0,6)
	24 mies.		0 (0,0)	166 (96,0)	38 (22,0)	35 (20,2)	1 (0,6)
Badania RWE							
Sitas 2024	Czas leczenia: ≥1 rok	31	1 (3,2)	8 (25,8)	-	-	-
Cornell 2024	Czas leczenia: 12,4 mies.	92	2 (2,2)	34 (37,0)	-	-	-
Hahn 2022	Ok. 15 mies.	111	-	44 (39,6)	-	3 (2,7)	1 (0,9)
Kwon 2022	Czas leczenia, mediana: 4,8 mies.	155	0 (0,0)	73 (47,1)	25 (16,1)	14 (9,0)	2 (1,3)

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Evrysdi 2024

AE – zdarzenia niepożądane; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

5.3. Wyniki dodatkowe

W dokumencie AKL Evrysdi 2024 przedstawiono również zestawienie wyników w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu względem innych opcji stosowanych w leczeniu SMA i finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Na podstawie przeprowadzonego zestawienia wyników badań RWE dla RYS oraz NUS nie jest możliwe wskazanie przewagi jednej z interwencji. Możliwe jest jedynie wskazanie

porównywalności obu technologii w zakresie skuteczności leczenia. Niemniej jednak biorąc pod uwagę rozbieżności w metodyce badań, wnioskowanie jest ograniczone.

Charakter zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w czasie terapii RYS wynika w znacznej mierze z charakteru choroby. Analiza profilu bezpieczeństwa RYS wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest zasadniczo porównywalna w populacji chorych na SMA typu 2/3 w porównaniu z NUS, jak i w populacji chorych na przedobjawowe SMA w porównaniu z NUS i OA.

Szczegółowe wyniki opracowane w oparciu o *AKL Evrysdi 2024* przedstawiono w załączniku 12.5.

6. Ocena skuteczności ryzankizumabu na podstawie badań RWE

W związku z wykazaniem biorównoważności obu postaci RYS, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań oceniających skuteczność RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu, zidentyfikowanych w ramach aktualizacji przeglądu, które zostały opublikowane po dacie przeszukania baz w raporcie *AKL Evrysdi 2024*.

Skuteczność RYS w populacji SMA w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniano na podstawie 3 badań (*Ashrafi 2024, Bekircan-Kurt 2025, Brakemeier 2024*).

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ocena zdolności motorycznych;
- ocena częstości hospitalizacji;
- ocena funkcji opuszkowej;
- ocena zdolności oddechowej.

Skuteczność oceniano dla okresu 6 miesięcy (badanie *Ashrafi 2024*), 1 roku (badania *Bekircan-Kurt 2025, Brakemeier 2024*) oraz 2 lat (badanie *Bekircan-Kurt 2025*).

Charakterystyka włączonych badań RWE została przedstawiona w rozdziale 3.5.2. oraz w załączniku 12.4.2. Definicje raportowanych punktów końcowych opisano w załączniku 12.4.3.

6.1. Zdolności motoryczne

Ocena zdolności motorycznych chorych w kwestionariuszu HMFSE zawiera się w zakresie od 0 do 66, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepsze zdolności motoryczne. Z kolei wyniki według kwestionariusza RULM raportowane są w skali od 0 do 37 punktów, a wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie mięśni dystalnych. Minimalna klinicznie istotna różnica w obu kwestionariuszach to zmiana o ≥ 3 punkty.

Stosowanie RYS w czasie 6 miesięcy w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej skutkuje osiągnięciem MCID w kwestionariuszu HMFSE oraz RULM przez odpowiednio ok. 80% i 76% chorych stosujących RYS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Ocena częstości poprawy funkcji motorycznych – badanie RWE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	N	OR (95% CI)	IS*
Zdolności motoryczne							
Ashrafi 2024	6 mies.	HMFSE – osiągnięcie MCID	RYS	37 (80,4)	46	1,59 (0,61; 4,15)	NIE p=0,335
			NUS	36 (72,0)	50		
		RULM – osiągnięcie MCID	RYS	32 (76,0)	42	4,9 (1,97; 12,54)*	TAK p<0,001**

*raportowana przez autorów publikacji

**po skorygowaniu o początkowy wynik RULM, liczbę kopii genu, terapię oraz wiek rozpoznania OR (95% CI) wyniosło 1,6 (0,46; 5,5), natomiast p-wartość=0,45

W badaniu RWE *Ashrafi 2024*, obejmującym największą liczbę chorych na SMA wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w zakresie funkcji motorycznych ocenianych w kwestionariuszach HMFSE i RULM przy stosowaniu RYS przez 6 miesięcy (p<0,001).

Wyniki badania *Brakemeier 2024* potwierdziły istotną statystycznie skuteczność RYS w praktyce klinicznej w zakresie poprawy funkcji motorycznych ocenianych w kwestionariuszu RULM (p=0,018 dla porównania wyniku na początku badania oraz po 1. roku stosowania RYS). Zaobserwowano także poprawę w ocenie funkcji motorycznych w kwestionariuszu HFMSE, jednak nie była ona istotna statystycznie.

W badaniu RWE *Bekircan-Kurt 2025* poprawa w zakresie funkcji motorycznych według kwestionariuszy HMFSE, GRO oraz RULM przy stosowaniu RYS w czasie do 2 lat nie była istotna statystycznie. Może mieć to związek z relatywnie późnym rozpoczęciem terapii RYS, tj. średnio w wieku 11,7 lat.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Zmiana w zakresie funkcji motorycznych względem wartości początkowej – badania RWE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	N	IS*
Zmiana względem wartości początkowej – zdolności motoryczne						
Ashrafi 2024	6 mies.	HMFSE, średnia (95% CI)	RYS	8,43 (5,64; 11,22)	46	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	N	IS*		
		RULM, średnia (95% CI)		7,64 (5,23; 10,04)	42	TAK p<0,001		
		HMFSE, średnia (95% CI)	NUS	6,64 (4,61; 8,66)	50	TAK p<0,001		
		RULM, średnia (95% CI)		2,89 (1,49; 4,28)	46	TAK p<0,001		
Bekircan-Kurt 2025	1 rok	HMFSE, mediana (IQR)	RYS	1,5 (0, 3)	22	NIE p=0,06		
	2 lata			0 (-2,5; 3)	15	NIE p=0,9		
	1 rok	GRO, średnia (SD)		0,22 (0,85)	18	NIE p=0,8		
	2 lata			-0,5 (2,83)	6	NIE p=0,9		
	1 rok	RULM, średnia (SD)		0,73 (0,67)	15	NIE p=0,6		
	2 lata			-0,71 (0,82)	14	NIE p=0,4		
	1 rok	HMFSE, mediana (IQR)	NUS	5 (3; 7)	23	TAK p<0,001		
	2 lata			7 (3,5; 11,5)	17	TAK p=0,002		
	1 rok	GRO, średnia (SD)		6,8 (1,83)	5	TAK p=0,02		
	2 lata			3,67 (2,33)	3	NIE p=0,3		
	1 rok	RULM, średnia (SD)		3,88 (0,68)	16	TAK p<0,001		
	2 lata			3,31 (1,07)	13	TAK p=0,009		
	Pomiary w danym OBS – zdolności motoryczne							
	Brakemeier 2024	Początek badania		HFMSE, średnia (SD)	RYS	1,96 (2,32)	25	NIE
1 rok		2,26 (2,35)	19					
Początek badania		RULM, średnia (SD)	8,84 (5,11)	25		TAK p=0,018		
1 rok			9,16 (5,73)	19				

*raportowana przez autorów publikacji; IS oraz p-wartości podano dla różnicy względem wartości początkowej

IQR – rozstęp międzykwartylowy

6.2. Funkcja opuszkowa

Funkcja opuszkowa oceniana była w oparciu o wynik w zakresie od 0 do 100 punktów w subiektywnej skali SSQ umożliwiającej weryfikację subiektywnego nasilenia dysfagii

gardłowo-ustnej. Wyższy wynik w kwestionariuszu SSQ świadczy o mniejszych problemach z przełykaniem. Ocenę przeprowadzano także w domenie dotyczącej funkcji opuszkowej w kwestionariuszu ALSFRS-R. Domena b-ALSFRS-R obejmowała ocenę mowy, ślinienia i połykania, a wynik zawierał się w zakresie od 0 do 12 punktów, przy czym niższe wyniki wskazują na większe nasilenie upośledzenia funkcji opuszkowej.

U większości chorych stosujących RYS w badaniu *Brakemeier 2024* odnotowano poprawę funkcji opuszkowej zgodnie z kwestionariuszem SSQ (83,3% chorych) oraz b-ALSFRS-R (47,1% chorych) po stosowaniu RYS przez rok.

Szczegółowe informacje zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Częstość zmiany funkcji opuszkowej – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	N
Funkcja opuszkowa					
Bekircan-Kurt 2025	2 lata	Pozyskanie zdolności samodzielnego jedzenia	RYS	2 (b/d)	b/d
		Częściowe pozyskanie zdolności samodzielnego jedzenia		2 (b/d)	b/d
		Utracenie zdolności samodzielnego jedzenia (konieczność stosowania żywienia dojelitowego)		1 (b/d)	b/d
Brakemeier 2024	1 rok	Poprawa w zakresie SSQ	RYS	15 (83,3)	18
		Pogorszenie w zakresie SSQ		3 (16,7)	
		Poprawa w zakresie b-ALSFRS-R		8 (47,1)	17
		Pogorszenie w zakresie b-ALSFRS-R		3 (17,6)	

Poprawa wyniku w zakresie oceny funkcji opuszkowej w badaniu *Brakemeier 2024* została zaobserwowana w analizie wyników kwestionariuszy b-ALSFRS-R i SSQ po 1 roku terapii RYS. Istotnie statystycznie korzystniejszy efekt zdrowotny względem wartości początkowych został osiągnięty w analizie wyniku według kwestionariusza SSQ ($p=0,011$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Ocena funkcji opuszkowej w danym OBS – badanie RWE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	N	IS*
Pomiary w danym OBS – funkcja opuszkowa						
Brakemeier 2024	Początek badania	b-ALSFRS-R, średnia (SD)	RYS	10,13 (1,33)	24	NIE p=0,07
	1 rok			10,41 (1,54)	22	
	Początek badania	SSQ, średnia (SD)		19,52 (16,43)	24	TAK p=0,011
	1 rok			15,55 (18,59)	19	

*raportowana przez autorów publikacji; IS oraz p-wartości podano dla różnicy względem wartości początkowej

6.3. Hospitalizacja

Hospitalizacja była obserwowana u 25% chorych przy stosowaniu RYS w czasie 2 lat. Co więcej, część chorych charakteryzujących się początkowym brakiem zdolności samodzielnego jedzenia w tym okresie pozyskało bądź częściowo pozyskało zdolność samodzielnego jedzenia w czasie 2-letniej terapii RYS.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość hospitalizacji – badanie RWE

Badanie (typ)	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	N	OR (95% CI)	IS*
Hospitalizacja							
Bekircan-Kurt 2025	2 lata	Hospitalizacja	RYS	11 (25,0)**	44	b/d	NIE
			NUS	14 (31,8)**		b/d	

*raportowana przez autorów publikacji

**wyniki podano w przeliczeniu na całkowitą liczbę chorych (N=44). Odsetki chorych, którzy doświadczyli hospitalizacji wskazane w publikacji dla RYS i NUS wynosiły odpowiednio 26,2% oraz 33,3%. Przyczyna rozbieżności jest nieznana

6.4. Zdolność oddechowa

Przy stosowaniu RYS ok. 41% chorych nie wymagało stosowania wentylacji nieinwazyjnej (NIV), a ok. 43% chorych wymagało stosowania NIV jedynie w nocy.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Częstość stosowania NIV – badania RWE

Badanie (typ)	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	N
Zdolność oddechowa – stosowanie NIV					
Bekircan-Kurt 2025	2 lata	Nie	RYS	17 (40,5)	42
		W razie potrzeby		1 (2,4)	
		Przez noc		18 (42,8)	
		Przez noc oraz przez część dnia		1 (2,4)	
		Przez noc oraz przez większość dnia		5 (11,9)	
		Nie	NUS	20 (51,3)	39
		W razie potrzeby		1 (2,5)	
		Przez noc		12 (30,8)	
		Przez noc oraz przez część dnia		1 (2,5)	
		Przez noc oraz przez większość dnia		5 (12,9)	

Co więcej, terapia RYS poskutkowała istotną statystycznie poprawą funkcji oddechowej w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz szczytowego przepływu podczas kaszlu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Zmiana w zakresie funkcji oddechowej względem wartości początkowej – badania RWE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	N	IS*
Zmiana względem wartości początkowej – zdolność oddechowa						
Bekircan-Kurt 2025	2 lata	Natężona pojemność życiowa, średnia (SD)	RYS	0,24 (0,07)	20	TAK p=0,005
		Natężona pojemność życiowa, średnia przewidywana zmiana odsetkowa (SD)		-8,4 (3,57)	20	TAK p=0,03
		Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, średnia (SD)		0,19 (0,08)	20	TAK p=0,03
		Szczytowy przepływ powietrza podczas kaszlu, średnia (SD)		80,09 (21,09)	13	TAK p=0,003
		Natężona pojemność życiowa, średnia (SD)	NUS	0,29 (0,12)	12	TAK p=0,04

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Interwencja	Wynik	N	IS*
		Natężona pojemność życiowa, średnia przewidywana zmiana odsetkowa (SD)		-9,29 (4,95)	14	NIE p=0,08
		Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, średnia (SD)		0,17 (0,1)	14	NIE p=0,1
		Szczytowy przepływ powietrza podczas kaszlu, średnia (SD)		27,42 (19,4)	10	NIE p=0,2

*raportowana przez autorów publikacji; IS oraz p-wartości podano dla różnicy względem wartości początkowej

7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań RWE

W związku z wykazaniem biorównoważności obu postaci RYS, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań oceniających bezpieczeństwo RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu, zidentyfikowanych w ramach aktualizacji przeglądu, które zostały opublikowane po dacie przeszukania baz w raporcie *AKL Evrysdi 2024*.

Analizę bezpieczeństwa RYS w populacji SMA przeprowadzono na podstawie 3 badań RWE (*Ashrafi 2024, Albamonte 2025, Bekircan-Kurt 2025*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane;
- przerwanie leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

7.1. Profil bezpieczeństwa

We wszystkich badaniach obserwacyjnych odnotowano tylko 1 zgon, który wystąpił wskutek zakażenia dróg oddechowych związanego z przebiegiem SMA.

Zdarzenia niepożądane były rzadkie. W badaniu *Albamonte 2025* oraz w badaniu *Bekircan-Kurt 2025* wystąpiły odpowiednio u 4,6% oraz 9% chorych. Przerwanie leczenia w badaniu *Albamonte 2025* odnotowano u mniej niż 6% chorych, jednak tylko 2,5% chorych przerwało terapię w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu w praktyce klinicznej występowały z niską częstością, a każde z raportowanych zdarzeń odnotowano u 0,4% do 1,1% chorych. Najczęściej występującą kategorią zdarzeń niepożądanych ogółem (>5% chorych) były biegunka i łagodne objawy żołądkowo-jelitowe.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Ocena bezpieczeństwa terapii RYS – badania RWE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
Zgon				
Ashrafi 2024	6 mies.	Zgon	1 (1,4)*	73
Zdarzenia niepożądane				
Albamonte 2025	b/d	Zdarzenia niepożądane ogółem	13 (4,6)	283
Bekircan-Kurt 2025	2 lata		4 (9,0)	44
Przerwanie leczenia				
Albamonte 2025	<u>Mediana (IQR)</u> <u>czasu leczenia:</u> 21,67 (15,73; 31,10)	Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia, prowadzące do przerwania leczenia	7 (2,5)	283
		Przerwanie leczenia RYS	16 (5,7)	
		Przerwanie leczenia w związku ze zdarzeniem niepożądanym	7 (2,5)	
		Przerwanie leczenia w związku z odczuwanym brakiem skuteczności	6 (2,1)	
		Przerwanie leczenia z wyboru	3 (1,1)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Ashrafi 2024	6 mies.	Skurcze jelit	1 (1,4)	73
		Ból pleców i mdłości	1 (1,4)	
Albamonte 2025	b/d	Biegunka ogółem	5 (1,8)	283
		Biegunka o ciężkim nasileniu	3 (1,1)	
		Nudności ogółem	2 (0,7)	
		Nudności o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Zwiększenie masy ciała ogółem	2 (0,7)	
		Zwiększenie masy ciała o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Odczuwanie obrzęku gardła	1 (0,4)	
		Podwyższenie poziomu transaminazy o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Uogólniona astenia o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Kaszel i zapalenie skóry	1 (0,4)	
		Niepełne przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	7 (2,5)**	
		Bekircan-Kurt 2025	2 lata	
Przemijający częstoskurcz i wysypka	1 (2,3)			

*u chorego rozwinęło się zakażenie dróg oddechowych o ciężkim stopniu nasilenia, które doprowadziło do zatrzymania oddechu po 8 dniach, skutkując zgonem. Jako przyczynę zgonu wskazano zakażenie dróg oddechowych, która zostało wywołane przez SMA

**w tym bez podania powodu (n=2), z powodów logistycznych oraz problemu z dostawą (n=3) oraz z powodu błędu dawkowania bądź niezrozumienia zaleceń lekarza (n=2)

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- dokumentów opublikowanych przez EMA: *ChPL Evrysdi®*;
- *FDA 2025*;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód

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

Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn

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

Substancje pomocnicze (tabletki powlekane)

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Chorzy w wieku rozrodczym

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

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

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

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

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

U chorych z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi® należała gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%).

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

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

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

Tabela 17.

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

Działanie niepożądane		Częstość występowania	
		SMA typu 1	SMA typu 2 i SMA typu 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza)	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Nie dotyczy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
	Nudności	Nie dotyczy	Często
	Owzrodczenia jamy ustnej i afty	Często	Często

Działanie niepożądane		Częstość występowania	
		SMA typu 1	SMA typu 2 i SMA typu 3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Nie dotyczy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka (w tym bardzo wysoka)	Bardzo często	Bardzo często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Evrysdi®*

*obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową

Profil bezpieczeństwa stosowania u chorych leczonych wcześniej innymi lekami modyfikującymi przebieg SMA

Analiza pierwszorzędowych wyników badania *JEWELFISH* wskazuje, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Evrysdi® w leczeniu SMA u wcześniej leczonych chorych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Evrysdi® przez okres do 59 miesięcy (w tym u chorych wcześniej leczonych nusinersenem [n=76] lub onasemnogenem abeparwowem [n=14]) jest spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u wcześniej nieleczonych chorych z SMA, którzy otrzymywali produkt leczniczy Evrysdi® w badaniach *FIREFISH*, *SUNFISH* i *RAINBOWFISH*

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń skóry. Objawy ustąpiły po trwałym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Evrysdi®. Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

8.1.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zaburzenia płodności

Leczenie rysdyplamem wiązało się z zatrzymaniem rozwoju męskich komórek rozrodczych u szczurów i małp bez marginesów bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową po podaniu dawki niepowodującej szkodliwego działania. Takie działanie prowadziło do degeneracji spermatocytów, degeneracji/martwicy nabłonka plemnikotwórczego i oligo/aspermii w najądrzu. Wpływ rysdyplamu na plemniki jest prawdopodobnie związany z zakłócaniem przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek oraz jest

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

Nie przeprowadzono badań płodności ani badań poświęconych wczesnemu rozwojowi zarodków z jednoczesnym podawaniem rysdyplamu, ponieważ zatrzymanie rozwoju plemników i działanie embriotoksyczne w wyniku leczenia zostały już stwierdzone podczas leczenia szczurów i małp w innych badaniach toksyczności. Nie obserwowano zaburzeń płodności u samców lub samic w dwóch badaniach, w których doszło do parzenia się szczurów, bądź to po zakończeniu 13-tygodniowego okresu leczenia począwszy od zakończenia karmienia, bądź po 8 tygodniach od ukończenia 4-tygodniowego okresu leczenia rozpoczynającego się w wieku 4 dni.

Wpływ na strukturę siatkówki

Przewlekłe podawanie rysdyplamu małpom dostarczyło dowodów na wpływ leku na siatkówkę, polegający na degeneracji fotoreceptorów rozpoczynającej się na obwodzie siatkówki. Po przerwaniu leczenia skutki obserwowane w elektroretinografii były częściowo odwracalne, jednak degeneracja fotoreceptorów utrzymywała się. Wpływ rysdyplamu na siatkówkę monitorowano przy użyciu optycznej koherentnej tomografii i za pomocą elektroretinografii. Działanie obserwowano przy narażeniu przekraczającym 2-krotność ekspozycji występującej u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej bez marginesu bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową przy poziomie narażenia NOAEL¹¹. Nie otrzymano takich wyników w przypadku szczurów albinosów i pigmentowanych, którym rysdyplam podawano długotrwale przy ekspozycji przewyższającej ekspozycję u małp. Takich wyników nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SMA poddawanych regularnym kontrolnym badaniom okulistycznym (w tym badaniu optycznej koherentnej tomografii i ocenie funkcji wzrokowych).

Wpływ na tkanki nabłonka

Wpływ na tkanki skóry, krtani i powiek oraz przewód pokarmowy był widoczny u szczurów i małp leczonych rysdyplamem. Zmiany były początkowo widoczne po podaniu dużych dawek w leczeniu trwającym 2 tygodnie i dłużej. W przypadku przewlekłej, trwającej 39 tygodni, terapii

¹¹ ang. *no observed adverse effect level* – najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych

podawanej małym, poziom narażenia NOAEL występował przy ekspozycji 2-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi osiąganą po podaniu dawek terapeutycznych.

Wpływ na parametry hematologiczne

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

Genotoksyczność

Rysdyplam nie wykazuje mutagennego działania w teście Ames. W komórkach ssaków *in vitro* i w szpiku kostnym szczurów rysdyplam zwiększa częstość występowania komórek mikrojądrowych. Indukcję mikrojąder w szpiku kostnym obserwowano w kilku badaniach toksycznego działania na szczury (zwierzęta dorosłe i młode). Najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w badaniach jest związane z ekspozycją stanowiącą około 1,5-krotność ekspozycji przy dawkach terapeutycznych u ludzi. Dane wskazują, że ten wpływ jest pośredni i wtórny do zakłócania przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek. Rysdyplam nie ma potencjału do bezpośredniego uszkodzenia DNA.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na ciężarnych samicach szczura, którym podawano rysdyplam, wyraźne było toksyczne działanie na zarodek i płód w postaci mniejszej masy płodu i opóźnionego rozwoju. Wartość NOAEL dla tego działania około dwukrotnie przewyższała poziom ekspozycji osiągane przy dawkach terapeutycznych rysdyplamu stosowanych u chorych. W badaniach na ciężarnych samicach królika działanie dysmorficzne obserwowano przy ekspozycji związanej także z działaniem toksycznym na samicę. Dotyczyło to czterech (4%) płodów z 4 miotów (22%) z wodogłowiem. Wartość NOAEL stanowiła około 4-krotność poziomów ekspozycji osiąganych po podaniu dawek terapeutycznych rysdyplamu u chorych.

W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym szczurów, którym codziennie podawano rysdyplam, rysdyplam powodował nieznaczne opóźnienie długości ciąży. Badania nad

ciężarnymi szczurami i szczurami podczas laktacji wykazały, że rysdyplam przenika przez barierę łożyska oraz do mleka.

Rakotwórczość

Rysdyplam nie wykazywał potencjalnego działania rakotwórczego u transgenicznych myszy rasH2 w okresie 6 miesięcy oraz w 2-letnim badaniu prowadzonym na szczurach, w którym narażenie było równoważne z narażeniem u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD). Statystycznie istotne zwiększenie występowania guzów nowotworowych gruczołu napletkowego u samców szczura oraz gruczołu łechtaczkowego u samic szczura obserwowane po podaniu dawki stanowiącej 4-krotność narażenia po podaniu MRHD jest nieistotne z punktu widzenia stosowania leku u ludzi, ponieważ oba te narządy są właściwe dla gryzoni.

Badania na młodych zwierzętach

Badania na młodych zwierzętach ujawniły brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona przez FDA

W dokumencie *FDA 2025* nie zamieszczono sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, a więc nie przedstawiono informacji dotyczących możliwego ryzyka, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Evrysdi®.

W dokumencie przedstawiono informacje na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi. Na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro* stwierdzono, że produkt leczniczy Evrysdi® może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalenie zależy od MATE1 (transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 1) lub MATE2-K (transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny 2 – nerki), takich jak metformina. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Evrysdi® z substratami MATE (transporter usuwający wielolekowe związki i toksyny). W przypadkach, w których jest to niemożliwe, należy monitorować działania toksyczne leku, a w razie potrzeby należy rozważyć zmniejszenie dawki leku podawanego jednocześnie, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania.

W dokumencie przedstawiono ponadto dane dotyczące częstości występowania zdarzeń / działań niepożądanych. Zwrócono uwagę na to, że badania kliniczne prowadzone są w różnych warunkach, dlatego bezpośrednie porównanie częstości występowania działań

niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych prowadzonych dla jednego leku ze wskaźnikami pochodzącymi z badań klinicznych dla innego leku może nie być możliwe i z tego powodu może nie odzwierciedlać danych obserwowanych w rzeczywistej praktyce.

W badaniach klinicznych, w których badaną populację stanowiło łącznie 491 chorych (51% chorych płci żeńskiej, 74% rasy kaukaskiej) z SMA, mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy Evrysdi® wynosiła 48,1 miesiąca (zakres 0,6; 63,4), przy czym 231 chorych otrzymywało leczenie przez ponad 24 miesiące. W momencie podania pierwszej dawki leku 90 (18%) chorych było w wieku ≥ 18 lat, 119 (24%) chorych było w wieku od 12 do <18 lat, 189 (39%) chorych było w wieku od 2 do <12 lat, a 67 (14%) chorych było w wieku od 2 miesięcy do <2 lat i 26 (5%) chorych było w wieku <2 mies.

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

Tabela 20.

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

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

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

**obejmuje pyreksję i hiperpyreksję

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

****obejmuje zakażenie dróg moczowych i zapalenie pęcherza

Badanie obejmujące chorych z SMA o początku w wieku niemowlęcym przeprowadzono w populacji wynoszącej 62 chorych. Wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia rysdyplamem zawierał się w przedziale od 2 do 7 miesięcy (masa ciała chorych wynosiła od 4,1 kg do 10,6 kg). Najczęściej występujące działania niepożądane w tej grupie chorych były podobne do najczęściej występujących działań niepożądanych u chorych z SMA o późniejszym początku. Ponadto, do działań niepożądanych zgłoszonych u $\geq 10\%$ chorych leczonych produktem leczniczym Evrysdi® zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa), zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zaparcia, wymioty i kaszel.

Badanie obejmujące chorych z przedobjawowym SMA było badaniem otwartym, jednoramiennym. Do badania włączono 26 chorych w wieku od 16 do 41 dni w momencie rozpoczęcia leczenia rysdyplamem (masa ciała chorych wynosiła od 3,1 kg do 5,7 kg). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi® u chorych przedobjawowych jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych z objawowym SMA leczonych produktem leczniczym Evrysdi® w badaniach klinicznych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Evrysdi® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach podczas ciąży lub przez cały okres ciąży i laktacji wykazały szkodliwy wpływ na rozwój (śmiertelność zarodków, wady rozwojowe, zmniejszenie masy ciała płodu i zaburzenia rozrodczości u potomstwa). Szacowane ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych i poronienia dla populacji docelowej jest nieznane. W Stanach Zjednoczonych w ogólnej populacji szacowane podstawowe ryzyko wystąpienia poważnej wady wrodzonej i poronienia w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Laktacja

Brak danych dotyczących obecności rysdyplamu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysdyplamu do mleka samic szczurów. Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie

matki na produkt leczniczy Evrysdi® oraz wszelkie potencjalne niekorzystne skutki produktu leczniczego Evrysdi® na karmione piersią niemowlę lub wynikające z choroby matki.

Płodność

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

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

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

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

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Evrysdi® u chorych pediatrycznych (noworodków i starszych) zostały ustalone na podstawie odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w populacji chorych z SMA w wieku ≥ 2 miesięcy. Stosowanie produktu leczniczego Evrysdi® u chorych z SMA w wieku ≤ 2 miesięcy jest poparte danymi farmakokinetycznymi i bezpieczeństwa stosowania u chorych w wieku 16 dni i starszych, a także modelowaniem i symulacją farmakokinetyczną w celu określenia schematu dawkowania.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że w bazach ADRReports i WHO UMC raportowana liczba przypadków nie jest prezentowana zależnie od postaci leku oraz analizowanej populacji.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń ogólnych stanów w miejscu podania.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych rysdyplamem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 13.07.2025 r.)	
Zaburzenia żołądka i jelit	302
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	273
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	270
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	147
Zaburzenia układu nerwowego	138
Baza WHO (data zbierania danych: 13.07.2025 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 289
Zaburzenia żołądka i jelit	1 144
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	798
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	540
Badania diagnostyczne	485

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych opublikowanych w bazach ADRReports i WHO UMC

8.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i opis Planu Zarządzania Ryzykiem

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Evrysdi® w postaci tabletek powlekanych we wnioskowanej populacji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *EPAR 2025*.

Obecnie dostępne są trzy zarejestrowane produkty lecznicze przeznaczone do leczenia SMA: nusinersen, onasemnogen abeparawovek oraz rysdyplam. Rysdyplam został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych w sierpniu 2020 roku, a w Unii Europejskiej w marcu 2021 roku do leczenia SMA. Rysdyplam jest terapią celowaną, zwiększającą produkcję funkcjonalnego białka SMN [EPAR 2025].

W dokumencie *EPAR 2025* nie przedstawiono nowych danych dotyczących skuteczności względem dokumentów EMA zawartych w *AKL Evrysdi 2024*. Potencjalnie korzystną cechą nowej postaci leku jest łatwość transportu i podawania, szczególnie u starszych dzieci i dorosłych, którzy nie mają trudności z połykaniem. Wybór postaci RYS zależy od osobistych preferencji oraz sprawności.

Profil działań niepożądanych odnotowanych u zdrowych ochotników w badaniach klinicznych jest zgodny z opisanym wcześniej dla postaci płynnej i jest znany dla rysdyplamu.

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, a obie postaci leku zostały ocenione jako biorównoważne.

Podsumowując, nowa postać leku jest równoważna roztworowi doustnemu i może być łatwiejsza do transportu oraz podawania starszym dzieciom i dorosłym, którzy nie wymagają karmienia przez sondę. Skuteczność pozostaje porównywalna z uprzednio zarejestrowaną postacią leku.

Biorąc pod uwagę potencjalne ułatwienie podawania, przechowywania i transportu RYS w postaci tabletek, oraz identyczny profil bezpieczeństwa względem RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu, stosunek korzyści i ryzyka we wnioskowanej populacji pozostaje korzystny.

Jako warunki utrzymania opinii EMA wskazano wymogi dotyczące składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego oraz zastosowanie Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP).

W RMP wskazano następujące potencjalne obszary ryzyka:

- toksyczność dla zarodka i płodu;
- wpływ na tkanki nabłonkowe.

Ponadto wskazano, że brakuje danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa oraz informacji o bezpieczeństwie w populacji chorych <1 miesiąca życia, która nie stanowi przedmiotu niniejszego raportu [EMA RMP 2023].

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, wskazuje się następujące ograniczenia włączonych badań RWE:

- metodyka badań:
 - moc statystyczna badania *Brakemeier 2024* była ograniczona ze względu na niewielką liczbę chorych włączonych do badania (N=25) w 1 ośrodku badawczym;
 - w badaniu *Bekircan-Kurt 2025* w ocenie skuteczności RYS uwzględniono niewielką liczbę chorych. W analizie większości punktów końcowych uwzględniono mniej niż 20 chorych, a część z nich była analizowana nawet wśród mniej niż 5 chorych. W związku z tym analiza statystyczna charakteryzuje się ograniczoną mocą, zatem wnioskowanie na podstawie tych wyników należy traktować z ostrożnością. Jednakże ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa RYS zostało uzupełniona o analizę danych z raportu *AKL Evrysdi 2024*. W związku z tym należy założyć, że wnioskowanie przeprowadzono na pełnym dostępnym obecnie zestawie danych;
 - badanie *Ashrafi 2024* zostało przeprowadzone w wielu ośrodkach, co mogło skutkować wystąpieniem różnic w pomiarach ocenianych punktów końcowych;
- okres obserwacji w badaniach:
 - w publikacji *Albamonte 2025* nie wskazano okresu obserwacji, dla którego raportowano punkty końcowe. Przedstawiono jednak medianę czasu leczenia w badaniu;
 - dane kategoryczne z badań RWE obejmowały wyłącznie wyniki przedstawione jako n (%). Nie przedstawiono liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat;
 - ww. kwestie ograniczają możliwość wnioskowania o częstości zdarzeń. Ze względu na niewielką ilość dowodów dotyczących stosowania RYS w praktyce klinicznej, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu dowodów z najnowszych dostępnych badań RWE;
 - z uwagi na prospektywny charakter badania *Ashrafi 2024* część chorych zostało włączonych później, co skutkowało nieukończeniem okresu obserwacji dla tych chorych;
 - część badań RWE charakteryzowała się krótkim, jak na chorobę powoli postępującą okresem obserwacji (≤ 1 roku). Jednakże w ramach analizy przedstawiono także badania o okresie obserwacji wynoszącym 2 lata;

-
- w badaniu *Bekircan-Kurt 2025* pandemia COVID-19 wpłynęła na spójność wizyt kontrolnych przeprowadzanych osobiście, co skutkowało brakującymi wynikami oraz zmniejszyło wielkość kohorty. Ponadto pandemia mogła wpłynąć na dostęp do ambulatoryjnej fizjoterapii i poziom aktywności, a tym samym na stan chorych.
-

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej ocenie poddano biorównoważność rysdyplamu w postaci tabletki powlekanej względem roztworu doustnego. Dodatkowo przedstawiono ocenę bezpieczeństwa nowej postaci leku.

W związku z wykazaniem biorównoważności, za zasadne uznano przeniesienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa zgłaszanych dla rysdyplamu w postaci roztworu doustnego na tabletki powlekane.

Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach uzupełnienia analizy przedstawiono również wyniki skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w postaci roztworu doustnego stosowanego u chorych na SMA w wieku ≥ 2 lat, o masie ciała ≥ 20 kg.

Ocena biorównoważności i bezpieczeństwa rysdyplamu w postaci tabletki powlekanej względem roztworu doustnego

Ocena farmakokinetyki rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych w porównaniu do rysdyplamu w postaci proszku do sporządzania roztworu została przeprowadzona na podstawie badania *BP42066*.

W ramach badania analizie poddano parametry $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} oraz T_{max} . Wskazane parametry farmakokinetyczne porównano dla następujących form podania:

- RYS tabletki powlekana w całości vs RYS roztwór doustny na czczo;
- RYS tabletki powlekana w całości vs RYS roztwór doustny po posiłku;
- RYS tabletki powlekana rozpuszczona vs RYS roztwór doustny na czczo;
- RYS tabletki powlekana rozpuszczona vs RYS roztwór doustny po posiłku.

W badaniu *BP42066* wykazano, że rysdyplam podawany w postaci tabletek powlekanych zapewnia ekspozycję na lek równoważną z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego, co zostało potwierdzone przez EMA w dokumencie *EPAR 2025*. Wykazano spójne dla każdej z ocenianych postaci RYS zmiany w stężeniu substancji czynnej w osoczu po podaniu leku. W związku z tym można wnioskować o biorównoważności obu postaci ocenianej interwencji.

Podanie pojedynczej dawki 5 mg rysdyplamu w różnych formach było ogólnie dobrze tolerowane przez zdrowych dorosłych uczestników badania. Odnotowano jeden przypadek nadciśnienia z potwierdzonym związkiem z lekiem, jednak dotyczył on osoby z wcześniejszymi problemami z ciśnieniem. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich zdarzeń

niepożądanych. Wszystkie 35 zdarzeń niepożądanych, zgłoszonych w części 1. i 2. badania ustąpiło do końca badania, z wyjątkiem jednego przypadku podejrzenia COVID-19. Większość ze zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne, jedynie 6 miało nasilenie umiarkowane. Sześć zdarzeń niepożądanych, raportowanych u 3 uczestników w każdej części badania uznano za związane z leczeniem. Ogółem w badaniu *BP42066* 3 uczestników wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, które nie były związane z leczeniem. Nie stwierdzono istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych, EKG ani badaniu fizykalnym.

Nie odnotowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych ani obaw dotyczących bezpieczeństwa związanych z nową postacią leku.

W oparciu o wyniki badania *BP42066* EMA uznała, że w związku z wykazaniem biorównoważności pomiędzy tabletką powlekaną a roztworem doustnym w testowanych warunkach podania, zasadne jest przeniesienie danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań fazy III na postać tabletki powlekanej.

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla rysdyplamu w postaci roztworu doustnego.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z wykazaniem biorównoważności obu dostępnych postaci RYS w niniejszym raporcie uwzględniono dane opublikowane dla RYS, niezależnie od ocenianej postaci leku.

W ramach przeszukania zasobów internetowych odnaleziono raport HTA dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam), który został opublikowany na stronie AOTMiT w 2024 roku (*AKL Evrysdi 2024*). Populację docelową stanowili chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii *SMN2*.

Przeprowadzono także aktualizację przeglądu przeprowadzonego w *AKL Evrysdi 2024*, w wyniku której zidentyfikowano 4 nowe badania RWE¹², w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii RYS.

¹² W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano także 1 publikację (*Chiriboga 2024*) do badania *JEWELFISH*, która została opublikowana po dacie zamknięcia przeglądu w *AKL Evrysdi 2024*. Publikacja nie zawiera dodatkowych względem prezentowanych w *AKL Evrysdi 2024* wyników z badania *JEWELFISH*, dlatego odstąpiono od jej szczegółowego opisu. Wyniki badania *JEWELFISH* zostały przedstawione w podsumowaniu *AKL Evrysdi 2024*.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – opublikowany raport HTA (AKL Evrysdi 2024)

Analizą objęto 6 badań dla populacji zgodnej z analizowaną w niniejszym raporcie, w tym badania: *SUNFISH*, *JEWELFISH*, *Sitar 2024*, *Cornell 2024*, *Hahn 2022* oraz *Kwon 2022*. Dane raportowane w ramach opublikowanego raportu HTA *AKL Evrysdi 2024* wskazują na skuteczność RYS w populacji docelowej w zakresie funkcji motorycznej ocenianej w skalach MFM32, RULM i HFMSE, a także w ocenie samodzielności w skali SMAIS oraz ocenie poprawy ogólnego stanu zdrowia w skali CGI-C.

W badaniach eksperymentalnych, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, w tym po 12 miesiącach, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u większości chorych uczestniczących w badaniach, jednak te związane z leczeniem zgłaszano u maksymalnie 22% chorych w 2-letnim okresie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u co piątego chorego, przy czym te związane z leczeniem zgłoszono tylko u 1 chorego.

Ocena skuteczności – badania RWE zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu

Ocenę skuteczności RYS przeprowadzono na podstawie badań *Ashrafi 2024*, *Bekircan-Kurt 2025* oraz *Brakemeier 2024*. W ramach badań RWE oceniano zdolności motoryczne, częstość hospitalizacji, funkcję opuszkową oraz oddechową.

Wyniki badań RWE wskazują na poprawę w zakresie funkcji motorycznej ocenianej u chorych na SMA stosujących RYS:

- kwestionariusz HMFSE:
 - w badaniu *Ashrafi 2024* obejmującym największą liczbę chorych średnia poprawa funkcji motorycznej w czasie 6 miesięcy była istotna statystycznie, a wynik wzrósł aż o 8,43 punktów względem wartości początkowej ($p < 0,001$). Aż 80,4% chorych osiągnęło MCID;
 - wyniki pozostałych badań, pomimo braku istotnej statystycznie zmiany wyniku wskazują na uzyskanie przez chorych korzyści zdrowotnej;
- kwestionariusz RULM:
 - w badaniu *Ashrafi 2024* odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku średnio o 7,64 punktów względem wartości początkowej do 6 miesiąca badania ($p < 0,001$), MCID osiągnęło aż 76% chorych;

- w badaniu *Brakemeier 2024* porównanie średniej wartości początkowej (8,84 punkty) z wynikiem osiągniętym po 1 roku stosowania RYS (9,16 punktów) wskazywało na istotną statystycznie poprawę wyniku RULM ($p=0,018$);
- w badaniu *Bekircan-Kurt 2025* również występowała korzyść w zakresie oceny RULM, jednak nie była ona istotna statystycznie. Należy równocześnie podkreślić, że chorzy rozpoczynali terapię RYS relatywnie późno, tj. średnio w wieku 11,7 lat.

Istotna statystycznie poprawa wyniku w zakresie oceny funkcji opuszkowej została zaobserwowana w analizie wyników według kwestionariusza SSQ po 1 roku terapii RYS (p -wartość=0,011). Terapia RYS prowadziła do istotnej statystycznie poprawy funkcji oddechowej w zakresie FVC, FEV1 oraz szczytowego przepływu podczas kaszlu. Ponadto część chorych przy stosowaniu RYS przez 2 lata w ramach praktyki klinicznej pozyskało bądź częściowo pozyskało zdolność samodzielnego jedzenia.

Wyniki te wskazują potwierdzając korzyść ze stosowania RYS w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wyniki przedstawione na podstawie zidentyfikowanych badań są spójne z tymi, jakie zaprezentowano w *AKL Evrysdi 2024*.

Ocena bezpieczeństwa – badania RWE zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu

Analiza wyników bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych wykazała, że w populacji docelowej odnotowano tylko 1 zgon, który wystąpił wskutek zakażenia dróg oddechowych związanego z przebiegiem SMA.

Zdarzenia niepożądane występowały z niską częstością. W badaniu *Albamonte 2025* oraz w badaniu *Bekircan-Kurt 2025* wystąpiły odpowiednio u 4,6% oraz 9% chorych. Przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w badaniu *Albamonte 2025* odnotowano tylko u 2,5% chorych. Najczęściej występującą kategorią zdarzeń niepożądanych ogółem (>5% chorych) były biegunka i łagodne objawy żołądkowo-jelitowe.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu w praktyce klinicznej występowały z niską częstością, a każde z raportowanych zdarzeń odnotowano u 0,4% do 1,1% chorych.

Profil bezpieczeństwa RYS w praktyce klinicznej nie odbiega od znanego profilu bezpieczeństwa RYS. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Jako obszary szczególnego zainteresowania w zakresie bezpieczeństwa terapii wskazano potencjalny toksyczny wpływ na zarodek oraz płodność u mężczyzn.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka (w tym bardzo wysoka), wysypka, biegunka, ból głowy oraz nudności. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń skóry. Objawy ustąpiły po trwałym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Evrysdi®.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W dokumencie *EPAR 2025* nie przedstawiono nowych danych dotyczących skuteczności względem dokumentów EMA uwzględnionych w *AKL Evrysdi 2024*. Nowa postać leku jest równoważna roztworowi doustnemu. Potencjalnie korzystną cechą nowej postaci leku jest łatwość transportu i podawania, szczególnie u starszych dzieci i dorosłych, którzy nie mają trudności z połykaniem i nie wymagają karmienia przez sondę. Skuteczność pozostaje porównywalna z uprzednio zarejestrowaną postacią leku, a wybór postaci RYS zależy od osobistych preferencji oraz sprawności.

Profil działań niepożądanych obserwowany u zdrowych ochotników w badaniu dotyczącym farmakokinetyki RYS jest zgodny z opisanym wcześniej dla postaci proszku do sporządzania roztworu. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę potencjalne ułatwienie podawania, przechowywania i transportu RYS w postaci tabletek, oraz identyczny profil bezpieczeństwa względem RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu, stosunek korzyści i ryzyka we wnioskowanej populacji pozostaje korzystny.

Wnioski

Zgodnie z dostępnymi danymi produkt leczniczy Evrysdi® w postaci tabletek powlekanych spełnia kryteria biorównoważności z produktem leczniczym Evrysdi® w postaci proszku do sporządzania roztworu.

W opublikowanym w 2024 roku raporcie HTA, dotyczącym poszerzenia wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowo rozpoznanych, nieleczonych uprzednio OA oraz NUS, potwierdzono wysoką skuteczność RYS oraz zdefiniowano profil bezpieczeństwa w populacji wnioskowanej.

Zidentyfikowane w wyniku aktualizacji nowe badania pozwalają na tożsame wnioskowanie w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych. Ponadto analiza profilu bezpieczeństwa RYS wykazała, że jest on spójny z dotychczas dostępnymi danymi. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania RYS i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Biorąc pod uwagę powyższe, RYS w postaci tabletek powlekanych charakteryzuje się skutecznością i bezpieczeństwem tożsamym z RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu, który jest finansowany w ramach Programu lekowego B.102.FM. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że dostępność leku w postaci tabletki zwiększa komfort leczenia, a w związku z brakiem konieczności przechowywania w lodówce stanowi ułatwienie logistyczne. Należy także podkreślić, że tabletki stanowią wygodniejszą alternatywę dla chorych, którzy mają trudności z przyjmowaniem roztworu doustnego (np. ze względu na smak, objętość płynu). Dla starszych dzieci, młodzieży i dorosłych tabletki są często preferowaną formą podania, co może wpłynąć na zwiększenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych w praktyce klinicznej i należy go uznać skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

11. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej dokonano oceny biorównoważności rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych oraz rysdyplamu w postaci roztworu doustnego w populacji chorych na rdzeniowy zanik mięśni 5q, w wieku ≥ 2 lat i masie ciała ≥ 20 kg, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*. Dokonano również oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu w oparciu o dane z badań klinicznych i obserwacyjnych prezentowanych w opublikowanym raporcie HTA (AKL *Evrysdi* 2024) oraz badań RWE zidentyfikowanych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego.

Analizowana interwencja była już poddana ocenie AOTMiT. W 2021 r. rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu uzyskał pozytywną warunkowo rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania we wskazaniu określonym w Programie lekowym „*Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem – ICD¹³-10 G12.0, G12.1*”. W 2024 r. poszerzono kryteria kwalifikacji chorych do Programu, uwzględniając także chorych w wieku ≤ 2 miesięcy.

Rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest obecnie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu lekowego B.102.FM „*Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)*”. Zgodnie z aktualnym brzmieniem Programu lekowego (*Obwieszczenie MZ* na dzień 1 lipca 2025 r.), do terapii rysdyplamem kwalifikacja do terapii jest możliwa u:

- wcześniej nieleczonych w ramach programu lekowego B.102.FM:
 - z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3, lub
 - z białeleiczną mutacją genu *SMN1* i posiadający od jednej do czterech kopii genu *SMN2*;
- uprzednio leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM:
 - u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem, lub
 - których stan neurologiczny w czasie terapii nusinersenem uległ pogorszeniu według kryteriów wyłączenia z terapii nusinersenem, lub

¹³ ICD – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

- u których występują wielokrotne (dwa lub więcej) objawy niepożądane nakłucia lędźwiowego wymagające interwencji medycznej;
- uprzednio leczonych rysdyplamem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznane rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu;
- którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego programu lekowego [Obwieszczenie MZ 2025].

Celem niniejszego procesu refundacyjnego jest wprowadzenie do wykazu leków refundowanych nowej postaci farmaceutycznej rysdyplamu – tabletek powlekanych. Zmiana ta ma na celu zapewnienie większej elastyczności terapeutycznej oraz poprawę komfortu stosowania leku przez chorych, szczególnie tych, którzy napotykają trudności w przyjmowaniu dotychczas dostępnej postaci doustnego roztworu.

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

Rysdyplam w postaci proszku jest przygotowywany i podawany jako roztwór doustny, co zapewnia wymaganą elastyczność dawkowania w przeliczeniu na mg/kg w leczeniu dzieci. Jednak wszyscy chorzy w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała ≥ 20 kg otrzymują stałą dawkę 5 mg. Roztwór doustny rysdyplamu musi zostać przygotowany z proszku przez farmaceutę, a w celu podania dawki 5 mg, chory lub jego opiekun musi codziennie odmierzyć 6,6 ml roztworu za pomocą strzykawki doustnej [EPAR 2025]. Co więcej, sporządzony roztwór musi być przechowywany w lodówce, a jego ważność wynosi tylko 64 dni [ChPL Evrysdi®]. W związku z tym konieczna jest większa liczba wizyt, a także większa uważność przy dawkowaniu oraz przechowywaniu leku.

Rysdyplam w postaci tabletki powlekanej został opracowany jako alternatywa dla chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg, u których możliwy jest wybór pomiędzy dotychczasowo dostępnym roztworem doustnym a nową tabletką [EPAR 2025]. Przechowywanie tabletki nie wymaga szczególnych warunków temperaturowych, a okres ważności tej postaci wynosi aż 3 lata [ChPL Evrysdi®]. Tabletkę można połknąć lub rozpuścić w wodzie i podać jako zawiesinę, co znacząco upraszcza codzienną procedurę podawania leku [EPAR 2025].

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszego raportu wskazują na biorównoważność rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych oraz rysdyplamu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Zgodnie z dokumentem EMA *EPAR 2025* biorównoważność pomiędzy tabletką powlekaną a roztworem doustnym w testowanych warunkach podania została wykazana. W związku z tym zasadne jest przeniesienie danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań fazy III dla RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu na RYS w postaci tabletki powlekanej. W tym celu odwołano się do wniosków przedstawionych w *AKL Evrysdi 2024* oraz przedstawiono nowe, względem tego opracowania, zidentyfikowane wyniki badań dla RYS.

Wyniki przeprowadzonych analiz jednoznacznie potwierdzają wysoką skuteczność rysdyplamu w populacji docelowej. Na szczególną uwagę zasługuje długoterminowa skuteczność wykazana w badaniach klinicznych, w tym w badaniu *SUNFISH*. Dane obejmujące 48-miesięczny okres obserwacji wskazują na utrzymywanie się lub dalszą poprawę efektów terapeutycznych osiągniętych we wczesnej fazie leczenia. Dodatkowo, wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność rysdyplamu u chorych z SMA typu 2 i 3, zgodnie z obserwacjami z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych nad rysdyplamem nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych, które występowały w fazie przedklinicznej, w szczególności w odniesieniu do oftalmologicznych zdarzeń niepożądanych. Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w okresie 48 miesięcy wykazała, że częstość występowania poszczególnych zaburzeń u chorych na SMA typu 1 zasadniczo pozostawała stabilna. Natomiast u chorych na SMA typu 2 i 3 częstość tych zdarzeń była niższa w okresie 12-24 miesięcy leczenia rysdyplamem w porównaniu do pierwszych 12 miesięcy terapii. Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowana o czas ekspozycji była niska i porównywalna we wszystkich analizowanych grupach: chorych z SMA typu 1, 2/3 oraz chorych przedobjawowych.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że profil bezpieczeństwa rysdyplamu obserwowany w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej pozostaje zgodny z wynikami badań klinicznych. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani obszarów ryzyka, co potwierdza spójność i przewidywalność działania leku w warunkach codziennej praktyki terapeutycznej. Należy również podkreślić, że charakter zdarzeń niepożądanych wynika w znacznej mierze z charakteru choroby, dlatego wysoka skuteczność terapii rysdyplamem będzie się przekładać na ograniczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych bezpośrednio z progresją choroby.

Powyższe wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa RYS zostały potwierdzone także w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych. Autorzy wskazują na wysoką skuteczność RYS oraz dobrą tolerancję leczenia.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Na potrzeby niniejszego raportu wykorzystano dane oceniające biorównoważność dwóch postaci produktu leczniczego Evrysdi® opublikowane w *EPAR 2025* oraz w formie doniesień konferencyjnych. Zgodnie z wnioskowaniem EMA w dokumencie *EPAR 2025* dowody na biorównoważność dwóch postaci RYS są wystarczające, a dowody dostępne dla postaci proszku do sporządzania roztworu mogą zostać przełożone na postać tabletek powlekanych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest względnie wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, jak i badania z rzeczywistej praktyki klinicznej na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki mogą zostać przeniesione na polską praktykę kliniczną. Należy również podkreślić, że program badawczy dla rysdyplamu oparty na badaniach eksperymentalnych obejmuje szeroką populację dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na SMA, w tym chorych przedobjawowych, chorych na SMA typu 1-3 leczonych rysdyplamem w 1. linii oraz chorych na SMA typu 1-3 leczonych rysdyplamem w 2. linii leczenia. Rysdyplam jako pierwszy lek wykazał skuteczność w zakresie umożliwienia zachowania funkcji motorycznych i niezależności motorycznej u chorych na SMA typu 2/3.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jeden rekord dotyczący włączonego do niniejszej analizy badania fazy I (badanie *BP42066*). Nie zidentyfikowano żadnego innego badania klinicznego dla rysdyplamu w postaci tabletek, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania rysdyplamu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka wynikające z jego zastosowania, należy wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i potwierdzony w badaniach RWE.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych oraz doświadczeń z rzeczywistej praktyki klinicznej, zasadnym jest uznanie rysdyplamu – zarówno w postaci roztworu doustnego, jak i tabletek powlekanych – za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na SMA. Dodatkowym argumentem przemawiającym za objęciem refundacją nowej postaci leku jest forma podania, która zwiększa komfort leczenia i dostępność terapii. Należy podkreślić, że tabletki stanowią wygodniejszą alternatywę dla chorych, którzy mają trudności z przyjmowaniem roztworu doustnego (np. ze względu na smak, objętość płynu). Dla starszych dzieci, młodzieży i dorosłych tabletki są często preferowaną formą podania, co może wpłynąć na zwiększenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

12. Załączniki

12.1. Zakończone i nieopublikowane badania kliniczne

Tabela 19

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>							
Risdiplam - A Phase I, Open-Label, Multi-Period Crossover Study to Investigate the Safety, Food Effect, Bioavailability and Bioequivalence of Oral Doses of Two Different Formulations in Healthy Subjects	NCT04718181 (BP42066)*	Zakończone	Hoffmann-La Roche	Badanie randomizowane, otwarte, wielookresowe, z zastosowaniem schematu krzyżowego (ang. crossover), fazy I	Ocena względnej biodostępności i biorównoważności dwóch różnych postaci RYS 5 mg (tabletki z możliwością rozpuszczenia) w porównaniu z aktualną postacią RYS w roztworze doustnym u zdrowych uczestników – mężczyzn i kobiet. Badanie obejmuje również ocenę wpływu pokarmu na obie postaci, a także wpływu omeprazolu na tabletki.	01.02.2021 r.	28.01.2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2025 r.

*badanie zostało zakończone, jednak wyniki badania nie zostały opublikowane w publikacji pełnotekstowej. W związku z tym badanie zostało włączone do niniejszej analizy

12.2. Strategia wyszukiwania

12.2.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 20.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	risdiplam OR Evrysdi OR "RG7916" OR "RG-7916" OR "RG 7916" OR "RO7034067" OR "RO-7034067"	299	504 [^]	82
#2	Aktualizacja* – od marca 2024 r.	111	138	13 ^{^^}

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

^{^^}The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Trials 13;

*aktualizacja przeglądu systematycznego dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam) opublikowanego przez AOTMiT [AKL Evrysdi 2024]. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 3.4.1

Data wyszukiwania: 10.07.2025 r.

12.2.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 21.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	risdiplam	9
	Evrysdi	14
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) https://www.adrreports.eu/pl/	risdiplam	1
	Evrysdi	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) https://www.vigiaccess.org/	risdiplam	1
	Evrysdi	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	risdiplam	17
	Evrysdi	14
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(risdiplam OR Evrysdi)	37
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(risdiplam OR Evrysdi)	10
	rysdiplam	0

Baza	Strategia	Wynik
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Evrysdi	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 15.07.2025 r.

12.3. Opracowania wtórne

12.3.1. Wnioski z opracowań wtórnych

Tabela 22.
Opracowania wtórne – podsumowanie wniosków

Publikacja	Wnioski
Belancic 2025	- rysdyplam wykazuje utrzymanie bądź poprawę skuteczności szczególnie w zakresie punktów końcowych motorycznych i oddechowych przy zmianie leczenia; - najczęstsze zdarzenia niepożądane po zmianie terapii na rysdyplam, takie jak gorączka i wymioty, były zgodne z znanym profilem bezpieczeństwa leku i miały charakter przemijający; - dane z badań wskazują, że rysdyplam jest dobrze tolerowany przez chorych po zmianie z innych terapii modyfikujących przebieg choroby; - rysdyplam jest często preferowaną opcją leczenia w związku z doustną drogą podania, co ułatwia proces leczenia oraz stosowanie się do zaleceń. Jest to korzystne zwłaszcza przy trudnościach z poruszaniem oraz w związku z koniecznością zapewnienia pomocy przy wykonywaniu wstrzyknień. Unikanie wstrzyknień może pozytywnie wpłynąć na samopoczucie chorych; - stosowanie RYS redukuje ograniczenia motoryczne a także koszty pośrednie związane z częstymi wizytami u lekarzy. Co więcej, w związku z większym dopasowaniem do codziennej rutyny, może wpłynąć pozytywnie na uczestniczenie w aktywnościach takich jak praca, szkoła czy podróżowanie, co pozytywnie wpływa na jakość życia.
Chongmelaxme 2024	- rysdyplam uznano za terapię celowaną o <u>wysokiej skuteczności</u> zarówno pod względem przeżywalności, jak i poprawy funkcji motorycznych u dzieci z SMA typu 1 i 2; - rysdyplam umożliwił osiągnięcie <u>wskaźnika przeżycia wynoszącego 86%</u> u chorych na SMA. Jest to wynik nieco niższy od terapii onasemnogenem abeparwowek (95%), jednak znacząco wyższy niż dla nusinersenu (60%); - odnotowano istotną klinicznie <u>poprawę funkcji motorycznych</u> ocenianą według kwestionariusza CHOP-INTEND (zwiększenie wyniku o ≥ 4 punkty). Spośród chorych stosujących RYS aż 90% osiągnęło istotną klinicznie poprawę. Wynik ten jest porównywalny do osiąganego z zastosowaniem OA (92% chorych) i lepszy niż uzyskany przy stosowaniu NUS (74% chorych); - rysdyplam przyczynia się do <u>zmniejszenia potrzeby stosowania stałego wspomaganie oddechowego</u>, choć nie tak wyraźnie jak OA; - najczęstsze obserwowane zdarzenia niepożądane to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym ciężkie zaparcia oraz ciężkie zaburzenia-żołądkowo-jelitowe; - nie przedstawiono ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności w związku z niewielką liczbą chorych uczestniczących w zidentyfikowanych badaniach. Konieczne jest przeprowadzenie badań umożliwiających ocenę efektów leczenia RYS na dużą skalę.

Publikacja	Wnioski
Giess 2024	- w chorych leczonych RYS odnotowano <u>poprawę funkcji motorycznych</u>. Najlepsze efekty obserwowano u chorych, u których leczenie RYS rozpoczęto wcześniej oraz przy lepszych wynikach początkowych. Poprawę oceniano narzędziami takimi jak CHOP-INTEND, HINE-2¹⁴, BSID-III¹⁵, HFSME, RULM, MFM i MRC¹⁶ względem PLC oraz nieleczonych chorych; - przy zmianie leczenia z NUS na RYS odnotowano osiągnięcie MCID w ocenie według kwestionariusza RULM przez 33% chorych, jednak bez zmian w zakresie funkcji oddechowych i żywieniowych. Poprawa jakości życia została odnotowana u 50% chorych (kwestionariusz ALSFRS) oraz 83% chorych (kwestionariusz klasyfikacja Egen 2); - zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane często występowały w grupie stosującej RYS oraz PLC, jednak niewiele z nich uznano za związane z leczeniem; - rysdyplam modyfikuje proces składania mRNA, podobnie jak NUS, jednak w przeciwieństwie do NUS może być podawany doustnie, tym samym nie wymagając stosowania inwazyjnej drogi podania; - w związku z niewielką liczbą badań długoterminowych, trwałość bądź potencjalna redukcja korzyści pozyskiwanych w zakresie funkcji motorycznych w czasie leczenia pozostaje niepewna.
Kant-Smits 2025	- u chorych otrzymujących RYS czynność płuc oraz siła mięśni oddechowych pozostają stabilne przez okres leczenia – nie zaobserwowano postępującego pogarszania się tych parametrów, co może oznaczać zahamowanie naturalnej progresji choroby; - u chorych leczonych RYS nie odnotowano statystycznie istotnej poprawy czynności płuc oraz siły mięśni oddechowych, jednak nie uległy one poprawie także przy stosowaniu NUS; - w analizie uwzględniono tylko dwa badania dotyczące stosowania RYS, co stanowi ograniczenie wykonanej analizy.
McGrattan 2024	<u>rysdyplam jest dobrze tolerowany przez chorych z SMA typu 2</u>; - badania wskazują, że RYS <u>poprawia zdolności połykania u połowy chorych na SMA typu 2 leczonych przez 12 miesięcy</u>. U żadnego z chorych nie odnotowano pogorszenia funkcji opuszkowej; - potrzebne są dalsze badania, aby zintegrować ocenę funkcji opuszkowych z opieką kliniczną. Zwłaszcza wyjaśnienie związku między funkcją ruchową a funkcją opuszkową u chorych jest kluczowym obszarem przyszłych badań; - solidne porównania skuteczności terapii nie są możliwe ze względu na różnice w ocenie funkcji opuszkowej (użyte narzędzia, czas oceny, definicja funkcji opuszkowej, długości okresu obserwacji i przeszkolenia osoby oceniającej).
O'Brien 2024	- terapia RYS może zapobiegać pogorszeniu niektórych wyników żywieniowych, takich jak BMI czy potrzeba karmienia dojelitowego, w populacjach dzieci i dorosłych, jednak dowody są ograniczone; - bak spójnych miar wyników żywieniowych w badaniach nad RYS utrudnia jednoznaczną interpretację wpływu RYS na stan żywieniowy osób chorych na SMA.

¹⁴ ang. Hammersmith Infant Neurological Examination

¹⁵ ang. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development

¹⁶ ang. Medical Research Council - skala oceny mięśniowej

12.3.2. Ocena opracowań wtórnych

Tabela 23.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja					
		<i>Belancic 2025</i>	<i>Chongmelaxme 2024</i>	<i>Giess 2024</i>	<i>Kant-Smits 2025</i>	<i>McGrattan 2025</i>	<i>O'Brien 2024</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja					
		<i>Belancic 2025</i>	<i>Chongmelaxme 2024</i>	<i>Giess 2024</i>	<i>Kant-Smits 2025</i>	<i>McGrattan 2025</i>	<i>O'Brien 2024</i>
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	TAK	n/d	TAK	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	CZĘŚCIOWO TAK	n/d	NIE	n/d	n/d

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja					
		<i>Belancic 2025</i>	<i>Chongmelaxme 2024</i>	<i>Giess 2024</i>	<i>Kant-Smits 2025</i>	<i>McGrattan 2025</i>	<i>O'Brien 2024</i>
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową synteza danych)</u>	n/d	TAK	n/d	NIE	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

12.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.4.1. Badanie BP42066

Badanie BP42066 (CT_NCT04718181, Roche 2025, Kletzl 2023, Kletzl 2024, EMA 2025)	
METODYKA	
Badanie randomizowane, otwarte, wielookresowe, z zastosowaniem schematu krzyżowego (ang. crossover), fazy I Badanie składało się z następujących części: • część 1: stężenie RYS w osoczu w kohortach A i B – czas ramowy: dzień 1. do dnia 7. w okresach 1-5 • część 1: stężenie RYS w osoczu w stanie po posiłku i na czczo w kohorcie E – czas ramowy: dzień 1. do dnia 7. w okresie 1 i okresie 2; • część 1: stężenie RYS w osoczu w kohortach C i D – czas ramowy: okres 1: dzień 1. do dnia 7.; okres 2: dzień 1. do dnia 13.; • części 2: stężenie RYS w osoczu – czas ramowy: dzień 1. do dnia 11. (roztwór doustny) lub dzień 1 do dnia 7. (tabletki) w okresach 1-4. Numer NCT: NCT04718181; Opis metody randomizacji: brak; Zaślepienie: nie; Opis metody zaślepienia: n/d; Opis utraty uczestników z badania: tak: • część 1, łącznie utracono 8 (9,8%) z 82 uczestników, w tym: ○ kohorta A: nie utracono żadnego z 12 uczestników; ○ kohorta B: utracono 1 z 13 uczestników – wycofanie z badania po 1 dawce leku; ○ kohorta C: utracono 3 z 15 uczestników – wycofanie z badania po 1 dawce leku; ○ kohorta D: utracono 2 z 14 uczestników – wycofanie z badania po 1 dawce leku; ○ kohorta E: utracono 2 z 28 uczestników – wycofanie z badania po 1 dawce leku; • część 2, łącznie utracono 3 (6,1%) z 49 uczestników, w tym: ○ grupa 1: utracono 1 z 25 uczestników – wycofanie z badania po 1 dawce leku; ○ grupa 2: utracono 2 z 24* uczestników – wycofanie z badania po 1 lub 2 dawkach leku; Skala Jadad: 2/5 (brak opisu randomizacji, brak zaślepienia); Ocena RoB 2: wysokie ryzyko Wyniki dla populacji ITT: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: F.Hoffmann-La Roche; Liczba ośrodków: 4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych; Okres obserwacji: b/d; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: <i>equivalence</i>.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: • dorośli zdrowi ochotnicy w wieku 18-55 r.ż.; • wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie od 18,0 do 32,0 kg/m²; • abstynencja seksualna lub stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji w przypadku mężczyzn, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym lub są w ciąży (zarówno uczestnik, jak i jego partnerka)	

**Badanie BP42066
(CT_NCT04718181, Roche 2025, Kletzl 2023, Kletzl 2024, EMA 2025)**

niebędąca w ciąży) w czasie leczenia oraz przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki RYS, a w przypadku partnerek w ciąży – przez cały okres leczenia oraz przez 28 dni po ostatniej dawce RYS;

- nieoddawanie nasienia w czasie leczenia oraz przez 4 miesiące po ostatniej dawce RYS;
- gotowość i zdolność do realizacji wszystkich aspektów badania
- do udziału w badaniu mogą kwalifikować się kobiety niemogące mieć dzieci.

Kryteria wykluczenia:

- w wywiadzie jakiegokolwiek klinicznie istotna choroba układu pokarmowego, nerek, wątroby, oskrzelowo-płucnego, neurologicznego, psychiatrycznego, sercowo-naczyniowego, hormonalnego, hematologicznego, alergicznego, zaburzeń metabolicznych, nowotworów lub marskości wątroby;
- współistniejąca choroba lub stan, który mógłby zakłócać przebieg badania lub którego leczenie mogłoby zakłócać przebieg badania, lub który – zdaniem badacza – stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla uczestnika, w tym m.in.:
 - poważna choroba w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;
 - gorączka w czasie 1 tygodnia przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku;
- stwierdzony w wywiadzie lub obecny jakiegokolwiek stan medyczny mogący wpływać na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leków
- przebyte operacje przewodu pokarmowego wpływające na motorykę żołądka lub zmieniające jego budowę (z wyjątkiem nieskomplikowanej appendektomii i zabiegu przepukliny), w tym cholecystektomia;
- stwierdzone w wywiadzie lub obecne klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG w badaniu przesiewowym lub choroby serca (np. niewydolność serca, choroba wieńcowa, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, rodzinna historia zespołu długiego QT, nagły zgon w rodzinie);
- choroba nowotworowa w czasie ostatnich 5 lat;
- potwierdzone ciśnienie skurczowe >140 lub <90 mmHg oraz rozkurczowe >90 lub <50 mmHg w badaniu przesiewowym;
- potwierdzona spoczynkowa częstość akcji serca >100 lub <40 uderzeń na minutę w badaniu przesiewowym;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (morfologia, biochemia, analiza moczu);
- pozytywny wynik testu na HIV-1, HIV-2, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w badaniu przesiewowym;
- podejrzenie lub historia nadużywania alkoholu i/lub regularnego zażywania narkotyków w ciągu 2 lat przed podaniem leku lub pozytywny wynik testu narkotykowego podczas badania przesiewowego;
- używanie produktów zawierających tytoń lub nikotynę od 1 miesiąca przed przyjęciem do ośrodka aż do końca badania;
- oddanie krwi lub jej składników w ilości powyżej 500 ml w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem leku oraz przez cały okres trwania badania;
- udział w innym badaniu klinicznym z użyciem innego produktu badawczego lub udział w jakimkolwiek innym badaniu medycznym, lub przyjęcie ostatniej dawki innego produktu badawczego w czasie ostatnich 90 dni przed przyjęciem do ośrodka;
- stosowanie jakichkolwiek leków na receptę (z wyjątkiem hormonalnej terapii zastępczej) lub leków dostępnych bez recepty, w tym ziół i witamin, w ciągu 30 dni przed przyjęciem do ośrodka;
- klinicznie istotna nadwrażliwość lub reakcja alergiczna w wywiadzie, zarówno samoistna, jak i po podaniu badanego leku, lub po kontakcie z pokarmami lub czynnikami środowiskowymi;
- nadwrażliwość na którykolwiek składnik pomocniczy badanego leku w wywiadzie;
- uczestnicy objęci nadzorem sądowym, kuratelą lub opieką prawną.

Dane demograficzne

Parametr		Część 1	Część 2
Liczba uczestników		82	49
Mężczyźni, n (%)		70 (85,4)	43 (87,8)
Wiek, mediana (zakres)		b/d (21; 55)	b/d (20; 55)
Kohorta, n (%)	A	12 (14,6)	n/d
	B	13 (15,9)	n/d
	C	15 (18,3)	n/d
	D	14 (17,1)	n/d

Badanie BP42066 (CT_NCT04718181, Roche 2025, Kletzl 2023, Kletzl 2024, EMA 2025)			
	E	28 (34,1)	n/d
Kohorta, n (%)	Grupa 1	n/d	25 (51,0)
	Grupa 2	n/d	24 (49,0)*
INTERWENCJA			
Interwencja badana – CZĘŚĆ 1 <u>Kohorty A + B</u> Uczestnicy otrzymają, w pięciokresowym schemacie krzyżowym, pojedynczą doustną dawkę RYS w postaci roztworu doustnego 5 mg na czczo, a następnie RYS-F21 lub RYS-F22 w postaci tabletki ulegającej rozpadowi 5 mg w następujących warunkach: jako tabletki na czczo i po posiłku oraz jako tabletki rozpuszczone w wodzie na czczo i po posiłku. Pomiędzy podaniami pojedynczych dawek przewidziano 14-dniowy okres wymywania (ang. <i>wash-out</i>). <u>Kohorty C + D</u> Uczestnicy otrzymają, w dwukresowym schemacie o stałej sekwencji, pojedynczą dawkę RYS-F21 lub RYS-F22 w postaci tabletki ulegającej rozpadowi 5 mg na czczo oraz omeprazol 40 mg raz dziennie przez 7 dni + pojedynczą dawkę RYS-F21 lub RYS-F22 5 mg na czczo w 7. dniu podawania omeprazolu. Pomiędzy okresami leczenia przewidziano 14-dniowy okres wymywania. <u>Kohorta E</u> Uczestnicy otrzymają, w dwukresowym schemacie krzyżowym, pojedynczą doustną dawkę RYS w postaci roztworu doustnego 5 mg w stanie na czczo i po posiłku. Pomiędzy podaniami przewidziano 14-dniowy okres wymywania.			
Interwencja badana – CZĘŚĆ 2 <u>Grupa 1</u> Uczestnicy otrzymają, w 4-okresowym schemacie krzyżowym, pojedynczą doustną dawkę RYS w postaci roztworu doustnego 5 mg w stanie po posiłku i na czczo oraz wybraną tabletkę ulegającą rozpadowi (F21) połknietą w całości – również w stanie po posiłku i na czczo. Pomiędzy podaniami pojedynczych dawek przewidziano 14-dniowy okres wymywania. <u>Grupa 2</u> Uczestnicy otrzymają, w 4-okresowym schemacie krzyżowym, pojedynczą doustną dawkę RYS w postaci roztworu doustnego 5 mg w stanie po posiłku i na czczo oraz wybraną tabletkę ulegającą rozpadowi (F21) rozpuszczoną w wodzie – również w stanie po posiłku i na czczo. Pomiędzy podaniami pojedynczych dawek przewidziano 14-dniowy okres wymywania			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • zmienne farmakokinetyczne: • AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (czasu zero do t godzin); • $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności); • C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu; • T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • wyniki dotyczące porównania wyników na czczo vs po posiłku dla jednej postaci leku; • wyniki dla grupy stosującej RYS + omeprazol			

*kryterium biorównoważności zostało osiągnięte w ramach części 2. badania. W związku z tym, odstąpiono od przeprowadzania zaplanowanej części 3. badania

**w dokumencie Roche 2025 wskazano 23 uczestników, natomiast w posterze konferencyjnym Kletzl 2024 wskazano 24 uczestników – biorąc pod uwagę całkowitą liczbę chorych w grupie (N=44) jako wartość prawidłową przyjęto N=24

12.4.1.1. Ocena jakości badania BP42066

Tabela 24.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania BP42066 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie BP42066
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	PRAWDOPODOBNIIE TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	NIE
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z efektu okresowości i przeniesienia (ang. <i>risk of bias arising from period and carryover effects</i>)		
S.1	Czy liczba chorych przydzielonych do każdej sekwencji leczenia była równa lub niemal równa?	TAK
S.2	Jeśli w S.1 nie lub prawdopodobnie nie lub b/d Czy efekty okresowości były brane pod uwagę w analizie?	n/d
S.3	Czy czas między okresami badania był wystarczający, by uniknąć pojawienia się efektu przeniesienia w drugim okresie badania?	PRAWDOPODOBNIIE TAK
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	TAK
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	TAK
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	NIE
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie BP42066
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	b/d
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	PRAWDOPODOBNIENIE NIE
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	NIE
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	NIE
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	NIE
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	TAK
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	NIE
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został	b/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>Badanie BP42066</i>
	sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepiionych danych końcowych?	
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE
5.4	Czy analiza jest oparta na danych z obu okresów ale jest niedostępna z uwagi na identyfikację efektu przeniesienia?	NIE
Ocena RoB		Umiarkowane ryzyko
Ogólna ocena RoB		Wysokie ryzyko

12.4.2. Badania RWE

Tabela 25.
Charakterystyka badań RWE – metodyka

Nazwa badania	Metodyka	N*	Liczba ośrodków	OBS	Interwencja	Ocena wiarygodności
<i>Albamonte 2025</i>	Retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o**	283	33 (Włochy)	b/d^	RYS stosowany w ramach programów wczesnego dostępu do leku (ang. <i>compassionate use programs</i>) lub stosowany po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	IHE: 15/18 (dane nie zbierane prospektywnie, brak informacji, że chorych włączano kolejno)
<i>Ashrafi 2024</i>	Prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIC	165	21 (Iran)	6 mies.	RYS: dzieci >2 r.ż. i <20 kg – dawka 0,25 mg/kg/dzień, a dzieci >2 r.ż. i >20 kg – dawka 5 mg dziennie NUS: podanie dokanałowe (do przestrzeni podpajęczynówkowej) jednej fiołki (dawka 12 mg) odbywa się w dniach 1., 15., 29., 64., a następnie co cztery miesiące	NOS dla badań kohortowych: Dobór próby: 4/4 Porównywalność: 2/2 Punkt końcowy: 2/3
<i>Bekircan-Kurt 2025</i>	Retrospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o**	44	1 (Stany Zjednoczone)	24 mies.	RYS	IHE: 14/18 (dane nie zbierane prospektywnie, badanie prowadzono w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno)
<i>Brakemeier 2024</i>	Prospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/o**	25	1 (Niemcy)	12 mies.	RYS podawany doustnie w dawce 5 mg dziennie, zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego	IHE: 15/18 (badanie prowadzono w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno, brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych)

*liczba chorych w badaniu

**w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego

^mediana (IQR) czasu trwania leczenia wynosiła 21,67 (15,73; 31,10) mies.

Tabela 26.
Charakterystyka badań RWE – populacja

Badanie	Terapia (N chorych w grupie)	Wiek	Grupa wiekowa, n (%)	Płeć, n (%)	Typ SMA, n (%)	Liczba kopii SMN2, n (%)	Zdolność ruchowa ¹⁷ , n (%)	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby [lata]	Parametry oddechowe, n (%)/N
<i>Albamonte 2025[^]</i>	RYS (N=283)	Mediana (IQR): 22,05 (13,96; 37,49) lata	≤18 r.ż.: 113 (39,9) >18 r.ż.: 170 (60,1)	M: 140 (49,5) K: 143 (50,5)	Typ I: 44 (15,5) Typ II: 162 (57,2) Typ III: 77 (27,2)	Nie wskazano	<i>Non-sitter:</i> 109 (38,5) <i>Sitter:</i> 125 (44,2) <i>Walker:</i> 28 (9,9)	NUS: 117 (41,3)	Mediana (IQR): 21,02 (13,00; 35,29)	<u>Testy czynnościowe układu oddechowego</u> FVC [l]: 1,3 (0,70; 2,37)/120 [#] FVC [%]: 43,00(22,00; 71,00)/117 [#] PCF: 172,0 (98,00; 244,00)]/71 [#] <u>Wspomaganie wentylacji</u> Asystor kaszlu: 184 (71,6)/257 NIV: 156 (59,8)/261 Tracheostomia: 22 (8,4)/262
<i>Ashrafi 2024</i>	RYS (N=95)	Średnia (SD):	2-10 r.ż.: 95 (100,0)	M: 44 (46,3)	Typ II: 69 (72,6)	N=90 ^{^^}	Nie wskazano	Włączano chorych	Nie wskazano	b/d

¹⁷ podział chorych z SMA według ich zdolności ruchowych, gdzie *non-sitter* to osoby, które nie są w stanie samodzielnie siedzieć, *sitter* to osoby, które potrafią samodzielnie siedzieć, ale nie chodzą (średnio zaawansowana postać SMA), *walker* to osoby, które potrafią chodzić samodzielnie

Badanie	Terapia (N chorych w grupie)	Wiek	Grupa wiekowa, n (%)	Płeć, n (%)	Typ SMA, n (%)	Liczba kopii SMN2, n (%)	Zdolność ruchowa ¹⁷ , n (%)	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby [lata]	Parametry oddechowe, n (%)/N
		92,2 (29,4) mies.**		K: 51 (53,7)	Typ III: 26 (27,4)	1 kopia: 1 (1,1) 2 kopie: 28 (31,1) 3 kopie: 50 (55,6) 4 kopie: 11 (12,2)		uprzednio nieleczonych		
	NUS (N=70)	Średnia (SD): 80,0 (31,9) mies.**	2-10 r.ż.: 70 (100,0)	M: 46 (65,7) K: 24 (34,3)	Typ II: 46 (65,7) Typ III: 24 (34,3)	N=67^^ 1 kopia: 2 (3,0) 2 kopie: 28 (41,8) 3 kopie: 29 (43,3) 4 kopie: 8 (11,9)				
<i>Bekircan- Kurt 2025</i>	RYS (N=44)	Średnia (SD): 11,73 (7,02)** lat	<18 r.ż.: 44 (100,0)	M: 19 (43,2)* K: 25 (56,8)	Typ I: 11 (25,0) Typ II: 25 (56,8) Typ III: 8 (18,2)	2 kopie: 8 (18,2) 3 kopie: 32 (72,7) 4 kopie: 4 (9,1)	Nie wskazano	NUS: 44 (100,0)	Nie wskazano	<u>FVC:</u> 1,34 (0,69) ^{\$} <u>FEV1:</u> 1,17 (0,56) ^{\$} <u>CPF:</u> 188,38 (75,00) ^{\$} <u>Stosowanie NIV:</u> Nie: 22 (52,4)/42 W razie potrzeby: 0 (0,0)/42 Przez noc: 13 (31,0)/42

Badanie	Terapia (N chorych w grupie)	Wiek	Grupa wiekowa, n (%)	Płeć, n (%)	Typ SMA, n (%)	Liczba kopii SMN2, n (%)	Zdolność ruchowa ¹⁷ , n (%)	Wcześniejsza terapia, n (%)	Czas trwania choroby [lata]	Parametry oddechowe, n (%)/N
										Przez noc oraz przez część dnia: 2 (4,8) Przez noc oraz przez większość dnia: 5 (11,9)
<i>Brakemeier 2024</i>	RYS (N=25)	Średnia (SD): 34,32 (11,31) lata	>18 r.ż.: 25 (100,0)	M: 11 (44,0) K: 14 (56,0)	Typ II: 24 (96,0) Typ III: 1 (4,0)	2 kopie: 3 (12,0) 3 kopie: 22 (88,0)	<i>Non-sitter</i> : 8 (32,0) <i>Sitter</i> : 17 (68,0)	Włączano chorych uprzednio nieleczonych	Średnia (SD): 32,08 (10,81)	b/d

*1 chory oznaczony jako kobieta / osoba transpłciowa

**wiek w momencie rozpoczęcia leczenia RYS

^Jadad

^^brak danych dla 5 chorych w grupie RYS i 3 chorych w grupie NUS

#mediana (IQR)/N

§średnia (SD)

Skróty: PCF – szczytowy przepływ powietrza podczas kaszlu

12.4.3. Punkty końcowe

Tabela 27.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Skuteczność		
Parametry farmakokinetyczne	BP42066	- AUC_{0-tast} – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do czasu ostatniego pomiaru stężenia); - AUC_{0-∞} – pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności); - C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu; - T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia.
	Kierunek zmian i istotność kliniczna O biorównoważności stanowią wartości 90% CI dla wyników AUC oraz C _{max} dla stosunku średnich geometrycznych zawierające się w zakresie od 80% do 125% [EMA 2025, Kletzl 2024].	
Funkcjonowanie motoryczne według kwestionariusza HMFSE	Ashrafi 2024	<u>Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej oraz odsetek chorych z odnotowanym zwiększeniem wyniku o ≥3 punkty analizowane były jako kluczowe punkty końcowe.</u> Kwestionariusz HMFSE składa się z 33 elementów. Całkowity wynik zawiera się w zakresie od 0 do 66 punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie motoryczne.
	Kierunek zmian Im wyższy wynik, tym lepsze funkcjonowanie motoryczne. Istotność kliniczna Skala HFMSE została zwalidowana w populacji chorych na SMA typu 2 i 3 [Glanzman 2011]. Poprawa wyniku w skali HFMSE o >2 pkt. jest mało prawdopodobna u nieleczonych chorych na SMA typu 2 lub SMA typu 3 [Mercuri 2016]. Chorzy na SMA oraz ich opiekunowie za klinicznie istotną uznają zmianę o 1 pkt. [McGraw 2017]. Aż 75% opiekunów osób chorych na SMA wyraziłoby zgodę na udział w badaniu klinicznym, jeżeli leczenie umożliwiłoby choremu wykonanie jednego zadania ze skali HFMSE [Pera 2017].	
Funkcjonowanie motoryczne według kwestionariusza RULM	Ashrafi 2024	Odsetek chorych osiągających wzrost wyniku RULM o ≥3 punkty względem wartości początkowej to dodatkowy punkt końcowy. Skala RULM służy do oceny funkcji motoryki kończyn górnych wśród chorych na SMA. Wynik koreluje ze zdolnością wykonywania codziennych czynności. Kwestionariusz składa się z 19 elementów. Maksymalna liczba punktów wynosi 37.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Kierunek zmian Im wyższy wynik, tym lepsze funkcjonowanie motoryczne. Istotność kliniczna Skala RULM została zwalidowana w grupie chorych na choroby SMA [Mazzone 2016]. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej dla poziomu wiarygodności oceny przez jednego badacza (ang. <i>intra-rater reliability</i>) wyniósł 0,95 [Glanzman 2018].	
Hospitalizacja	<i>Bekircan-Kurt 2025</i>	W badaniu oceniano całkowitą liczbę hospitalizacji w czasie trwania obserwacji – 2 lata od momentu rozpoczęcia terapii NUS/RYS.
	Kierunek zmian Im mniejsza liczba hospitalizacji, tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna Częstość hospitalizacji jest znacznie większa w przypadku chorych na SMA niż wśród osób bez SMA [Tan 2019]. W związku z tym redukcja częstości hospitalizacji może wskazywać na skuteczność leczenia.	
Zdolność samodzielnego jedzenia	<i>Bekircan-Kurt 2025</i>	W badaniu oceniono liczbę chorych, którzy pozyskali zdolność samodzielnego jedzenia, częściowo pozyskali zdolność samodzielnego jedzenia lub utracili zdolność samodzielnego jedzenia.
	Kierunek zmian Im wyższa częstość pozyskania lub częściowego pozyskania zdolności samodzielnego leczenia, tym większa skuteczność leczenia. Im mniejsza częstość utraty zdolności samodzielnego jedzenia, tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna Deficyty połykania były dotychczas najpoważniejszym i najbardziej obciążającym funkcjonalnie zaburzeniem wśród chorych na SMA [McGrattan 2021].	
Wynik w zakresie SSQ	<i>Brakemeier 2024</i>	W badaniu wykorzystano kwestionariusz SSQ w celu oceny zdolności przełykania. W kwestionariuszu oceniane są punkty końcowe zgłaszane przez chorych dotyczące zaburzeń połykania. Obejmuje 16 elementów, w tym m.in. aspirację. W badaniu <i>Brakemeier 2024</i> nie uwzględniono elementu oceniającego czas przyjmowania pokarmu. Każdy element oceniano na wizualnej skali analogowej zawierającej się w zakresie od 0 do 100 punktów, a następnie obliczano średnią arytmetyczną z uzyskanych wyników. Oceniano całkowitą liczbę uzyskanych punktów oraz odsetki chorych z poprawą lub pogorszeniem zdolności przełykania.
	Kierunek zmian Im niższa liczba punktów, tym większa skuteczność leczenia. Im większa częstość poprawy wyniku, tym większa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Im mniejsza częstość pogorszenia wyniku, tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna Wykazano, że kwestionariusz SSQ jest wiarygodny, trafny i czuły w przypadku z zaburzeniami połykania o podłożu neurogennym, strukturalnym i związanym z wiekiem [Brakemeier 2024]. Kwestionariusz SSQ został zwalidowany w grupie chorych na choroby SMA [Bohlender 2021].	
Wynik w kwestionariuszu b-ALSFRS-R	Brakemeier 2024	Kwestionariusz ALSFRS-R składa się z 12 pozycji podzielonych na cztery domeny, z których jedna dotyczy funkcji opuszkowych i obejmuje 3 pytania dotyczące mowy, ślinienia się i połykania. Każdej pozycji przypisuje się wynik od 0 do 4, gdzie 0 oznacza ciężkie upośledzenie, a 4 – prawidłową funkcję. Dla części opuszkowej skali ALSFRS-R (b-ALSFRS-R) możliwe jest uzyskanie wyniku zawierającego się w zakresie od 0 do 12. Oceniano całkowitą liczbę uzyskanych punktów oraz odsetki chorych z poprawą lub pogorszeniem zdolności funkcji opuszkowej.
	Kierunek zmian Im większa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna Kwestionariusz ALSFRS-R to powszechnie stosowana i zwalidowana skala oceniana przez specjalistę, służąca do pomiaru sprawności fizycznej i postępu choroby u chorych na stwardnienie zanikowe boczne [Brakemeier 2024, Cedarbaum 1999].	
Wynik w kwestionariuszu GRO	Bekircan-Kurt 2025	Kwestionariusz GRO składa się z 50 elementów i umożliwia ocenę funkcji motorycznych dużych w zależności od etapu rozwoju. Każdy z elementów oceniany jest w zakresie od 0 do 2 w zależności od tego, czy dane zadanie zostało wykonane [Alfano 2021].
	Kierunek zmian: Im większa liczba punktów, tym wyższa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna: Skala została zwalidowana do stosowania w ocenie funkcji motorycznej chorych na SMA [Alfano 2021].	
Zdolność oddechowa	Bekircan-Kurt 2025	Badania czynnościowe płuc obejmowały zmianę względem wartości początkowej w pomiarze FVC i przewidywanej średniej zmiany odsetkowej FVC względem wartości początkowych, natężonej objętości wydechowej (FEV1) oraz szczytowego przepływu powietrza podczas kaszlu. Zebrano również dane dotyczące NIV, charakteryzującej się koniecznością stosowania dwustopniowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych. Rozpoczęcie NIV ustalono m.in. na podstawie obecności hipowentylacji związanej ze snem.
	Kierunek zmian: Wyższe wyniki pomiarów FVC, FEV1 oraz szczytowego przepływu powietrza podczas kaszlu wskazują na wyższą skuteczność leczenia. Im rzadziej występuje konieczność stosowania NIV, tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna:	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		Postępujące osłabienie siły mięśniowej, obserwowane w SMA, skutkuje wystąpieniem szeregu powikłań ze strony układu oddechowego (upośledzony odruch kaszlu, niewydolność oddechowa). Wsparcie oddechu i odżywienia wydłuża okres przeżycia o miesiące i lata, ale za cenę pełnej zależności od gastrostomii oraz NIV [Jędrzejowska 2016]. Biorąc pod uwagę powyższe, poprawa bądź zachowanie funkcji oddechowych a także redukcja konieczności stosowania NIV jest istotna w kontekście terapii SMA.
Bezpieczeństwo		
Profil bezpieczeństwa	BP42066, Ashrafi 2024, Albamonte 2025, Bekircan- Kurt 2025	Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Kierunek zmian Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Istotność kliniczna Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. Stopniu nasilenia [CTCAE 2017]	

Skróty: AESI – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych; GCP – dobra praktyka kliniczna; TEAE – zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia

12.4.4. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

12.4.4.1. Plan analizy statystycznej – badania RWE

W poniższej tabeli przedstawiono plan analizy statystycznej badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 28.
Plan analizy statystycznej – badania RWE oraz badanie BP42066

Badanie	Opis
BP42066	W ramach 1. i 2. części badania wyniki raportowano w dla: - AUC przedstawione jako: ng.h/ml (CV [%]); - C_{max} przedstawione jako: ng.h/mL (CV [%]); - T_{max} przedstawione jako: mediana (zakres) [godziny]. W 2. części badania wyniki dla ocenianych postaci terapii porównano poprzez obliczenie geometrycznej średniej z najmniejszych kwadratów (90% CI). Kryterium biorównoważności było spełnione, jeśli 90% CI dla geometrycznej średniej z najmniejszych kwadratów zawierały się w zakresie od 80% do 125%.
Albamonte 2025	Przeprowadzono analizę statystyczną obejmującą ocenę normalności rozkładu (test Shapiro-Wilka) oraz jednorodności wariancji (test Levene'a). Dane ciągłe opisano z zastosowaniem mediany (IQR), a dane katégoryczne wartościami n (%). Do porównań wykorzystano test U Manna-Whitneya, test chi-kwadrat oraz dokładny test Fishera. W celu uwzględnienia różnic między grupami zastosowano modele regresji liniowej i logistycznej z odpowiednimi poprawkami. Analizie poddano także przestrzeganie leczenia, bezpieczeństwo i przerwanie terapii. Za istotne statystycznie uznawano różnicę z p-wartością wynoszącą <0,05. Wszystkie analizy przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania SAS 9.3.
Ashrafi 2024	Analiza statystyczna obejmowała porównanie wpływu RYS i NUS na wyniki HFMSE oraz RULM po 3 i 6 miesiącach leczenia, uwzględniając czynniki zakłócające, takie jak wyniki wyjściowe, wiek, płeć, liczba kopii SMN2, obecność skoliozy i korzystanie z asystujących urządzeń. Wykorzystano modele regresji, testy T oraz modele mieszane, a do analizy wyników użyto oprogramowania Stata 17.
Bekircan-Kurt 2025	Analiza statystyczna obejmowała opis danych katégorycznych jako n (%), a ciągłych jako średnie (SE) lub mediany (IQR). Do porównań zastosowano test t dla danych nieskończonych, test Wilcoxona dla danych skrajnie skończonych oraz modele mieszane dla analiz wielopunktowych. Analizy przeprowadzono w oprogramowaniu R, przy poziomie istotności p=0,05.
Brakemeier 2024	W analizie statystycznej wykorzystano test Wilcoxona do porównań wyników przed i po leczeniu, analizę brakujących danych, statystyki opisowe oraz korelacje rang Spearmana dla wartości wyjściowych, a poziom istotności ustalono na ≤ 0,05.

12.4.4.2. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie

zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 29.

Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie

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

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

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

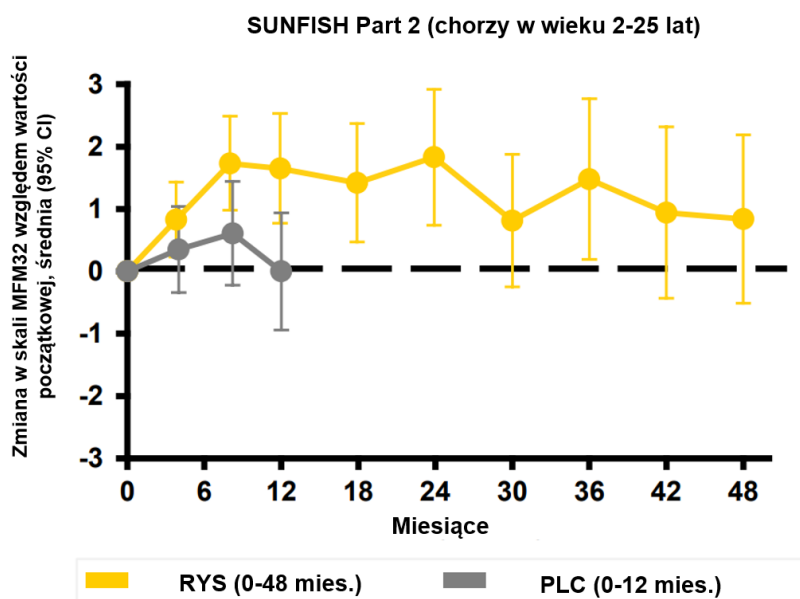
Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

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

12.5. Uzupełniające wyniki opublikowane w AKL Evrysdi 2024

Rysunek 7.

Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3
(COD: 06.09.2022 r. dla 48 mies., COD: 06.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC)



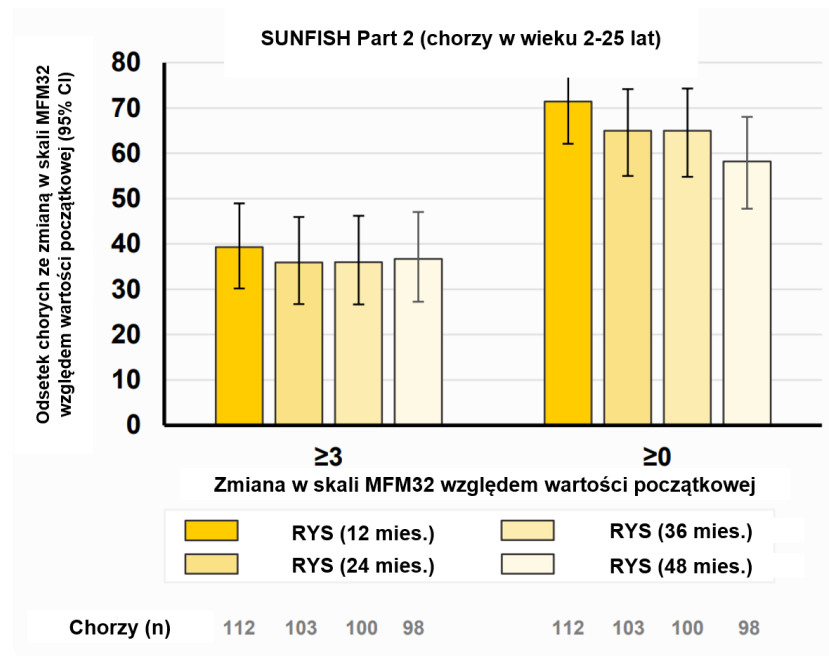
RYS (n)	115	113	113	112	107	103	85	100	101	98
PLC (n)	59	57	58	58						

Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 36 mies. (danych dla PLC->RYS nie przedstawiono na powyższym rysunku)

Źródło: AKL Evrysdi 2024

Rysunek 8.

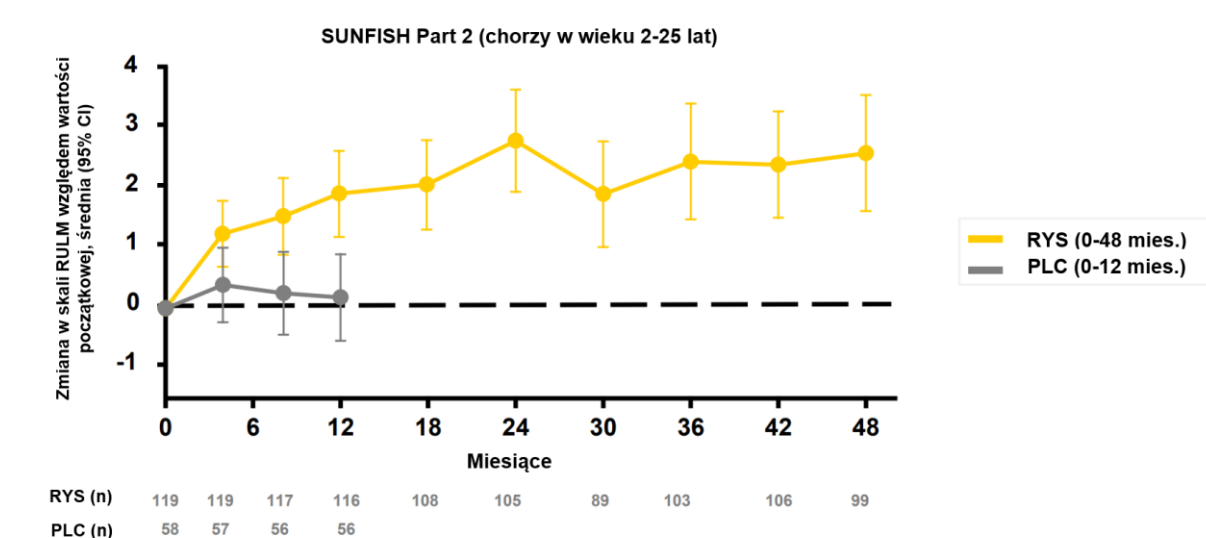
Częstość występowania zmiany całkowitego wyniku w skali MFM32 u chorych z grupy RYS dla 12., 24., 36. oraz 48. miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD:6.09.2022 r. dla 48 mies.)



Źródło: AKL Evrysdi 2024

Rysunek 9.

Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD:6.09.2022 r. dla 48 mies., COD:6.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC)

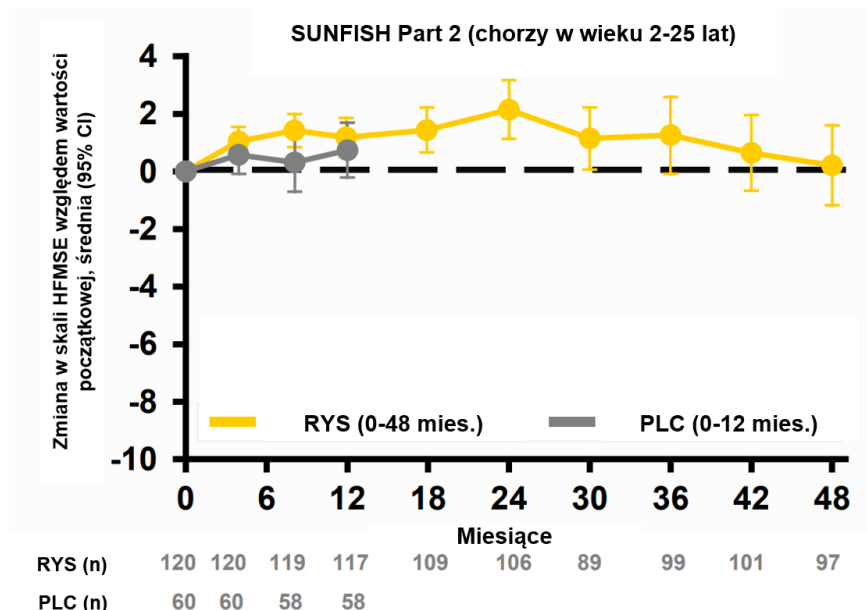


Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii.

Źródło: AKL Evrysdi 2024

Rysunek 10.

Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD:6.09.2022 r. dla 48 mies., COD:6.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC)

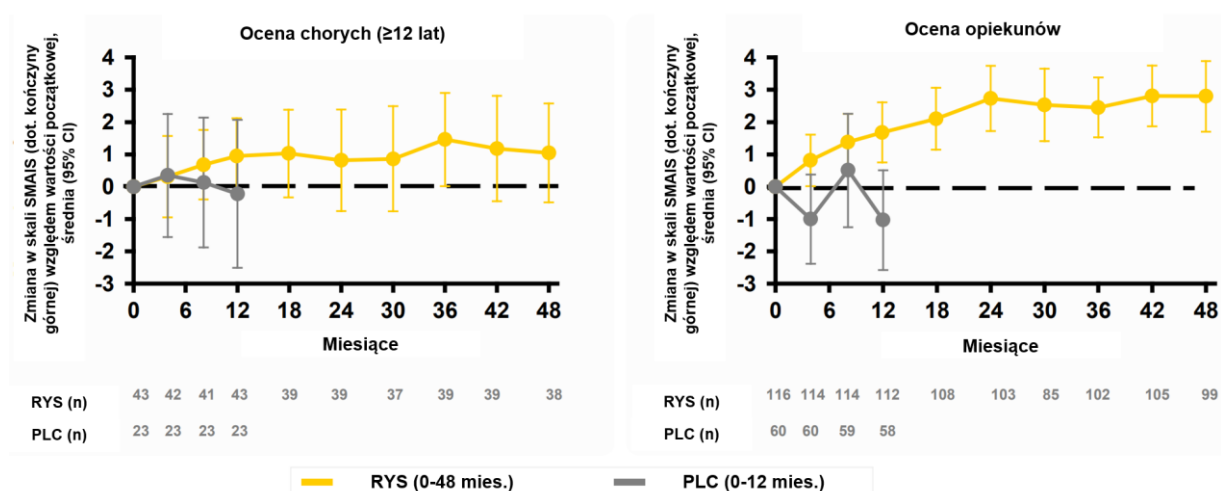


Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez okres 12 miesięcy, a następnie otrzymywali RYS przez kolejne 12 miesięcy terapii (danych dla PLC->RYS nie przedstawiono na powyższym rysunku)

Źródło: AKL Evrysdi 2024

Rysunek 11.

Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD:6.09.2022 r. dla 48 mies., COD:6.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC)



Chorzy w grupie PLC otrzymywali PLC przez 12 mies. następnie rozpoczęli terapię RYS przez kolejne 36 mies. (danych dla PLC->RYS nie przedstawiono na powyższym rysunku)

Źródło: AKL Evrysdi 2024

12.6. Uzupełniające wyniki dla porównania RYS z NUS oraz OA

Tabela 30.
Zestawienie wyników skuteczności dla porównania RYS vs NUS w badaniach RWE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	Wynik	N
Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej, średnia (SD)					
Sitas 2024	SMA typu 2	16 mies.	RYS	0,00 (1,0)	3
		30 mies.		0,33 (1,3)	12
Maggi 2020		6 tyg.	NUS	0,8 (1,95)	12
		10 tyg.		1,67 (1,8)	9
		14 tyg.		1,6 (1,52)	5
Gunther 2024		14 mies.		1,4 (2,8)	68
		26 mies.		1,4 (2,6)	45
		36 mies.		1,1 (2,7)	32
Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej, średnia (SD)					
Sitas 2024	SMA typu 3	16 mies.	RYS	1,625 (3,61)	16
Maggi 2020		6 tyg.	NUS	0,31 (1,97)	102
		10 tyg.		0,61 (2,08)	71
		14 tyg.		0,86 (2,18)	44
Pechmann 2023a		38 mies.		-0,5 (b/d)	117
De Wel 2021		6 mies.		0,90 (b/d)	16
		14 mies.		1,06 (b/d)	16
Walter 2019		63. dzień		0,26 (b/d)	19
		180. dzień		0,44 (b/d)	17
		300. dzień		0,74 (b/d)	16
Gunther 2024		14 mies.		0,4 (2,3)	155
		26 mies.		0,4 (2,6)	119
		36 mies.		0,6 (2,6)	86
Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej, n (%)					
Sitas 2024	SMA typu 3	≥ 1 rok	RYS	5 (71,4)	7
Pechmann 2023a		38 mies.	NUS	17 (14,5)	117
Gunther 2024		14 mies.		36 (23,2)	155
		26 mies.		29 (24,4)	119
		36 mies.		18 (20,9)	86
Zmiana wyniku 6MWT / 6MWD względem wartości początkowej, średnia (SD) [m]					
Sitas 2024	SMA typu 3 – chorzy	316 mies.	RYS	-9,25 (46,3)	16

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	Wynik	N
	ambulatoryjni i nieambulatoryjni				
Maggi 2020	SMA typu 3 – chorzy ambulatoryjni	6 tyg.	NUS	14,66 (27,57)	48
		10 tyg.		26,45 (34,6)	35
		14 tyg.		23,11 (51,2)	24
Pechmann 2023a	SMA typu 3 – chorzy ambulatoryjni, u których przeprowadzono test 6MWT na początku badania	38 mies.		46,00 (b/d)	27
Łusakowska 2023	SMA typu 3 – chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni	6 tyg.		5,4 (36,4)	15
		10 tyg.		22,1 (26,8)	14
		14 tyg.		16,6 (32)	19
		18 tyg.		18,1 (43,3)	22
		22 tyg.		9,9 (50,5)	18
		26 tyg.		24,0 (61,0)	16
		30 tyg.		27,0 (67,1)	12
De Wel 2021	SMA typu 3 – chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni	6 mies.		16 (b/d)	16
		14 mies.		7 (b/d)	16
Walter 2019	SMA typu 3 – chorzy ambulatoryjni i nieambulatoryjni	63. dzień		15,23 (b/d)	11
		180. dzień		9,33 (b/d)	12
		300. dzień		8,25 (b/d)	12
Zmiana wyniku w skali RHS (dla RYS) /HFMSE (dla NUS) względem wartości początkowej, średnia (SD)					
Sitas 2024	SMA typu 3	16 mies.	RYS	2,67 (3,45)	16
Maggi 2020		6 tydz.	NUS	1,48 (2,28)	103
		10 tydz.		2,44 (2,8)	75
		14 tydz.		2,85 (2,93)	46
Pechmann 2023a		38 mies.		-1,4 (b/d)	117
De Wel 2021		6 mies.		2,1 (b/d)	16
		14 mies.		2,1 (b/d)	16
Gunther 2024		14 mies.		2,0 (4,4)	156
		26 mies.		1,7 (4,8)	117
		38 mies.		2,3 (4,6)	83
Walter 2019		63. dzień		1,68 (b/d)	19
		180. dzień		3,43 (b/d)	17
		300. dzień		4,34 (b/d)	12

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	Wynik	N
Występowanie istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali RHS (dla RYS) / HFMSE (dla NUS) względem wartości początkowej, n (%)					
Sitas 2024	SMA typu 3	≥ 1 rok	RYS	2 (28,6)	7
Pechmann 2023a		38 mies.	NUS	42 (35,9)	117
Gunther 2024		14 mies.		54 (34,6)	156
		26 mies.		44 (37,6)	117
		38 mies.		33 (39,8)	83

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL *Evrysdi 2024*

Tabela 31.

Zestawienie wyników skuteczności dla porównania RYS vs NUS w badaniach RWE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	N
Zgony					
Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	Zgony	0 (0,0)	155
Sitas 2024	Czas leczenia: ≥ 1 rok			1 (3,2)	31
Cornell 2024	Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.			2 (2,2)	92
Ergenekon 2022	180 dni (6 mies.)	NUS		6 (11,5)	52
Kotulska 2022	1 rok			2 (0,7)	292
Pechmann 2023a	38 mies.			0 (0,0)	231
Scheijmans 2022	Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.			1 (1,4)	69
Pechmann 2023	38 mies.			3 (2,1)	143
Pane 2023	4 lata			1 (2,1)	48
Servais 2024	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)	OA		2 (1,2)	168
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	SAE ogółem	14 (9,0)	155
Hahn 2022	Ok. 15 mies. Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]: SMA typu 1: 5,0 (2,7) SMA typu 2: 3,4 (1,9)			3 (2,7)	111
Kotulska 2022	1 rok	NUS		0 (0,0)	292
De Wel 2021	14 mies.			0 (0,0)	16

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Servais 2024</i>	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)	OA		31 (18,6)	167
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
<i>Kwon 2022</i>	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	SAE związane z leczeniem ogółem	2 (1,3)	155
<i>Hahn 2022</i>	Ok. 15 mies. Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]: SMA typu 1: 5,0 (2,7) SMA typu 2: 3,4 (1,9)			1 (0,9)	111
<i>Pane 2023</i>	4 lata			NUS	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane					
<i>Kwon 2022</i>	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	AE ogółem	73 (47,1)	155
<i>Hahn 2022</i>	Ok. 15 mies. Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]: SMA typu 1: 5,0 (2,7) SMA typu 2: 3,4 (1,9)			44 (39,6)	111
<i>Sitas 2022</i>	Czas leczenia: ≥ 1 rok			8 (25,8)	31
<i>Cornell 2024</i>	Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.			34 (37,0)	92
<i>Maggi 2020</i>	14 mies.	NUS		48 (41,4)	116
<i>Vázquez-Costa 2022</i>	Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.			30 (76,9)	39
<i>Łusakowska 2023</i>	30 mies. Czas leczenia, średnia (SD): 23 (14) mies.			36 (30,0)	120
<i>Pechmann 2023</i>	38 mies.			74 (51,7)	143
<i>Pechmann 2023a</i>	38 mies.			40 (17,3)	231
<i>Tscherter 2022</i>	42 mies. Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata]			15 (34,1) [#]	44
<i>Kwon 2022</i>	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	AE prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	3 (1,9)	155
<i>Szabo 2020</i>	Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)	NUS		0 (0,0)	54
<i>Vázquez-Costa 2022</i>	Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.			2 (5,1)	39
<i>Scheijmans 2022</i>	Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.			0 (0,0)	69

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	AE związane z leczeniem ogółem	25 (16,1)	155
Modrzejewska 2021	>18 mies.	NUS		0 (0,0)	26
Scheijmans 2022	Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.			45 (65,2)	69
Servais 2024	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)	OA		54 (32,3)	167

Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL *Evrysdi* 2024

12.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 32.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 33.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie ma zastosowania
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 34.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 35.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzone odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 36.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	 (max. ****)
	w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	z innego środowiska (z innej populacji)		
	nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	ustrukturyzowany wywiad	*	
	raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	tak	*	
	nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	łączenie zapisów	*	
	raportowane przez chorego		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
	nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	< ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	nie określono	

Tabela 37.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

Tabela 38.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
Ocena RoB				

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepiionych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				
Ogólna ocena RoB				

Źródło: Sterne 2019

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

12.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 39.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 40.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

12.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 41.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.5.1. i 12.3.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 4.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.5.2. i 15.1.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 12.2.1. i 12.2.2.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.2.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.4.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4., 5., 7., 5.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, rozdział 8.

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 2. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z części 1. badania <i>BP42066</i>	36
Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne RYS w postaci tabletki vs roztworu	37
Tabela 4. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z części 2. badania <i>BP42066</i>	40
Tabela 5. Badania pierwotne włączone dla rysdyplamu w raporcie HTA	43
Tabela 6. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badania RCT (randomizowane badanie kliniczne) <i>SUNFISH</i>	45
Tabela 7. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badania RWE <i>Sitas 2024</i> ...	48
Tabela 8. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa RYS z badań eksperymentalnych i RWE	50
Tabela 9. Ocena częstości poprawy funkcji motorycznych – badanie RWE.....	53
Tabela 10. Zmiana w zakresie funkcji motorycznych względem wartości początkowej – badania RWE	53
Tabela 11. Częstość zmiany funkcji opuszkowej – badania RWE	55
Tabela 12. Ocena funkcji opuszkowej w danym OBS – badanie RWE	56
Tabela 13. Częstość hospitalizacji – badanie RWE	56
Tabela 14. Częstość stosowania NIV – badania RWE.....	57
Tabela 15. Zmiana w zakresie funkcji oddechowej względem wartości początkowej – badania RWE	57
Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa terapii RYS – badania RWE	60
Tabela 17. Działania niepożądane występujące u chorych z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku leczonych produktem leczniczym Evrysdi®	63

Tabela 18. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych rysdyplamem	71
Tabela 19 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych w populacji docelowej.....	87
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	88
Tabela 21. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	88
Tabela 22. Opracowania wtórne – podsumowanie wniosków	89
Tabela 23. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	91
Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>BP42066</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	97
Tabela 25. Charakterystyka badań RWE – metodyka.....	100
Tabela 26. Charakterystyka badań RWE – populacja.....	101
Tabela 27. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	104
Tabela 28. Plan analizy statystycznej – badania RWE oraz badanie <i>BP42066</i>	109
Tabela 29. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	110
Tabela 30. Zestawienie wyników skuteczności dla porównania RYS vs NUS w badaniach RWE	115
Tabela 31. Zestawienie wyników skuteczności dla porównania RYS vs NUS w badaniach RWE	117
Tabela 32. Kryteria Cook.....	120
Tabela 33. Skala AMSTAR 2.....	120

Tabela 34. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	122
Tabela 35. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	122
Tabela 36. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	124
Tabela 37. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	125
Tabela 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	126
Tabela 39. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	129
Tabela 40. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	129
Tabela 41. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	130
Tabela 42. Powody wykluczenia badań dla RYS na podstawie ich pełnych tekstów.....	137

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	26
Rysunek 2. Schemat leczenia w ramach części 1. badania <i>BP42066</i>	32
Rysunek 3. Parametry farmakokinetyczne RYS w kohorcie chorych przyjmujących tabletki w postaci F21 (kohorta A) oraz tabletki w postaci F22 (kohorta B).....	34
Rysunek 4. Porównanie zmian stężenia RYS w osoczu po przyjęciu leku w zależności od postaci	35
Rysunek 5. Schemat leczenia w ramach części 2. badania <i>BP42066</i>	37
Rysunek 6. Zmiany średniej (SD) stężenia RYS w osoczu w czasie.....	39
Rysunek 7. Zmiana całkowitego wyniku w skali MFM32 do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD: 06.09.2022 r. dla 48 mies., COD: 06.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC)	112
Rysunek 8. Częstość występowania zmiany całkowitego wyniku w skali MFM32 u chorych z grupy RYS dla 12., 24., 36. oraz 48. miesięcy obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD: 06.09.2022 r. dla 48 mies.)	113
Rysunek 9. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD: 06.09.2022 r. dla 48 mies., COD: 06.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC).....	113
Rysunek 10. Zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD: 06.09.2022 r. dla 48 mies., COD: 06.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC).....	114
Rysunek 11. Zmiana wyniku w skali SMAIS (dot. kończyny górnej) do 48. miesiąca obserwacji – SMA typu 2 i 3 (COD: 06.09.2022 r. dla 48 mies., COD: 06.09.2019 r. dla 12 mies. w ramieniu PLC)	114

15. Bibliografia

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
Raporty HTA włączone do analizy	
AKL Evrysdi 2024	MAHTA Sp. z o.o. Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 Analiza kliniczna Wersja 1.2. Warszawa, 5.04.2024 r., BIP AOTMiT Zlecenia MZ 2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/021/AW/21_AW_Evrysdi_OT.423.1.11.2024_AKL.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Belancic 2025	Belančić A., Gkrinia E., Eustaquio P., i in. Switching disease-modifying therapies in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review on effectiveness outcomes. Br J Clin Pharmacol. 2025 Jun 19
Chongmelaxme 2024	Chongmelaxme B., Yodsurang V., Vichayachaipat P., i in. Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2 : a systematic review and meta-analysis. Gene Ther. 2024 Nov 27.
Giess 2024	Giess D., Erdos J., Wild C.. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. Eur J Paediatr Neurol. 2024 Jul;51:84-92.
Kant-Smits 2025	Kant-Smits K., Bartels B., van der Heiden L., i in. The Effect of Disease-Modifying Therapies on Lung Function and Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy: Systematic Review and Meta-Analysis. Respir Care. 2025 Mar;70(3):337-348.
McGrattan 2025	McGrattan K., Walsh K., Mehl L., i in. Systematic literature review of the impact of spinal muscular atrophy therapies on bulbar function. J Neuromuscul Dis. 2025 Mar;12(2):195-217.
O'Brien 2024	O'Brien K., Nguo K., Yiu E., i in. Nutrition outcomes of disease modifying therapies in spinal muscular atrophy: A systematic review. Muscle Nerve. 2024 Nov;70(5):890-902.
Badania pierwotne włączone do analizy	
Albamonte 2025	Albamonte E., Lizio A., Coratti G., i in. Patients on treatment with risdiplam in Italy: challenges in the interpretation of the real-world data. Neurol Sci. 2025 Mar 28.
Ashrafi 2024	Ashrafi M., Babaee M., Hashemi Nazari S., i in. Comparative efficacy of risdiplam and nusinersen in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients: A cohort study using real-world data. J Neuromuscul Dis. 2024 Nov;11(6):1190-1199.
Bekircan-Kurt 2025	Bekircan-Kurt C., Subramanian S., Chagat S., i in. Transitioning From Nusinersen to Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy in Clinical Practice: A Single-Center Experience. Muscle Nerve. 2025 Mar;71(3):414-421. doi: 10.1002/mus.28329.
Kletzl 2023	Kletzl H., Heinig K., Jaber B., i in. P.232 Bioavailability and bioequivalence of risdiplam tablets in healthy volunteers. Presented at the 28th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS), Charleston, USA; October 3–7, 2023
Roche 2025	Roche. For Patients by Roche. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants. Trial identifier: NCT04718181, BP4206. 2025, https://forpatients.roche.com/en/trials/muscle-and-peripheral-nerve-disease/sma/bioavailability-and-bioequivalence-of-two-risdiplam-tab-67663.html (data dostępu: 17.07.2025 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Brakemeier 2024	Brakemeier S., Lipka J., Schlag M., i in. Risdiplam improves subjective swallowing quality in non-ambulatory adult patients with 5q-spinal muscular atrophy despite advanced motor impairment. J Neurol. 2024 May;271(5):2649-2657.
CT_NCT04718181	ClinicalTrials.gov. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718181 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy	
Kletzl 2024	Kletzl H., Heinig K., Jaber B., i in. Bioequivalence and food effect assessment for a room-temperature stable risdiplam tablet formulation in healthy volunteers. Presented at the 2024 Cure SMA Annual SMA Research & Clinical Care Meeting, Austin, TX, USA; June 5–7, 2024
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2025	European database of suspected adverse drug reaction reports, risdiplam, 2025, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 17.07.2025 r.)
ChPL Evrysdi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
EMA RMP 2023	European Medicines Agency, EU risk management plan for Evrysdi®/risdiplam Version number: 2.0. 18 August 2023
EPAR 2025	European Medicines Agency, Assessment report Evrysdi, International non-proprietary name: Risdiplam Procedure No. EMEA/H/C/005145/X/0024/G, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evrysdi-h-c-005145-x-0024-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)
FDA 2025	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Evrysdi® (risdiplam) for oral solution, tablets for oral use. Initial U.S. Approval: 2020. Revised: 2/2025
WHO UMC 2025	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 17.07.2025 r.)

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Tabela 42.

Powody wykluczenia badań dla RYS na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab Yeung 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny z badania bez wyników	Yeung W., Kletzl H., Heinig K., i in., Bioequivalence and food effect assessment for a new risdiplam tablet formulation in healthy volunteers Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2024;95:A51
Belancic 2024	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE. Całkowita liczba chorych w badaniu wynosi 17.	Belančić A., Strbad T., Kučan Štiglic M., Vitezić D., Switching from Nusinersen to Risdiplam: A Croatian Real-World Experience on Effectiveness and Safety. Journal of Personalized Medicine. 2024; 14(3):244

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bieniaszewska 2024	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawione dla RYS oraz NUS łącznie. Brak możliwości wnioskowania o skuteczności/bezpieczeństwie RYS.	Bieniaszewska A., Sobieska M., Gajewska E., Functional and Structural Changes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated in Poland during 12-Month Follow-Up: A Prospective Cohort Study. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13(14):4232
Carrera-Garcia 2025	Niewłaściwa interwencja	Brak możliwości wnioskowania o skuteczności/bezpieczeństwie RYS.	Carrera-García L., Expósito-Escudero J., Nungo Garzón N., i in. Upper limb motor function in individuals with SMA type 2: natural history and impact of therapies. J Neurol. 2025 Apr 9;272(5):331.
Chen 2024	Niewłaściwa interwencja	SLR. Brak możliwości wnioskowania o skuteczności/bezpieczeństwie RYS.	Chen B., Gong Y., Zhou T.. The Impact of Nusinersen and Risdiplam on Motor Function for Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3: A Meta-Analysis. J Coll Physicians Surg Pak. 2024 Aug;34(8):948-955.
Cooper 2024	Niewłaściwa populacja	SLR; populacja obejmująca dzieci w wieku <24 mies.	Cooper K., Nalbant G., Sutton A., i in. Systematic Review of Presymptomatic Treatment for Spinal Muscular Atrophy. International Journal of Neonatal Screening. 2024; 10(3):56.
Gavriilaki 2025	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE. Całkowita liczba chorych w badaniu wynosi 14.	Gavriilaki M., Moschou M., Pagiantza M., i in. Risdiplam in Adult Patients With 5q Spinal Muscular Atrophy: A Single-Center Longitudinal Study. Muscle Nerve. 2025 Mar;71(3):384-391.
Grimaldi 2025	Niewłaściwa interwencja	Brak możliwości wnioskowania o skuteczności/bezpieczeństwie RYS.	Grimaldi L., Garcia-Uzquiano R., de la Banda M., i in. REGISTRE SMA FRANCE: A nationwide observational registry of patients with spinal muscular atrophy in France. J Neuromuscul Dis. 2025 Jul 8;22143602251353446.
Iterbeke 2025	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE. Całkowita liczba chorych w badaniu wynosi 14.	Iterbeke L., Claeys K.. Two-year Risdiplam treatment in adults with spinal muscular atrophy: improvements in motor and respiratory function, quality of life and fatigue. Neuromuscul Disord. 2025 May 28;52:105397.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Kokaliaris 2024	Niewłaściwa populacja	MAIC dla RYS vs NUS; populacja obejmująca dzieci <24 mies.	Kokaliaris C., Evans R., Hawkins N., i in. Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Adv Ther. 2024 Jun;41(6):2414-2434.
Landfeldt 2024	Niewłaściwa interwencja	Brak możliwości wnioskowania o skuteczności/bezpieczeństwie RYS.	Landfeldt E., Leibrock B., Hussong J., i in. Health- related quality of life of adults with spinal muscular atrophy: insights from a nationwide patient registry in Germany. Qual Life Res. 2024 Jul;33(7):1949-1959.
Pera 2024	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 3 chorych w wieku >12 mies leczonych RYS	Pera M., Coratti G., Pane M., i in. Type I spinal muscular atrophy and disease modifying treatments: a nationwide study in children born since 2016. EClinicalMedicine. 2024 Nov 30;78:102967.
Svoboda 2025	Niewłaściwa populacja	Całkowita liczba chorych w badaniu wynosi 17, natomiast RYS stosowało tylko 8 dzieci w wieku >24 mies.	Svoboda M., Kuntz N., Leon- Astudillo C., i in. Risdiplam treatment following onasemnogene abeparvovec in individuals with spinal muscular atrophy: a multicenter case series. BMC Neurol. 2025 Jul 7;25(1):283
Yan 2024	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE. Całkowita liczba chorych w badaniu wynosi 15.	Yan Y., Feng Y., Jiang L., i in. Safety of risdiplam in spinal muscular atrophy patients after short-term treatment with nusinersen. Muscle Nerve. 2024 Nov;70(5):1095-1098.

15.1. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aflano 2021	Alfano L.N., Iammarino M.A., Reash N.F., i in. Validity and Reliability of the Neuromuscular Gross Motor Outcome. Pediatr Neurol. 2021 Sep;122:21-26.
AOTMIT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
APD Evrysdi®	Analiza problemu decyzyjnego, Evrysdi® (rysdyplam) wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
Bohlender 2021	Bohlender J.E., Frick S., Colotto U., i in. The German Sydney swallow questionnaire: reliability and validity in patients with oropharyngeal dysphagia. 2021, HNO 69:969–977.

Odwolanie	Opis bibliograficzny
Cedarbaum 1999	Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E., i in. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci, 1999, 169:13–21.
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Glanzman 2011	Glanzman A.M., O'Hagen J.M., McDermott M.P. i in., Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III, J Child Neurol. 2011, 26(12): 1499–507
Glanzman 2018	Glanzman A.M., Mazzone E.S., Young S.D. i in., Evaluator Training and Reliability for SMA Global Nusinersen Trials, J Neuromuscul Dis. 2018, 5(2): 159-166
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 17.07.2025 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ihe.ca%2Ffiles%2Fihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies_and_guidance.docx&wd (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
Jędrzejowska 2017	Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A., Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Spinal muscular atrophy – novel therapies, new challenges, Child Neurology, 2017, 26(52)
Mazzone 2016	Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. i in., Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module, Muscle Nerve. 2017, 55(6): 869-874
McGraw 2017	McGraw S., Qian Y., Henne J. i in., A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy, BMC Neurol. 2017, 17(1): 68
Mercuri 2016	Mercuri E., Finkel R., Montes J. i in., Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials, Neuromuscul Disord. 2016, 26(2): 126–31
NICE 2024	NICE. Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 29 May 2024 https://www.nice.org.uk/process/pmg20 (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Obwieszczenie MZ 2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 roku
Pera 2017	Pera M.C., Coratti G., Forcina N. i in., Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy, BMC Neurol. 2017, 17(1): 39

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>PRISMA 2020</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Sterne 2019	Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., i in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898 https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool (data dostępu: 17.07.2025 r.)
Tan 2019	Tan H., Gu T., Chen E., i in. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. JHEOR. 2019;6(3):185-195
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 17.07.2025 r.)