

RAPORT Z REALIZACJI EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO

Tytuł Eksperymentu Medycznego: „Autologiczny transfer komórek macierzystych szpiku kostnego w terapii stwardnienia rozsianego (SM)”

Faza Eksperymentu Medycznego: I / II

Numer protokołu Eksperymentu Medycznego: V 1.0

NUMER EudraCT: 2010-020867-19

**Raport końcowy po okresie follow-up
na dzień 30 marca 2018 roku**

INFORMACJE POUFNE

**Własność intelektualna oraz prawa autorskie należą do: dr n.med. Wojciecha Orłowskiego
Kopiowanie, rozpowszechnianie, udostępnianie osobom lub instytucjom bez zgody
Sponsora zabronione.**

1. Streszczenie protokołu eksperymentu medycznego (tekst oryginalny).

WSKAZANIE:	Sclerosis multiplex - Stwardnienie rozsiane (SM) Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ogniska demielinizacji powstają w istocie białej półkul mózgowych i rdzenia kręgowego. W zależności od lokalizacji ognisk obserwuje się różne objawy ze strony OUN. Według obecnie panujących poglądów SM uważa się za chorobę, u której podstaw leżą autoimmunologiczne reakcje zapalne. Najczęściej pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 18 a 45 rokiem życia. Typowy dla stwardnienia rozsianego jest przebieg z rzutami i remisjami, a więc okresami zaostrzenia i ustępowania objawów chorobowych. Często choroba zaczyna się pozagławkowym zapaleniem nerwu wzrokowego. Klinicznie obserwuje się zaburzenie ostrości widzenia, któremu towarzyszy niekiedy ból oka nasilający się przy ruchach gałki ocznej. Częstymi objawami występującymi u młodych, chorych na SM są zaburzenia ruchowe prowadzące do narastającego inwalidztwa. Obserwuje się niedowład kończyn dolnych częściej niż górnych, wzmożenie napięcia mięśniowego, wygórowanie odruchów, obecność objawów patologicznych. Wraz z rozwojem niedowładów pogarsza się zdolność chorych do poruszania się, radzenia sobie w normalnym życiu, konieczne staje się używanie wózka inwalidzkiego.
FAZA EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO:	I / II
CEL EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO:	ocena bezpieczeństwa terapii ocena skutków terapeutycznych w SM Ocena terapeutycznych właściwości transferu komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu stwardnienia rozsianego ma charakter długoterminowej obserwacji stanu pacjentów leczonych z zastosowaniem terapii komórkowej. Obserwacja i ocena kliniczna pacjentów prowadzona będzie przez okres 24 miesięcy od chwili transferu komórek macierzystych. Przewidywany jest również okres kontynuacji projektu przez następne 12 miesięcy (follow-up), w którym również zostanie przeprowadzona ocena skuteczności terapii z zastosowaniem autologicznego transferu nie-hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego.
DAWKA:	1 000 000 – 4 000 000 komórek/ kg masy ciała multipotencjalnych nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego, transfer autologiczny
POPULACJE BADANE:	Grupa leczona: pacjenci z SM i autologicznym transferem nie-hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w

	transfuzji dożylniej – 10 osób Grupa placebo: pacjenci ze zdiagnozowanym SM, nie stosujący immunomodulacyjnego leczenia SM lub pacjenci nie stosujący leczenia immunomodulacyjnego od co najmniej 6-ciu miesięcy. Pacjenci tej grupy leczeni wyłącznie w przypadku rzutu choroby w poradniach, klinikach i szpitalach, w których leczeni byli podczas dotychczasowego przebiegu SM – 10 osób Grupa kontrolna: pacjenci ze zdiagnozowanym SM, stosujący leczenie immunomodulujące - 10 osób
KRYTERIA WŁĄCZENIA:	➤ zdiagnozowane SM wg kryteriów McDonald’a ➤ skala EDSS 2,0 – 5,0 ➤ rzut SM w przeciągu 1 roku lub progresja w skali niepełnosprawności EDSS o 1 punkt ➤ wiek 19-65 lat ➤ przebieg choroby: pacjenci ze zdiagnozowanym SM
KRYTERIA WYŁĄCZENIA:	➤ pacjenci leczeni lekami immunomodulującymi do 6 miesięcy przed włączeniem do badania ➤ rzut w ciągu 30 dni poprzedzających udział w badaniu ➤ pacjenci cierpiący na poważne schorzenia serca, wątroby oraz nerek, u których badanie kliniczne oraz związane z nim procedury mogą zagrażać życiu lub zdrowiu ➤ brak kwalifikacji do znieczulenia ogólnego (konsultacja anestezjologiczna) ➤ brak kwalifikacji do pobrania szpiku kostnego (konsultacja hematologiczna) ➤ pacjenci niezdolni do podpisania świadomej zgody pacjenta na udział w eksperymencie medycznym ➤ choroby onkologiczne (nowotwory) ➤ ciąża, laktacja, karmienie piersią
SPODZIEWANE WYNIKI:	1. Spodziewanym efektem autologicznego transferu komórek macierzystych szpiku kostnego jest wpływ terapeutyczny na przebieg SM. Przede wszystkim spodziewane jest obniżenie skali niepełnosprawności SM i/lub prewencji przed kolejnymi nasileniami objawów SM i/lub wydłużenie czasu remisji między kolejnymi rzutami choroby. 2. Oczekowaną obserwacją jest również terapeutyczny wpływ transferu komórek macierzystych na ograniczenie infiltracji OUN przez encefalitogenne limfocyty T i widoczny spadek ilości i wielkości ognisk demielinizacyjnych w obrazie rezonansu magnetycznego. 3. Poprawa ogólnego stanu psycho – fizycznego pacjentów, sprawności ruchowej, jakości życia. 4. Długoterminowa ocena efektów terapeutycznych transferu komórek macierzystych. 5. Perspektywicznie wyniki powinny przyczynić się do oceny możliwości zastosowania terapii autologicznego transferu komórek macierzystych szpiku kostnego w stwardnieniu

	rozsianym, choroby o bardzo dużym znaczeniu społecznym. Wyniki projektu zostaną przygotowane do publikacji na kongresach naukowych oraz w renomowanych czasopismach zagranicznych zarówno w formie cząstkowej jak i po zakończeniu projektu.
SPODZIEWANE WYNIKI DODATKOWE:	1. Ocena długoterminowa bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem komórek macierzystych szpiku kostnego. 2. Ocena skuteczności terapii z wyłączeniem konieczności stosowania w dalszym leczeniu terapii immunomodulującej. 3. Ocena w czasie korelacji ilości plak i plak wzmacniających się po podaniu kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym ze skalą EDSS i badaniem neurologicznym stanu pacjenta w SM (grupa placebo) / w SM z leczeniem immunomodulującym (grupa kontrolna) / w SM z zastosowaniem terapii komórkami macierzystymi szpiku kostnego (grupa badana).

2. Przebieg eksperymentu medycznego (tekst oryginalny).

PRZEBIEG EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO „Autologiczny transfer komórek macierzystych szpiku kostnego w terapii stwardnienia rozsianego (SM)”. MIESIĄC															
PROCEDURA	WIZYTA REKRUTACYJNA	WIZYTA ROZPOCZYNAJĄCA	3	6	7	8	9	10	11	12	18	24	30	36	
													follow-up		
Informacja dla pacjenta	X	X													
Podpisanie „Formularza świadomej zgody”	X	X													
Krew (morfologia, HCG, Ig)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MRI (T1, T2 zależne po kontraście)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
USG (jama brzuszna)		X		X						X		X		X	
RTG (klatka piersiowa)		X		X						X		X		X	
Panel oceny immunologicznej		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena neurologiczna (gabinet, kryteria włączenia i wyłączenia)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Monitorowanie eksperymentu medycznego / zdarzenia niepożądane		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pobranie szpiku kostnego i transfer autologiczny (sterylna sala operacyjna, hospitalizacja 7 dni)		X													

Informacje dodatkowe:

Eksperyment medyczny zrealizowany został w pełnym wymiarze planowanej protokołem obserwacji pacjentów w eksperymencie medycznym, tj. 24 miesiące po wykonaniu dożylnego transferu nie-hematopoetycznych komórek macierzystych. Obserwacji pacjentów dokonano również w okresie follow-up eksperymentu medycznego tj. po 36 miesiącu od jednorazowego transferu dożylnego autologicznych komórek macierzystych ze szpiku kostnego (w 44 miesiącu po transferze komórek macierzystych).

3. Realizacja eksperymentu medycznego.

3A. Przebieg rekrutacji ochotników w eksperymencie medycznym.

A. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego:

- a. podczas całego Eksperymentu Medycznego:** 29 pacjentów.

Informacje dodatkowe:

Po podpisaniu Formularza Świadomej Zgody na udział w Eksperymentcie Medycznym, do wizyty rekrutacyjnej przystąpiło 29 pacjentów. Każdy z pacjentów został poddany ocenie neurologicznej uwzględniającej kryteria włączenia i wyłączenia.

B. Liczba pacjentów, którzy włączeni do Eksperymentu Medycznego zrezygnowali lub/i zostali wyłączeni z dalszego udziału w badaniu:

- a. podczas całego Eksperymentu Medycznego:** 13 pacjentów.

Informacje dodatkowe:

Po wizycie rekrutacyjnej, ocenie neurologicznej i badaniach analitycznych Główny Badacz zdecydował by wyłączyć 10 pacjentów z dalszego udziału zgodnie z kryteriami włączenia/wyłączenia.

Po wizycie rekrutacyjnej, ocenie neurologicznej i badaniach analitycznych 3 pacjentów zrezygnowało z dalszego udziału w eksperymencie zgodnie z kryteriami włączenia/wyłączenia.

C. Liczba pacjentów, którzy spełniają wszystkie kryteria włączenia i żadnego z kryteriów wyłączenia do Eksperymentu Medycznego biorących dalszy udział w badaniu:

- a. podczas całego Eksperymentu Medycznego:** 17 pacjentów

3B. Dane dotyczące rekrutacji uczestników eksperymentu medycznego.

A. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym, którzy poddani zostali procedurze terapeutycznej:

- a) podczas całego Eksperymentu Medycznego:** 4 pacjentów (3 kobiety / 1 mężczyzna)

Informacje dodatkowe:

Po wizycie rekrutacyjnej, ocenie neurologicznej i badaniach analitycznych Główny Badacz zdecydował by włączyć 4 pacjentów z dalszego udziału zgodnie z kryteriami włączenia/wyłączenia do grupy pacjentów leczonych dożylnym autologicznym transferem nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w transfuzji dożylnej. Pacjenci byli obserwowani w okresie 24 miesięcy podstawowej obserwacji klinicznej,

zgodnie z założeniami protokołu Ocena kliniczna w okresie podstawowej oceny klinicznej prowadzona była celem weryfikacji bezpieczeństwa i skuteczności terapii w ocenie krótko- i długoterminowej pacjentów / ochotników – uczestników eksperymentu medycznego.

Szczegółowe dane dotyczące wszystkich pacjentów poddanych autologicznemu transferowi komórek macierzystych przedstawiono w tabeli poniżej dla Pacjentów o kodach:

KB12/10-001/2013; KB12/10-008/2013; KB12/10-011/2013; KB12/10-027/2014.

Nr pacjenta	Data urodzenia	Wiek (data transferu)	Płeć	Masa ciała [kg]	Liczba przetransferowanych dożylnie komórek macierzystych [x10e6 komórek na kg m.c.]
KB12/10-001/2013	1963	51	M	95	3,12
KB12/10-008/2013	1972	42	K	70	1,00
KB12/10-011/2013	1953	61	K	56	7,30
KB12/10-027/2014	1961	53	K	80	12,00

Tabela 1. Podstawowe dane rekrutacji i transfuzji dożylniej autologicznych komórek macierzystych szpiku kostnego. Dane poszczególnych ochotników / pacjentów przedstawiono rozdzielnie.

Ochotnicy / pacjenci w wieku 40-65 lat (średnia wieku 51 lat 9 mies. SD +/- 6 lat 9 mies.) o średniej masie ciała 75,25 kg (SD +/- 14,24 kg) zostali poddani leczeniu dożylnym autologicznym transferem nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w ilości średniej na kg masy ciała $5,86 \times 10^6$ (SD +/- $4,21 \times 10^6$) podawanych komórek. Przedstawione dane dot. wieku są danymi pacjentów / ochotników z dnia transferu dożylnego komórek macierzystych.

B. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym do grupy kontrolnej:

a) podczas całego Eksperymentu Medycznego: 0 pacjentów (0 kobiet / 0 mężczyzn)

C. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym do grupy placebo:

a) podczas całego Eksperymentu Medycznego: 0 pacjentów (0 kobiet / 0 mężczyzn)

Informacje dodatkowe:

Po wizycie rekrutacyjnej, ocenie neurologicznej i badaniach analitycznych Główny Badacz zgodnie z zasadami otwartego prowadzenia eksperymentu medycznego, gdzie pacjenci grupy leczonej, grupy kontrolnej i grupy placebo mają świadomość przydziału do wskazanej grupy, ze względu na brak możliwości zaślepienia badania, spotkał się z odmowami dalszego udziału w eksperymencie medycznym w grupach bez wykonywanego dożylnego transferu autologicznego komórek macierzystych szpiku kostnego.

3C. Dane dotyczące uczestników eksperymentu medycznego w okresie follow-up.

- A. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym follow-up, którzy poddani zostali procedurze terapeutycznej:**
a) podczas całego Eksperymentu Medycznego: 4 pacjentów (3 kobiety / 1 mężczyzna)

Informacje dodatkowe:

Po wizycie rekrutacyjnej, ocenie neurologicznej i badaniach analitycznych Główny Badacz zdecydował by włączyć 4 pacjentów z dalszego udziału zgodnie z kryteriami włączenia/wyłączenia do grupy pacjentów leczonych dożylnym autologicznym transferem nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w transfuzji dożylnej. Pacjenci byli obserwowani w okresie 24 miesięcy podstawowej obserwacji klinicznej, zgodnie z założeniami protokołu oraz w okresie follow-up (≥ 36). Ocena kliniczna w okresie follow-up prowadzona była celem weryfikacji skuteczności terapii oraz dodatkowo jej bezpieczeństwa w ocenie długoterminowej pacjentów / ochotników w okresie kontynuacji projektu, w którym również została przeprowadzona ocena kliniczna spodziewanych wyników i spodziewanych wyników dodatkowych wśród uczestników eksperymentu medycznego.

Szczegółowe dane dotyczące wszystkich pacjentów poddanych autologicznemu transferowi komórek macierzystych przedstawiono w tabeli poniżej dla Pacjentów o kodach: **KB12/10-001/2013; KB12/10-008/2013; KB12/10-011/2013; KB12/10-027/2014.**

Nr pacjenta	Data urodzenia	Wiek (data transferu)	Płeć	Masa ciała [kg]
KB12/10-001/2013	1963	55	M	92
KB12/10-008/2013	1972	46	K	74
KB12/10-011/2013	1953	65	K	62
KB12/10-027/2014	1961	57	K	82,5

Tabela 2. Podstawowe dane pacjentów / ochotników na dzień ostatniej wizyty przeprowadzonej w dniu 18 grudnia 2017 roku w okresie follow-up (po transfuzji dożylnej autologicznych komórek macierzystych szpiku kostnego. Dane poszczególnych ochotników / pacjentów przedstawiono rozdzielnie.

Ochotnicy / pacjenci w okresie follow-up obecnie są w wieku 45-66 lat (średnia wieku 55 lat 9 mies. SD +/- 6 lat 9 mies.) o średniej masie ciała 77,63 kg (SD +/- 11,04 kg) zostali poddani leczeniu dożylnym autologicznym transferem nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego Przedstawione dane dot. wieku są danymi pacjentów / ochotników z dnia ostatniej wizyty w okresie follow-up (≥ 36 ; tj. w 44 miesiącu obserwacji klinicznej).

4. Wyniki.

W ocenie stanu klinicznego pacjenta stosuje się różne testy i skale. Dzięki nim możliwe jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, a tym samym również ocena progresji choroby.

Umożliwiają one również obiektywną i wiarygodną ocenę skuteczności leczenia.

Opracowanie optymalnych testów i powszechne ich stosowanie jest niezbędne do przeprowadzania badań klinicznych, które mają na celu wprowadzenie nowych metod leczniczych. Próby kliniczne w stwardnieniu rozsianym wymagają dokładnej i rzetelnej oceny stanu neurologicznego pacjenta. Podstawowym aspektem jest ocena progresji choroby.

Stan kliniczny chorego na stwardnienie rozsiane (SM) ocenia się najczęściej za pomocą rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (skala EDSS z ang. Expanded Disability Status Scale). Skala EDSS opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Te obserwacje są oceniane w skali od 1 do 10 odpowiednio w każdym układzie czynnościowym (FS)*. Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta.

Przykład: W przypadku, gdy stan chorego zostanie oceniony na 5 jest on w stanie przejść bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów. Natomiast pacjent, który otrzyma 8 punktów w skali EDSS porusza się jedynie na wózku.

*FS – „functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku.

Uzupełnieniem rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (skala EDSS) jest opracowanie testu o wyższej dokładności w wykrywaniu drobnych zmian klinicznych nazwany MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym), oceniający chód, sprawność manualną i funkcje poznawcze. Test MSFC jest trzyczęściowym, standaryzowanym, ilościowym instrumentem do oceny chorych z SM, stosowanym zwłaszcza w badaniach klinicznych nowych leków. Jest on efektem pracy grupy ekspertów powołanych przez National Multiple Sclerosis Society's Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis.

Na złożony wskaźnik funkcji MSFC składają się trzy wykonywane kolejno po sobie testy:

- T25FW (Timed 25-Foot Walk)
- 9HPT (9-Hole Peg Test)
- PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)

Timed 25-Foot Walk jest testem służącym do oceny sprawności kończyn dolnych. Polega na pomiarze czasu, który jest potrzebny pacjentowi na przejście dystansu 25 stóp (7,6 m.). Pacjent powinien pokonać tę odległość samodzielnie, w jak najkrótszym czasie. Możliwe jest korzystanie z pomocy w postaci laski, kuli etc., jednak pacjent nie może korzystać z pomocy innych osób.

Drugim testem wchodzącym w skład MSFC jest 9-Hole Peg Test (9HPT). Pacjent jest proszony, o włożenie patyczków w 9 dziur (otworów), a następnie o wyciągnięcie ich, podczas wykonywania tych czynności mierzony jest czas. Każda próba wykonywana jest dwukrotnie, zarówno dla ręki dominującej, jak i niedominującej. Wynikiem jest średni czas z obu prób, oddzielnie dla każdej ręki.

Ostatnim elementem jest Paced Auditory Serial Addition Test, podczas którego kolejno odtwarzane są liczby w odstępach 3 sekund (dla PASAT3) lub 2 sekund (dla PASAT2). Zadaniem pacjenta jest dodawanie dwóch następujących po sobie liczb. Rezultatem testu jest liczba poprawnych wyników podanych przez pacjenta spośród 60 możliwych.

Jak stwierdzono, czas przejścia 25 stóp dosyć dobrze ocenia stan czynnościowy kończyn dolnych, test 9 patyczków ocenia czynności ruchowe kończyn górnych, układu piramidowego oraz czynności mózdzku, natomiast test kolejnego dodawania liczb odzwierciedla funkcje poznawcze i zdolność koncentracji. Przy pogorszeniu stanu pacjenta rezultaty dwóch pierwszych testów wykazują wzrost, natomiast w przypadku PASAT następuje spadek poprawnych odpowiedzi.

Pomimo wielu zalet testu nie można zastosować go u osób unieruchomionych, niezdolnych do precyzyjnych ruchów rękami lub mających problemy z arytmetyką.

Test MSFC oraz jego testy składowe wykazują dobrą korelację dodatnią z testem EDSS, ponadto dostarczają informacji odnośnie funkcjonowania kończyn górnych oraz funkcji poznawczych. Pomimo tego, że został wprowadzony niedawno, znalazł już zastosowanie w badaniach klinicznych nowych metod leczniczych. Stanowi on ważny element optymalizacji oceny ilościowej chorych na stwardnienie rozsiane i stanowi uzupełnienie testu EDSS, które to wraz z testem EDSS stosowano do oceny klinicznej pacjentów w niniejszym eksperymencie medycznym.

4A. Przebieg eksperymentu medycznego.

PRZEBIEG EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO „Autologiczny transfer komórek macierzystych szpiku kostnego w terapii stwardnienia rozsianego (SM)”.															
MIESIĄC															
PROCEDURA	WIZYTA REKRUTACYJNA	WIZYTA ROZPOCZYNAJĄCA	3	6	7	8	9	10	11	12	18	24	30	36	
													follow-up		
Informacja dla pacjenta	X	X													
Podpisanie „Formularza świadomej zgody”	X	X													
Krew (morfologia, HCG, Ig)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MRI (T1, T2 zależne po kontraście)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
USG (jama brzuszna)		X		X						X		X		X	
RTG (klatka piersiowa)		X		X						X		X		X	
Panel oceny immunologicznej		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena neurologiczna (gabinet, kryteria włączenia i wyłączenia)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Monitorowanie eksperymentu medycznego / zdarzenia niepożądane		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pobranie szpiku kostnego i transfer autologiczny (sterylna sala operacyjna, hospitalizacja 7 dni)		X													

Informacje dodatkowe:

Eksperyment medyczny zrealizowany został w pełnym wymiarze planowanej protokołem obserwacji pacjentów w eksperymencie medycznym, tj. 24 miesięcy po wykonaniu dożylnego transferu nie-hematopoetycznych komórek macierzystych.

W okresie follow-up eksperymentu medycznego zrealizowano jedną wizytę kontrolną pacjentów / ochotników w zaplanowanym czasie, tj. po 36 miesiącu od jednorazowego, dożylnego transferu komórek macierzystych (≥ 36 oznacza wizytę kontrolną w 44 miesiącu od jednorazowego podania dożylnego komórek macierzystych).

W okresie follow-up eksperymentu medycznego zrezygnowano z przeprowadzenia wizyty kontrolnej w zaplanowanym czasie, tj. w 30 miesiącu obserwacji klinicznej. Rezygnację z wykonania w/w wizyty podjęto po uzyskaniu informacji od pacjentów /ochotników o fakcie braku pogorszenia stanu zdrowia z powodu stwardnienia rozsianego, braku wystąpienia rzutów choroby, braku wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych i powikłań związanych z

zastosowaną metodą terapeutyczną. Rezygnacja z realizacji wizyty kontrolnej w okresie follow-up w punkcie czasowym po 30 miesiącu od jednorazowego, dożylnego transferu autologicznych komórek macierzystych szpiku kostnego została podjęta w oparciu o wszystkie wyniki uzyskane w okresie podstawowej obserwacji klinicznej, tj. w okresie 24 miesięcy od dożylnego transferu komórek macierzystych. Wyniki te przedstawiono dla każdego z pacjentów / ochotników rozdzielnie w dalszej części raportu. Wyniki oceny klinicznej zdaniem Głównego Badacza i Sponsora w ocenie długoterminowej bezpieczeństwa i skuteczności terapii należy weryfikować w odstępach rocznych u pacjentów / ochotników włączonych do udziału w eksperymencie.

Główny Badacz oraz Sponsor planują wprowadzenie zmian do protokołu celem dalszej kontynuacji projektu. Planowana zmiana protokołu dotyczyć będzie możliwości wydłużenia obserwacji klinicznej pacjentów eksperymentu medycznego. Wnioskowana zmiana wraz z uzasadnieniem stanowi załącznik: ***Wniosek o zmianę protokołu v1.0 eksperymentu medycznego pt.: „Autologiczny transfer komórek macierzystych szpiku kostnego w terapii stwardnienia rozsianego (SM)”***.

4B. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w okresie podstawowej oceny klinicznej (*Tr* - 24 miesiące).

A. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w okresie całego Eksperymentu Medycznego wraz z okresem obserwacji klinicznej follow-up:

- a) poważne zdarzenia niepożądane (*serious adverse event* - *SAE*): 0 zdarzenie niepożądane
- b) zdarzenia niepożądane (*adverse event* - *AE*): 0 zdarzenie niepożądane
- c) oczekiwane lub nieoczekiwane zdarzenie niepożądane (*expected or unexpected adverse events*): 1 nieoczekiwane zdarzenie niepożądane

Informacje dodatkowe:

U pacjenta o kodzie **KB12/10-027/2014** w skutek poślizgnięcia się na oblodzonej nawierzchni wystąpiło złamanie trójkostkowe goleni prawej wymagające zespolenia wewnętrznego - kość piszczelowa/ kość strzałkowa. Zespolenie zostało usunięte.

Widoczny wpływ nieoczekiwanego zdarzenia niepożądanego na kryteria oceny skuteczności terapeutycznej leczenia dożylnym autologicznym transferem nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w postaci braku możliwości oceny tzw. neurostatusu, a przede wszystkim oceny w pkt. 8 – „Poruszanie się”. W tym punkcie oceny efektu terapeutycznego zastosowanego leczenia po urazie nie można było prawidłowo oznaczyć maksymalnego pokonywanego dystansu, w tym dystansu pokonywanego bez podpór. Wpływ urazu na powyższą ocenę prezentowany jest w analizie wyników dla tegoż pacjenta.

B. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym, u których odnotowano zdarzenia niepożądane:

- a) podczas całego Eksperymentu Medycznego: 1 pacjentów (1 kobieta)
- b) zdarzenia niepożądane: 1 nieoczekiwane zdarzenie niepożądane

C. Całkowita liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (*serious adverse event* - *SAE*) w okresie całego Eksperymentu Medycznego:

- a) poważne zdarzenia niepożądane – ZGON: 0 zdarzeń niepożądanych
- b) zdarzenia niepożądane w trakcie i po pobraniu szpiku kostnego: 0 zdarzeń niepożądanych
- c) zdarzenia niepożądane w trakcie i po autologicznym transferze komórek macierzystych szpiku kostnego w infuzji dożylnej: 0 zdarzeń niepożądanych
- d) powikłania poprzetoczeniowe: 0 zdarzeń niepożądanych

- e) **zdarzenia niepożądane – badanie rezonansem magnetycznym (MRI):** 0 zdarzeń niepożądanych
- f) **zdarzenia niepożądane – pobranie próbek krwi:** 0 zdarzeń niepożądanych
- g) **zdarzenia niepożądane – USG jamy brzusznej:** 0 zdarzeń niepożądanych
- h) **zdarzenia niepożądane – RTG klatki piersiowej:** 0 zdarzeń niepożądanych
- i) **zdarzenia niepożądane – tomografia komputerowa (CT):** 0 zdarzeń niepożądanych
- j) **zdarzenia niepożądane - CIAŻA:** 0 zdarzeń niepożądanych
- k) **zdarzenie niepożądane – procesy onkologiczne:** 0 zdarzeń niepożądanych

4C. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w okresie follow-up oceny klinicznej (24 do ≥ 36 miesięcy).

A. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w okresie całego Eksperymentu Medycznego wraz z okresem obserwacji klinicznej follow-up:

- a) poważne zdarzenia niepożądane (*serious adverse event - SAE*): 0 zdarzenie niepożądane
- b) zdarzenia niepożądane (*adverse event - AE*): 0 zdarzenie niepożądane
- c) oczekiwane lub nieoczekiwane zdarzenie niepożądane (*expected or unexpected adverse events*): 0 nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych

B. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym, u których odnotowano zdarzenia niepożądane (24 do ≥ 36 miesięcy):

- a) podczas całego Eksperymentu Medycznego: 0 pacjentów
- b) zdarzenia niepożądane: 0 nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych

C. Całkowita liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (*serious adverse event - SAE*) w okresie całego Eksperymentu Medycznego:

- a) poważne zdarzenia niepożądane – ZGON: 0 zdarzeń niepożądanych
- b) zdarzenia niepożądane w trakcie i po pobraniu szpiku kostnego: 0 zdarzeń niepożądanych
- c) zdarzenia niepożądane w trakcie i po autologicznym transferze komórek macierzystych szpiku kostnego w infuzji dożylniej: 0 zdarzeń niepożądanych
- d) powikłania poprzetoczeniowe: 0 zdarzeń niepożądanych
- e) zdarzenia niepożądane – badanie rezonansem magnetycznym (MRI): 0 zdarzeń niepożądanych
- f) zdarzenia niepożądane – pobranie próbek krwi: 0 zdarzeń niepożądanych
- g) zdarzenia niepożądane – USG jamy brzusznej: 0 zdarzeń niepożądanych
- h) zdarzenia niepożądane – RTG klatki piersiowej: 0 zdarzeń niepożądanych
- i) zdarzenia niepożądane – tomografia komputerowa (CT): 0 zdarzeń niepożądanych
- j) zdarzenia niepożądane - CIAŻA: 0 zdarzeń niepożądanych
- k) zdarzenie niepożądane – procesy onkologiczne: 0 zdarzeń niepożądanych

4D. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w całym okresie oceny klinicznej (okresie podstawowej oceny klinicznej i w okresie follow-up oceny klinicznej łącznie, tj. od Tr do ≥ 36 miesięcy).

A. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w okresie całego Eksperymentu Medycznego wraz z okresem obserwacji klinicznej follow-up:

- a) **poważne zdarzenia niepożądane (*serious adverse event* - SAE):** 0 zdarzenie niepożądane
- b) **zdarzenia niepożądane (*adverse event* - AE):** 0 zdarzenie niepożądane
- c) **oczekiwane lub nieoczekiwane zdarzenie niepożądane (*expected or unexpected adverse events*):** 1 nieoczekiwane zdarzenie niepożądane

Informacje dodatkowe:

U pacjenta o kodzie **KB12/10-027/2014** w skutek poślizgnięcia się na oblodzonej nawierzchni wystąpiło złamanie trójkostkowe goleni prawej wymagające zespolenia wewnętrznego - kość piszczelowa/ kość strzałkowa. Zespolenie zostało usunięte.

Widoczny wpływ nieoczekiwanego zdarzenia niepożądanego na kryteria oceny skuteczności terapeutycznej leczenia dożylnym autologicznym transferem nie- hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w postaci braku możliwości oceny tzw. neurostatusu, a przeze wszystkim oceny w pkt. 8 – „Poruszanie się”. W tym punkcie oceny efektu terapeutycznego zastosowanego leczenia po urazie nie można było prawidłowo oznaczyć maksymalnego pokonywanego dystansu, w tym dystansu pokonywanego bez podpór. Wpływ urazu na powyższą ocenę prezentowany jest w analizie wyników dla tegoż pacjenta.

B. Liczba pacjentów włączonych do Eksperymentu Medycznego w okresie sprawozdawczym, u których odnotowano zdarzenia niepożądane:

- a) **podczas całego Eksperymentu Medycznego:** 1 pacjentów (1 kobieta)
- b) **zdarzenia niepożądane:** 1 nieoczekiwane zdarzenie niepożądane

C. Całkowita liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (*serious adverse event* - SAE) w okresie całego Eksperymentu Medycznego:

- a) **poważne zdarzenia niepożądane – ZGON:** 0 zdarzeń niepożądanych
- b) **zdarzenia niepożądane w trakcie i po pobraniu szpiku kostnego:** 0 zdarzeń niepożądanych
- c) **zdarzenia niepożądane w trakcie i po autologicznym transferze komórek macierzystych szpiku kostnego w infuzji dożylniej:** 0 zdarzeń niepożądanych
- d) **powikłania poprzetoczeniowe:** 0 zdarzeń niepożądanych

- e) **zdarzenia niepożądane – badanie rezonansem magnetycznym (MRI):** 0 zdarzeń niepożądanych
- f) **zdarzenia niepożądane – pobranie próbek krwi:** 0 zdarzeń niepożądanych
- g) **zdarzenia niepożądane – USG jamy brzusznej:** 0 zdarzeń niepożądanych
- h) **zdarzenia niepożądane – RTG klatki piersiowej:** 0 zdarzeń niepożądanych
- i) **zdarzenia niepożądane – tomografia komputerowa (CT):** 0 zdarzeń niepożądanych
- j) **zdarzenia niepożądane - CIAŻA:** 0 zdarzeń niepożądanych
- k) **zdarzenie niepożądane – procesy onkologiczne:** 0 zdarzeń niepożądanych

4E. Wyniki indywidualnej oceny klinicznej w okresie podstawowej oceny klinicznej (24 miesiące) i w okresie follow-up (24 - $\geq$ 36 miesięcy).

W ocenie klinicznej skutków terapeutycznych krótkoterminowych oraz długoterminowych zastosowania leczenia dożylnym autologicznym transferem nie-hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu stwardnienia rozsianego uzyskane wyniki przedstawiono indywidualnie w kolejności dla każdego z ochotników zakwalifikowanych do badania.

Informacje dodatkowe:

1. Najważniejsze wyniki opracowano dla następujących punktów czasowych oceny klinicznej:

Tr – oznacza ocenę kliniczną stanu pacjenta / ochotnika w trakcie „**WIZYTY ROZPOCZYNAJĄCEJ**” przed jednorazowym podaniem dożylnym autologicznych komórek macierzystych, pozyskiwanych metodą separacji ex vivo i transferowanych wg protokołu eksperymentu medycznego w celach terapeutycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM);

12 - oznacza ocenę kliniczną stanu pacjenta / ochotnika w trakcie wizyty kontrolnej po 12 miesiącach po jednorazowym podaniu dożylnym autologicznych komórek macierzystych, pozyskiwanych metodą separacji ex vivo i transferowanych wg protokołu eksperymentu medycznego w celach terapeutycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) w okresie podstawowej oceny klinicznej, przewidzianej protokołem, tj. w okresie od transferu (**Tr**) do 24 miesiąca obserwacji klinicznej stanu pacjenta / ochotnika; w trakcie tej oceny oceniano zgodnie z protokołem bezpieczeństwo oraz skuteczność zastosowanej metody terapeutycznej wraz z analizą i oceną założonych parametrów dla efektów terapeutycznych zastosowanej terapii, zapisanych protokole eksperymentu medycznego w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH**” oraz w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH DODATKOWYCH**”;

24 - oznacza ocenę kliniczną stanu pacjenta / ochotnika w trakcie wizyty kontrolnej po 24 miesiącach po jednorazowym podaniu dożylnym autologicznych komórek macierzystych, pozyskiwanych metodą separacji ex vivo i transferowanych wg protokołu eksperymentu medycznego w celach terapeutycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) w okresie podstawowej oceny klinicznej, przewidzianej protokołem, tj. w okresie od transferu (**Tr**) do 24 miesiąca obserwacji klinicznej stanu pacjenta / ochotnika; w trakcie tej oceny oceniano zgodnie z protokołem bezpieczeństwo oraz skuteczność zastosowanej metody terapeutycznej wraz z analizą i oceną założonych parametrów dla efektów terapeutycznych zastosowanej terapii, zapisanych protokole eksperymentu medycznego w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH**” oraz w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH DODATKOWYCH**”;

≥36 - oznacza ocenę kliniczną stanu pacjenta / ochotnika w trakcie wizyty kontrolnej po 36 miesiącach po jednorazowym podaniu dożylnym autologicznych komórek macierzystych (w 44 miesiącu obserwacji klinicznej), pozyskiwanych metodą separacji ex vivo i transferowanych wg protokołu eksperymentu medycznego w celach terapeutycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) w okresie follow-up oceny klinicznej, przewidzianej protokołem, tj. w okresie od 24 miesiąca do 36 miesiąca obserwacji klinicznej stanu pacjenta / ochotnika; w trakcie tej oceny oceniano zgodnie z protokołem bezpieczeństwo oraz skuteczność zastosowanej metody terapeutycznej wraz z analizą i oceną założonych parametrów dla efektów terapeutycznych zastosowanej terapii, zapisanych protokole eksperymentu medycznego w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH**” oraz w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH DODATKOWYCH**”; w przypadku tej wizyty kontrolnej okres jaki upłynął od momentu jednorazowego, dożylnego transferu autologicznych komórek macierzystych ze szpiku kostnego do chwili oceny klinicznej wyniósł dokładnie 44 miesiące w przypadku każdego z pacjentów / ochotników.

2. Informacje szczegółowe dotyczące poszczególnych parametrów / markerów oceny klinicznej pacjentów / ochotników:

- A.** Dla punktów czasowych (*Tr, 12, 24, ≥36 (44)*) opracowano analizę oceny klinicznej pacjentów / ochotników dla skali EDSS oraz pokonywanego dystansu.
- B.** EDSS oceniano wg skali:
- 0** - Prawidłowe badanie neurologiczne
 - 1** - Bez upośledzenia czynności minimalne objawy w jednym punkcie FS
 - 2** - Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS
 - 3** - Umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie FS albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 punktach FS; chory w pełni chodzący
 - 4** - Chory w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4, zdolny do przejścia 500 metrów bez pomocy lub odpoczynku.
 - 5** - Chory zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów, niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności
 - 6** - Stosowane okresowe lub jednostronne stałe wspomaganie (laska, kula, podciąg) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku
 - 7** - Chory niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą: poruszający się głównie na wózku – przebywa na nim ponad 12 godzin dziennie
 - 8** - Chory porusza się jedynie na wózku lub jest nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia; zachowanych wiele czynności samoobsługi zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych

9 - Chory leżący bezradny, może porozumiewać się i jeść

10 - Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

- C.** Maksymalny pokonywany dystans określono w następujący sposób: ≤ 100 m (konieczne podpory) – 1 pkt., ≤ 100 m – 2 pkt.; 100 – 200 m – 3 pkt.; 200 – 300 m – 4 pkt.; 300 – 500 m – 5 pkt.; ≥ 500 m (ale dystans ograniczony) – 6 pkt.; dystans nieograniczony – 7 pkt..
- D.** Dla punktów czasowych (**Tr, 12, 24**) opracowano analizę oceny klinicznej pacjentów / ochotników dla wyników oceny radiologicznej obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI) dla objętości i ilości plak i plak wzmacniających się po podaniu kontrastu.
- E.** Dla punktów czasowych (**Tr, 3, 6, 9, 12, 18, 24, ≥ 36 (44)**) opracowano analizę oceny klinicznej pacjentów / ochotników dla oceny 9-Hole Peg Test (9HPT). W/w punkty czasowe oznaczają odpowiednio ocenę kliniczną stanu pacjenta / ochotnika w trakcie wizyty kontrolnej po **3, 6, 9, 12, 18, 24** i **≥ 36 (44)** miesiącach po jednorazowym podaniu dożylnym autologicznych komórek macierzystych, pozyskiwanych metodą separacji ex vivo i transferowanych wg protokołu eksperymentu medycznego w celach terapeutycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) w okresie podstawowej oceny klinicznej, przewidzianej protokołem, tj. w okresie od transferu (**Tr**) do **≥ 36 (44)** miesiąca obserwacji klinicznej stanu pacjenta / ochotnika; w trakcie tej oceny oceniano zgodnie z protokołem bezpieczeństwo oraz skuteczność zastosowanej metody terapeutycznej wraz z analizą i oceną założonych parametrów dla efektów terapeutycznych zastosowanej terapii, zapisanych protokole eksperymentu medycznego w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH**” oraz w „**SPODZIEWANYCH WYNIKACH DODATKOWYCH**”.
- F.** W ocenie 9-Hole Peg Test (9HPT) na wykresach zastosowano następujące opisy danych: **KB12/10-001/2013; KB12/10-008/2013; KB12/10-011/2013; KB12/10-027/2014** – wyniki testu w sekundach odpowiednio dla ręki dominującej (**dominant hand / right hand**) i niedominującej (**non-dominant hand / left hand**) pacjentów / ochotników, jako średnia z dwóch kolejnych prób dla każdej z rąk; u wszystkich pacjentów / ochotników ręka prawa jest ręką dominującą.

Norma Mean - średnia testu osoby zdrowej zgodna z płcią i wiekiem.

Low - najniższa średnia wartość testu osoby zdrowej zgodna z płcią i wiekiem.

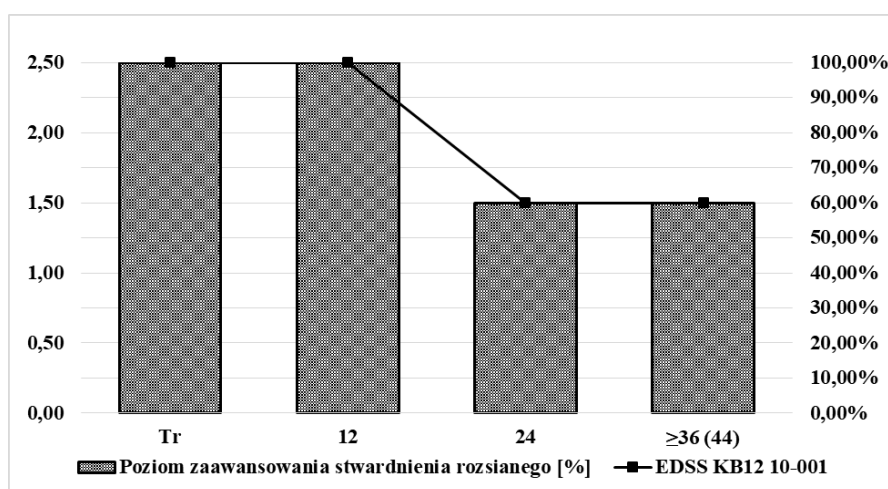
High - najwyższa średnia wartość testu osoby zdrowej zgodna z płcią i wiekiem.

- 3. Szczegółowe dane oceny klinicznej, dotyczące wszystkich pacjentów poddanych autologicznemu transferowi komórek macierzystych przedstawiono rozdzielnie, zgodnie z kolejnymi numerami przydzielonymi poszczególnym pacjentom / ochotnikom (rosnąco) wg podanej kolejności:**
- A.** KB12/10-001/2013;
- B.** KB12/10-008/2013;
- C.** KB12/10-011/2013;
- D.** KB12/10-027/2014.

KB12/10-001/2013

W ocenie klinicznej skutków terapeutycznych na podstawie skali EDSS wskazują, że:

1. uzyskano obniżenie ogólnej skali niepełnosprawności pacjenta/ ochotnika o 1,0 punktu z 2,5 pkt. do 1,5 pkt. w skali EDSS;
2. uzyskano obniżenie symptomów stwardnienia rozsianego o 40,00% w stosunku do wartości początkowej symptomów choroby przed wykonaniem transferu;

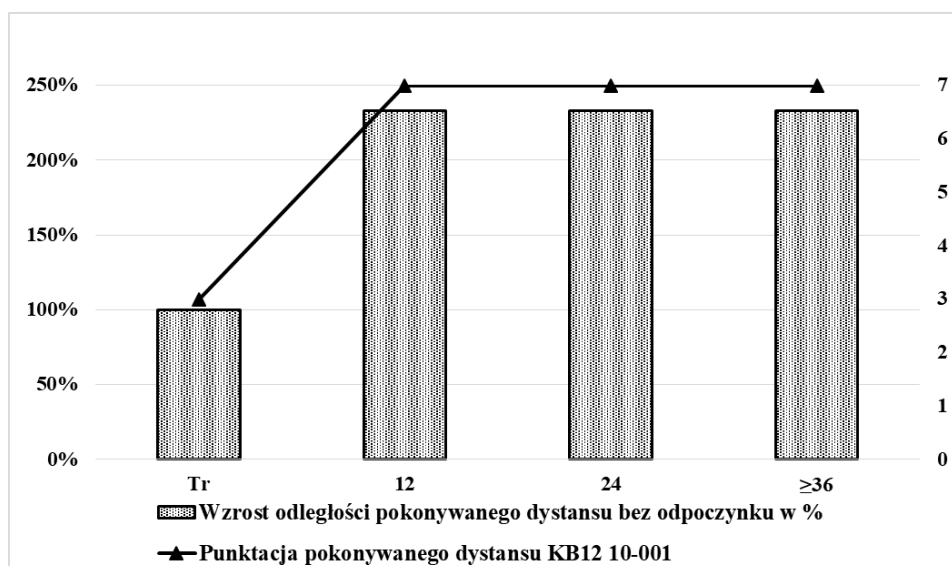


Ryc. 1. Ocena neurologiczna w skali EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego w % w odniesieniu do wartości wskaźnika EDSS przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

Nr pacjenta	Ocena kliniczna zaawansowania stwardnienia rozsianego w skali EDSS [miesiące]							
	Tr	3	6	9	12	18	24	≥ 36 (44)
KB12 10-01	2,50	2,00	2,50	2,50	2,50	2,50	1,5	1,50

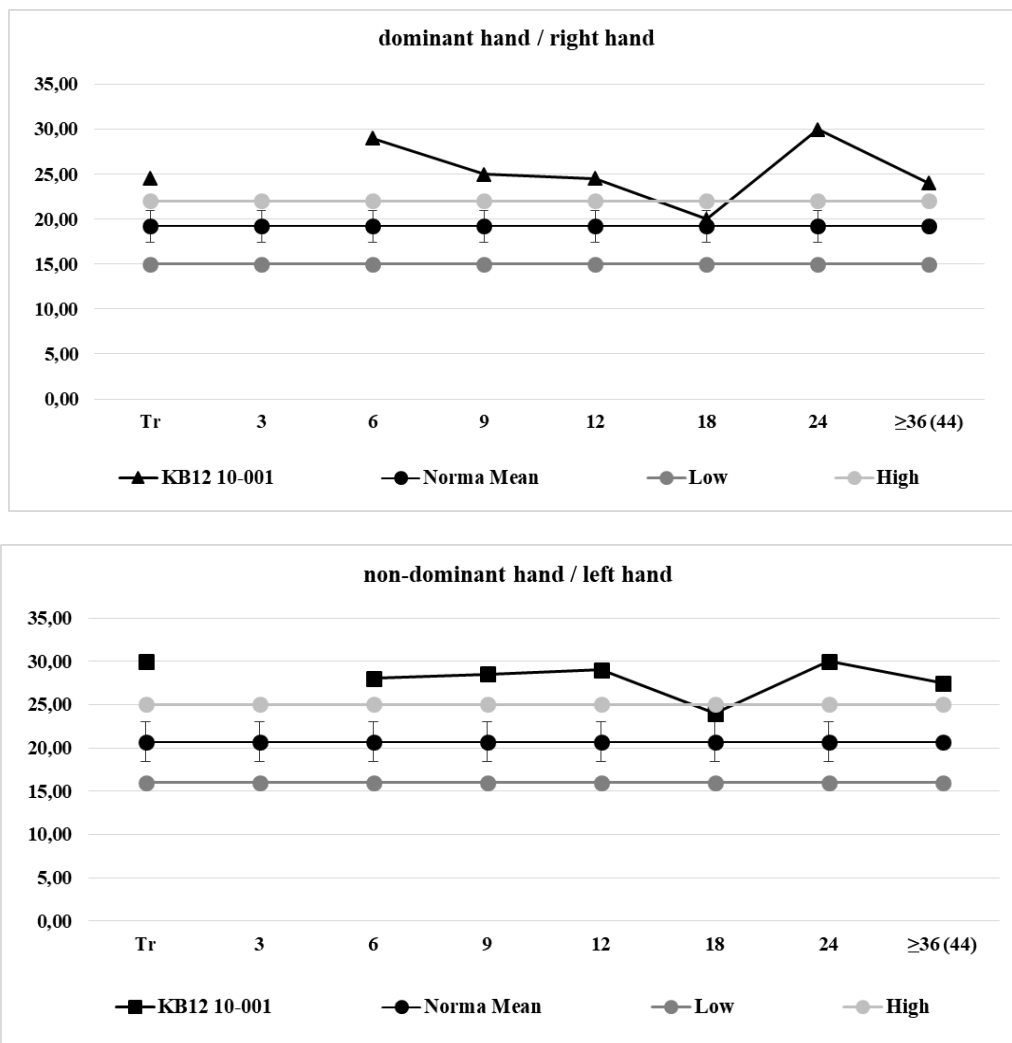
Tabela 3. Szczegółowe dane oceny klinicznej EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

3. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej pacjenta/ ochotnika, gdzie zakres pokonywanego dystansu wzrósł 2,3 razy i zbliżył się do dystansu określanego jako „dystans nieograniczony” w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu;



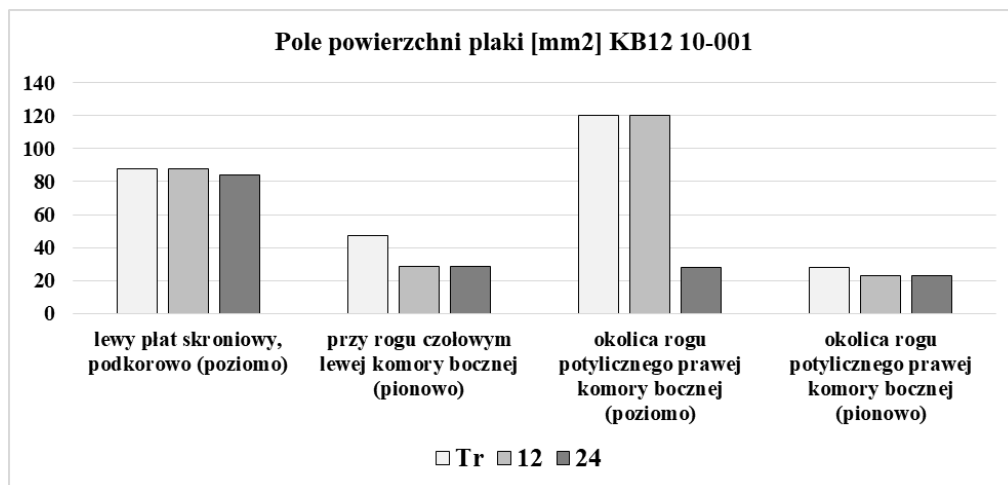
Ryc. 2. Pokonywany dystans swobodnego chodzenia w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę długości pokonywanego dystansu w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień wzrostu dystansu swobodnego chodzenia w % w odniesieniu do wartości pokonywanego dystansu przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

4. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej – manualnej pacjenta / ochotnika kończyn górnych w teście 9HPT, dodatkowo w przebiegu oceny klinicznej obserwowano wartości wyników testu zbliżone do wartości normy lub/i wartości w górnych granicach normy dla osób nie cierpiących na SM zarówno dla ręki dominującej jak i niedominującej;



Ryc. 3. Czas podany w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy) dla ręki dominującej i niedominującej. Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę szybkości wykonania 9-Hole Peg Test w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie średni czas w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test przez osoby zdrowe oraz wartość najwyższą i najniższą wykonania tego testu dla ręki dominującej i niedominującej. Podane wartości maksymalna, minimalna oraz średnia uwzględniają płeć oraz wiek.

5. zaobserwowano zmniejszanie się pola powierzchni plak, związaną z odnową i regeneracją miejsc zmienionych trwale przez stwardnienie rozsiane; uzyskano dodatnią korelację pomiędzy objętością i ilością plak i plak wzmacniających się po podaniu kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym ze zmniejszeniem się skali EDSS i badaniem neurologicznym stanu pacjenta w SM, w tym poprawą szybkości pracy kończyn górnych;



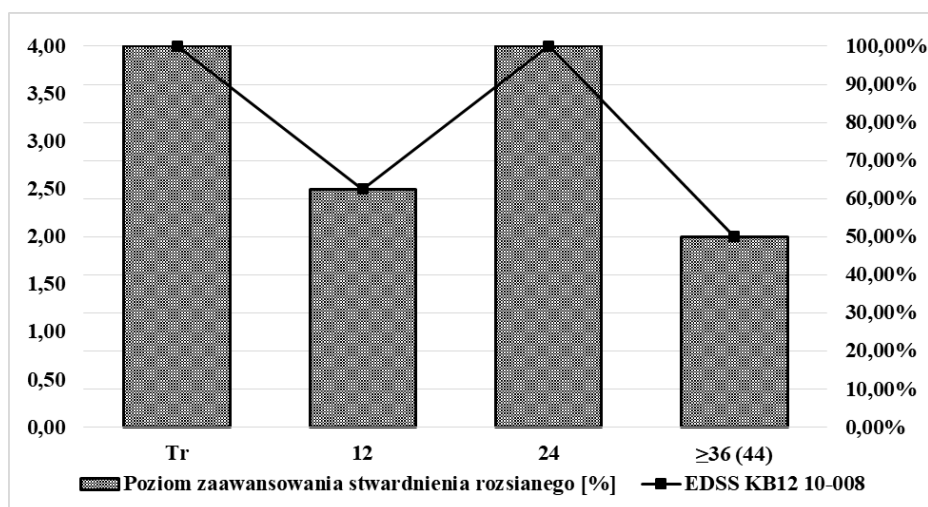
Ryc. 4. Analiza zmian pola powierzchni plak w przekroju pionowym lub/i poziomym w najszerszym przekroju danej plak w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy). Ocenę obrazów MRI w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzano pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zmniejszenia pola powierzchni plak w odniesieniu do wartości przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy) indywidualnie dla każdego z pacjentów / ochotników.

6. zaobserwowano w początkowym obrazie MRI w przypadku tego pacjenta / ochotnika jedną plakę wzmacniającą się po podaniu kontrastu przed wykonaniem transferu dożylnego autologicznych komórek macierzystych ze szpiku kostnego, które to wzmocnienie nie było widoczne w kolejnych badaniach diagnostycznych wizyt kontrolnych;

KB12/10-008/2013

W ocenie klinicznej skutków terapeutycznych na podstawie skali EDSS wskazują, że:

1. uzyskano obniżenie ogólnej skali niepełnosprawności pacjenta/ ochotnika o 2,0 punkty z 4,0 pkt. do 2,0 pkt. w skali EDSS;
2. uzyskano obniżenie symptomów stwardnienia rozsianego o 50,00% w stosunku do wartości początkowej symptomów choroby przed wykonaniem transferu;;

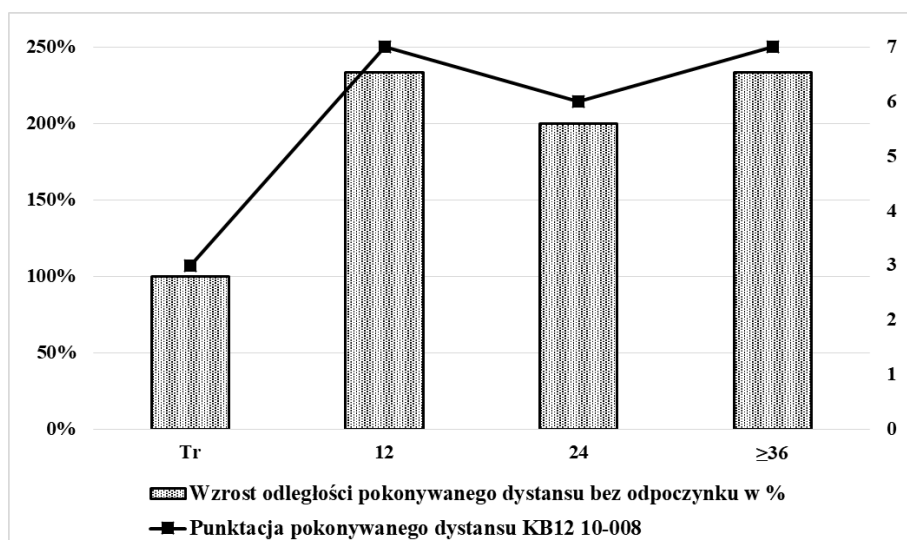


Ryc. 5. Ocena neurologiczna w skali EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego w % w odniesieniu do wartości wskaźnika EDSS przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥36 (44) miesięcy).

Nr pacjenta	Ocena kliniczna zaawansowania stwardnienia rozsianego w skali EDSS [miesiące]							
	Tr	3	6	9	12	18	24	≥36 (44)
KB12 10-008	4,00	3,50	2,50	2,00	2,50	3,50	4,00	2,00

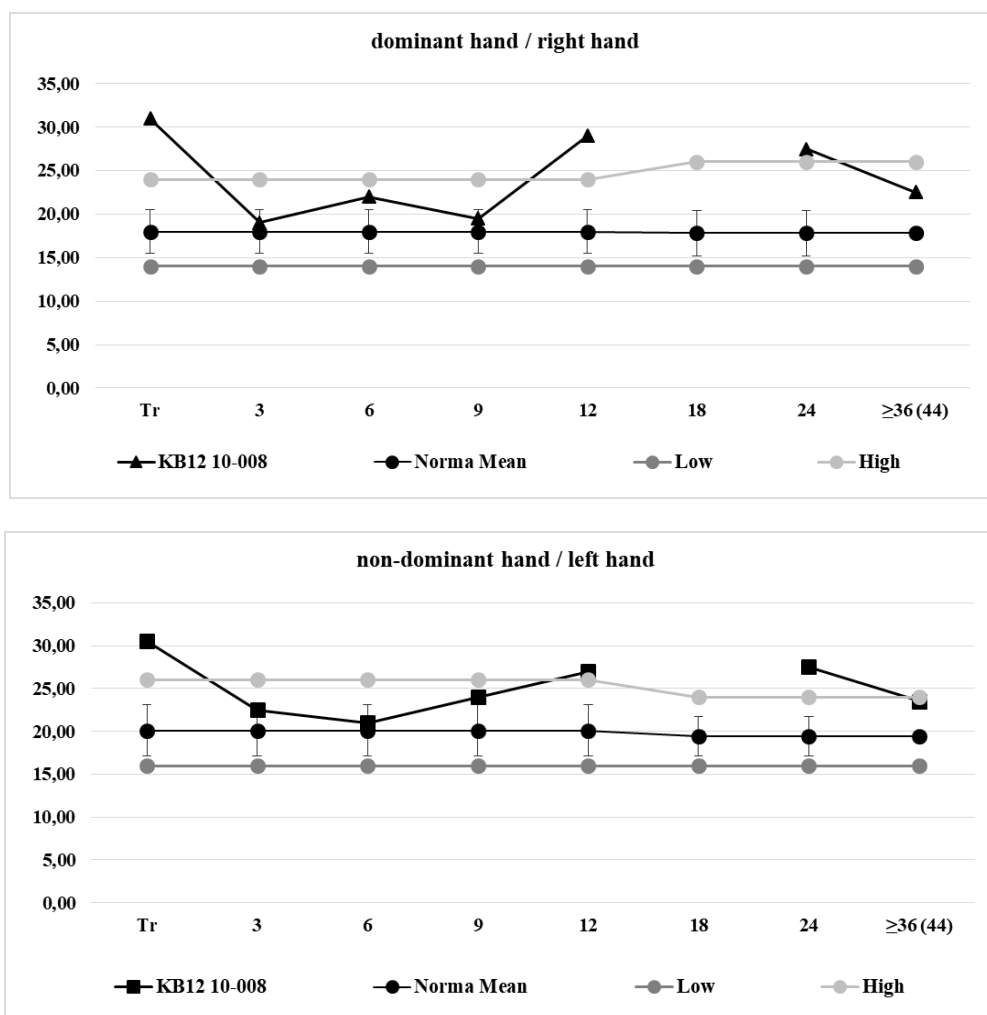
Tabela 4. Szczegółowe dane oceny klinicznej EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥36 (44) miesięcy).

3. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej pacjenta/ ochotnika, gdzie zakres pokonywanego dystansu wzrósł 2,3 razy i zbliżył się do dystansu określanego jako „dystans nieograniczony” w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu;



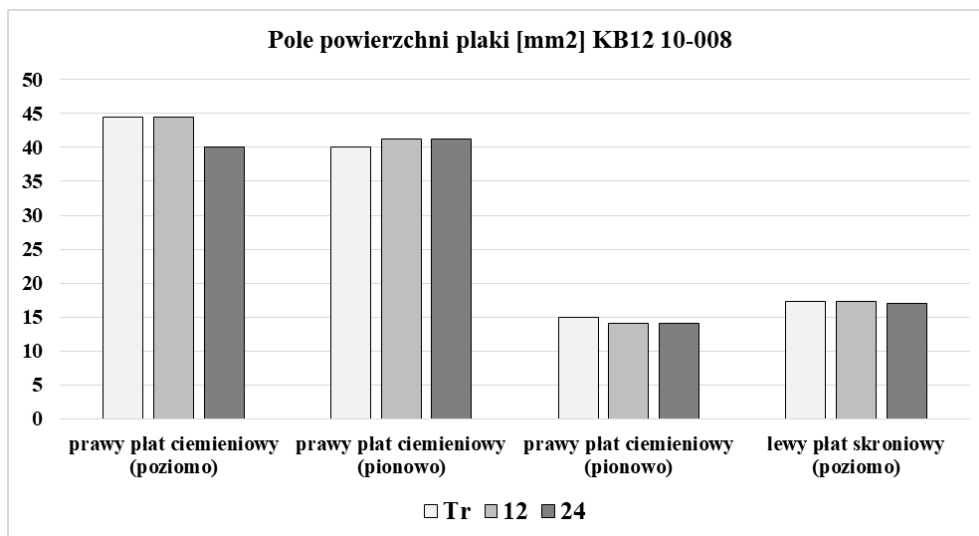
Ryc. 6. Pokonywany dystans swobodnego chodzenia w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę długości pokonywanego dystansu w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzano pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień wzrostu dystansu swobodnego chodzenia w % w odniesieniu do wartości pokonywanego dystansu przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

4. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej – manualnej pacjenta/ ochotnika kończyn górnych w teście 9HPT, uzyskiwane rezultaty korelują z rezultatami i wartościami wyników testu dla normy lub/i wartości w górnych granicach normy dla osób nie cierpiących na SM;



Ryc. 7. Czas podany w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy) dla ręki dominującej i niedominującej. Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę szybkości wykonania 9-Hole Peg Test w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie średni czas w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test przez osoby zdrowe oraz wartość najwyższą i najniższą wykonania tego testu dla ręki dominującej i niedominującej. Podane wartości maksymalna, minimalna oraz średnia uwzględniają płeć oraz wiek.

5. zaobserwowano zmniejszanie się pola powierzchni plak, związaną z odnową i regeneracją miejsc zmienionych trwale przez stwardnienie rozsiane; uzyskano dodatnią korelację pomiędzy objętością i ilości plak i plak wzmacniających się po podaniu kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym ze zmniejszeniem się skali EDSS i badaniem neurologicznym stanu pacjenta w SM, w tym poprawą szybkości pracy kończyn górnych;

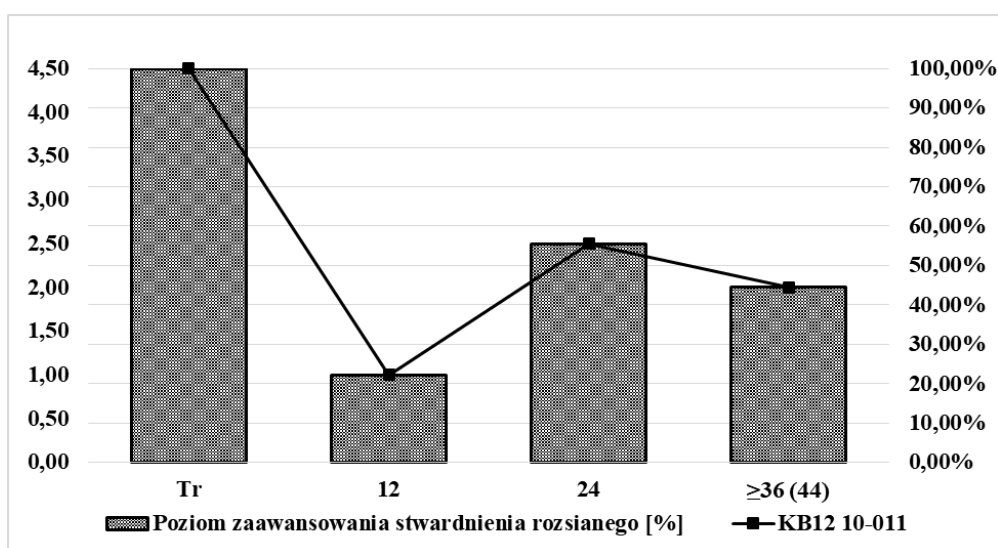


Ryc. 8. Analiza zmian pola powierzchni plak w przekroju pionowym lub/i poziomym w najszerszym przekroju danej plaki w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy). Ocenę obrazów MRI w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „**Tr**” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zmniejszenia pola powierzchni plak w odniesieniu do wartości przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy) indywidualnie dla każdego z pacjentów / ochotników.

KB12/10-011/2013

W ocenie klinicznej skutków terapeutycznych na podstawie skali EDSS wskazują, że:

1. uzyskano obniżenie ogólnej skali niepełnosprawności pacjenta/ ochotnika o 2,5 punktu z 4,5 pkt. do 2,0 pkt. w skali EDSS;
2. uzyskano obniżenie symptomów stwardnienia rozsianego o 55,00% w stosunku do wartości początkowej symptomów choroby przed wykonaniem transferu;

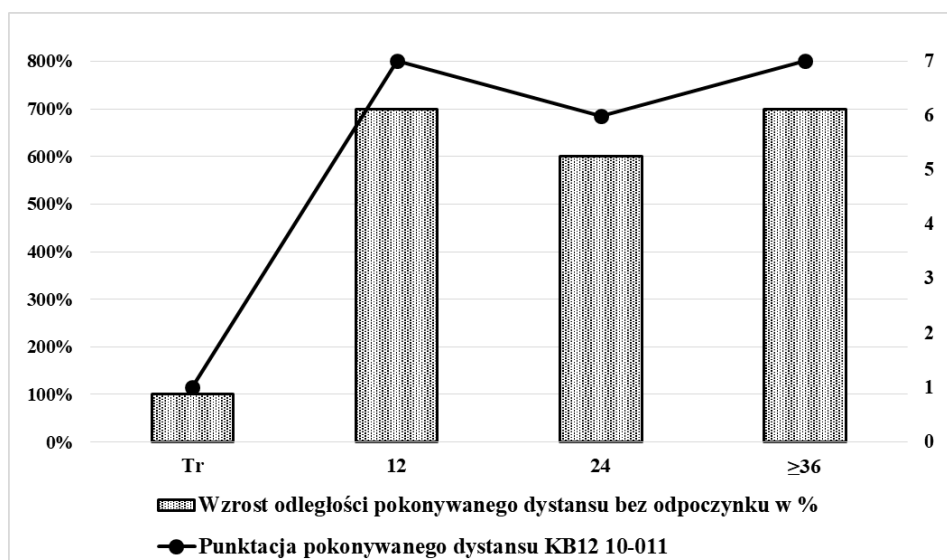


Ryc. 9. Ocena neurologiczna w skali EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego w % w odniesieniu do wartości wskaźnika EDSS przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

Nr pacjenta	Ocena kliniczna zaawansowania stwardnienia rozsianego w skali EDSS [miesiące]							
	Tr	3	6	9	12	18	24	≥ 36 (44)
KB12 10-011	4,50	4,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,50	2,00

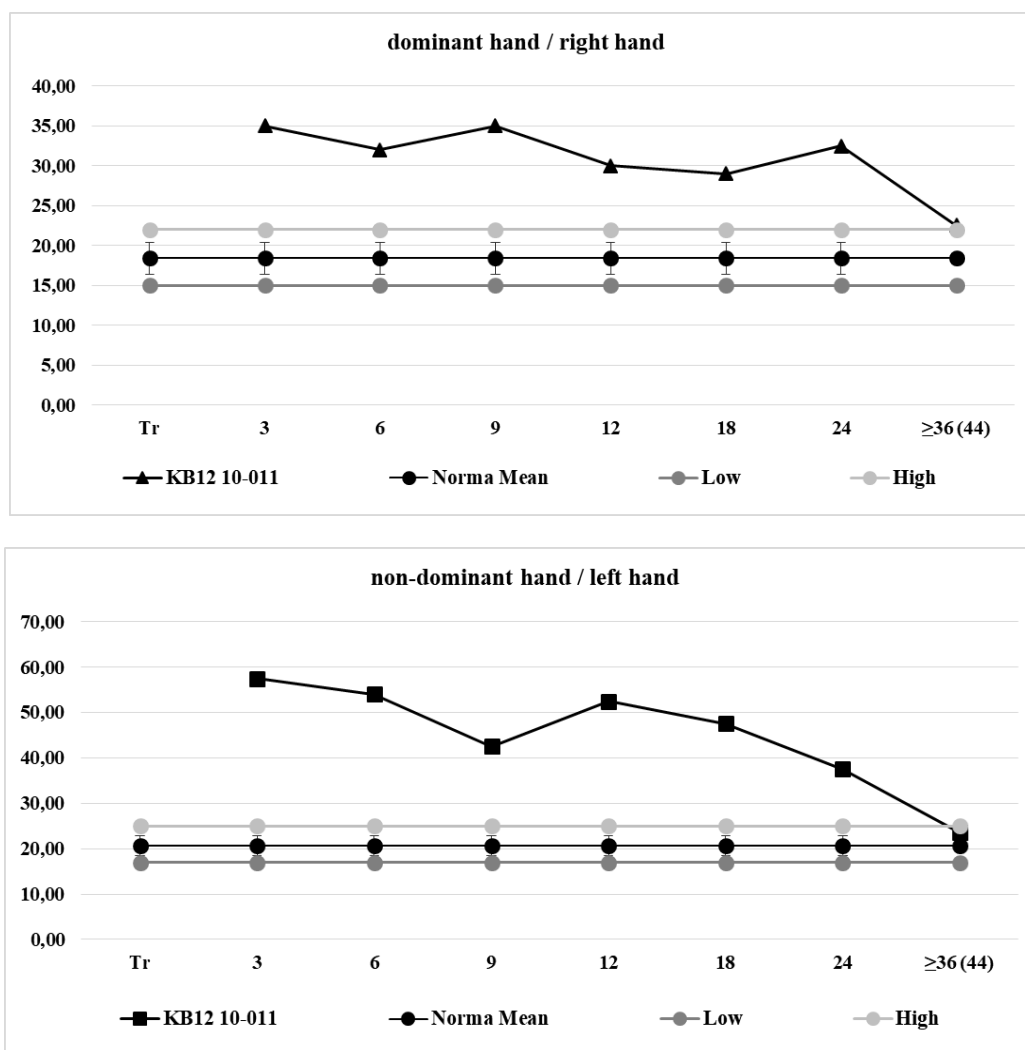
Tabela 5. Szczegółowe dane oceny klinicznej EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

3. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej pacjenta/ ochotnika, gdzie zakres pokonywanego dystansu wzrósł 7,0 razy i zbliżył się do dystansu określanego jako „dystans nieograniczony” w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu;



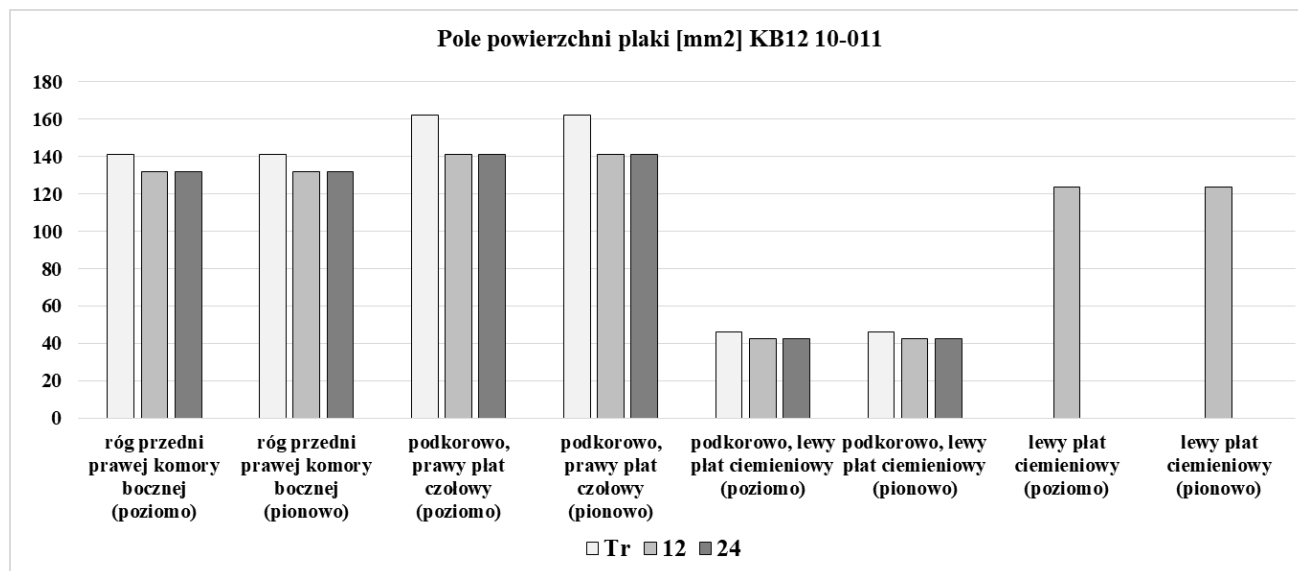
Ryc. 10. Pokonywany dystans swobodnego chodzenia w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę długości pokonywanego dystansu w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień wzrostu dystansu swobodnego chodzenia w % w odniesieniu do wartości pokonywanego dystansu przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

4. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej – manualnej pacjenta/ ochotnika kończyn górnych w teście 9HPT w odniesieniu do rezultatów dla ręki dominującej jak i niedominującej w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu, jednakże w przebiegu oceny klinicznej obserwowano spadek wartości/ zbliżanie się wyników testu do wartości normy lub/i wartości w górnych granicach normy dla osób nie cierpiących na SM zarówno dla ręki dominującej jak i niedominującej;



Ryc. 11. Czas podany w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy) dla ręki dominującej i niedominującej. Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę szybkości wykonania 9-Hole Peg Test w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie średni czas w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test przez osoby zdrowe oraz wartość najwyższą i najniższą wykonania tego testu dla ręki dominującej i niedominującej. Podane wartości maksymalna, minimalna oraz średnia uwzględniają płeć oraz wiek.

5. zaobserwowano zmniejszanie się pola powierzchni plak, związaną z odnową i regeneracją miejsc zmienionych trwale przez stwardnienie rozsiane; uzyskano dodatnią korelację pomiędzy objętością i ilości plak i plak wzmacniających się po podaniu kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym ze zmniejszeniem się skali EDSS i badaniem neurologicznym stanu pacjenta w SM, w tym poprawą szybkości pracy kończyn górnych;

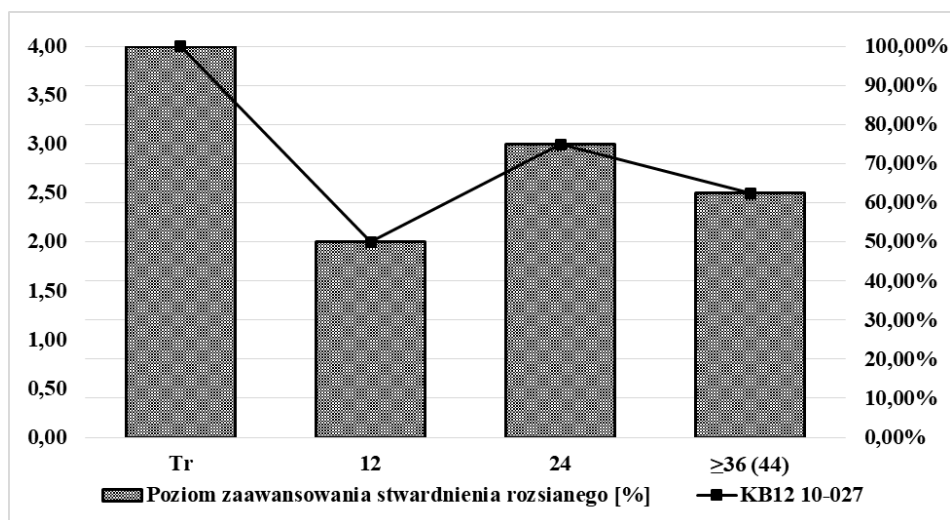


Ryc. 12. Analiza zmian pola powierzchni plak w przekroju pionowym lub/i poziomym w najszerszym przekroju danej plaki w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy). Ocenę obrazów MRI w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „*Tr*” (wizyta, na której przeprowadzano pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zmniejszenia pola powierzchni plak w odniesieniu do wartości przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy) indywidualnie dla każdego z pacjentów / ochotników.

KB12/10-027/2014

W ocenie klinicznej skutków terapeutycznych na podstawie skali EDSS wskazują, że:

1. uzyskano obniżenie ogólnej skali niepełnosprawności pacjenta/ ochotnika o 1,5 punktu z 4,0 pkt. do 2,5 pkt. w skali EDSS;
2. uzyskano obniżenie symptomów stwardnienia rozsianego o prawie 40,00% w stosunku do wartości początkowej symptomów choroby przed wykonaniem transferu;

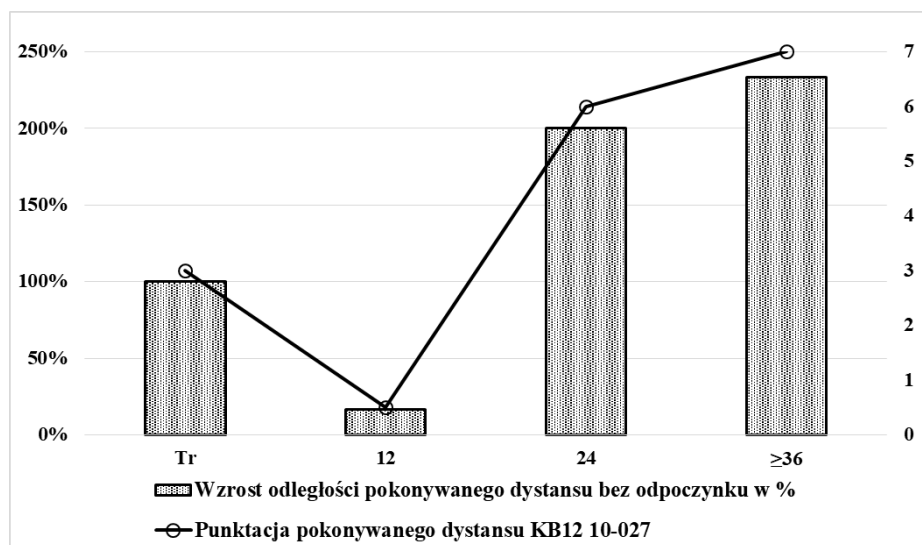


Ryc. 13. Ocena neurologiczna w skali EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego w % w odniesieniu do wartości wskaźnika EDSS przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

Nr pacjenta	Ocena kliniczna zaawansowania stwardnienia rozsianego w skali EDSS [miesiące]							
	Tr	3	6	9	12	18	24	≥ 36 (44)
KB12 10-027	4,00	3,50	3,00	2,50	2,00	2,00	3,00	2,50

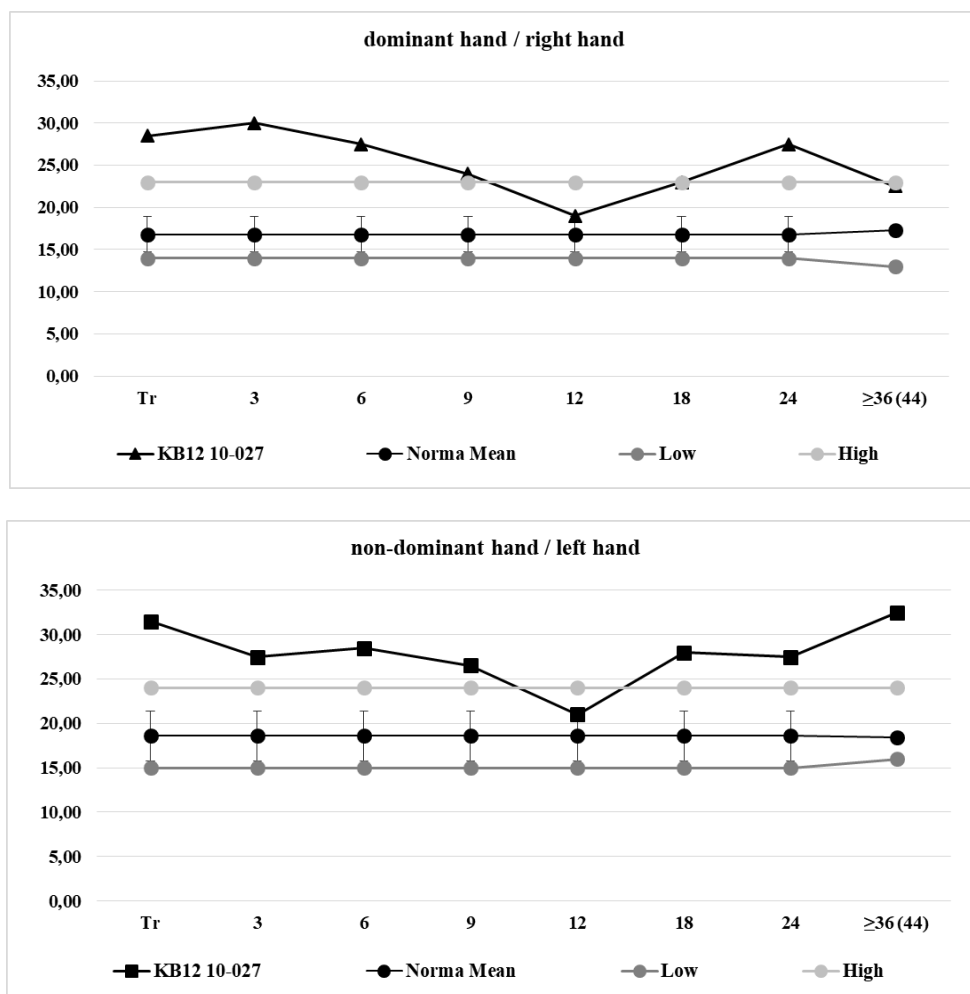
Tabela 6. Szczegółowe dane oceny klinicznej EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

3. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej pacjenta/ ochotnika, gdzie zakres pokonywanego dystansu wzrósł 2,3 razy i zbliżył się do dystansu określanego jako „dystans nieograniczony” w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu, jednocześnie obserwowany spadek wydolności ruchowej w 12 miesiącu oceny klinicznej związany jest z nieoczekiwanym zdarzeniem niepożądanym - złamaniem trójkostkowym goleni prawej wymagającym zespolenia wewnętrznego – niezwiązanym z przebiegiem schorzenia podstawowego;



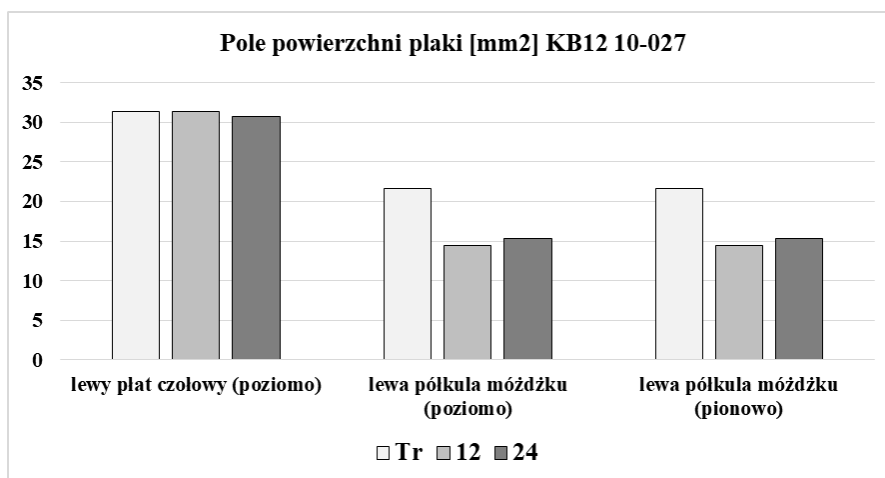
Ryc. 14. Pokonywany dystans swobodnego chodzenia w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę długości pokonywanego dystansu w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzano pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień wzrostu dystansu swobodnego chodzenia w % w odniesieniu do wartości pokonywanego dystansu przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy).

4. uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej – manualnej pacjenta/ ochotnika kończyn górnych w teście 9HPT w odniesieniu do rezultatów dla ręki dominującej jak i niedominującej w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu, jednakże w przebiegu oceny klinicznej obserwowano spadek wartości/ zbliżanie się i ustabilizowanie wyników testu do wartości normy lub/i wartości w górnych granicach normy dla osób nie cierpiących na SM dla ręki dominującej, jednocześnie w przebiegu oceny klinicznej obserwowano wartości wyników testu zbliżone do wartości normy dla osób nie cierpiących na SM zarówno dla ręki dominującej jak i niedominującej; ręka niedominująca pacjenta / ochotnika w przebiegu oceny klinicznej w ostatnim punkcie czasowym oceny nie zanotowała zmiany rezultatu wykonania testu 9HPT



Ryc. 15. Czas podany w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy) dla ręki dominującej i niedominującej. Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę szybkości wykonania 9-Hole Peg Test w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie średni czas w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test przez osoby zdrowe oraz wartość najwyższą i najniższą wykonania tego testu dla ręki dominującej i niedominującej. Podane wartości maksymalna, minimalna oraz średnia uwzględniają płeć oraz wiek.

5. zaobserwowano zmniejszanie się pola powierzchni plak, związaną z odnową i regeneracją miejsc zmienionych trwale przez stwardnienie rozsiane; uzyskano dodatnią korelację pomiędzy objętością i ilości plak i plak wzmacniających się po podaniu kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym ze zmniejszeniem się skali EDSS i badaniem neurologicznym stanu pacjenta w SM, w tym poprawą szybkości pracy prawej – dominującej kończyny górnej;



Ryc. 16. Analiza zmian pola powierzchni plak w przekroju pionowym lub/i poziomym w najszerszym przekroju danej plaki w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy). Ocenę obrazów MRI w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzano pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zmniejszenia pola powierzchni plak w odniesieniu do wartości przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie 24 miesięcy) indywidualnie dla każdego z pacjentów / ochotników.

4F. Wyniki oceny klinicznej przebiegu terapii stwardnienia rozsianego.

Inne poważne zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji pacjenta (w tym ewentualne rzuty stwardnienia rozsianego) występujące w okresie całego Eksperymentu Medycznego:

Od momentu włączenia pacjentów do Eksperymentu Medycznego u żadnego z ochotników nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią, które wymagałyby hospitalizacji pacjenta.

W przebiegu eksperymentu u pacjenta/ ochotnika o kodzie **KB12/10-011/2013** wystąpił rzut choroby SM w 1,5 roku po dożylnym transferze autologicznych komórek macierzystych szpiku kostnego, jednakże brak było przesłanek medycznych oraz tych wynikających z protokołu eksperymentu do kwalifikacji do grupy poważnych zdarzeń niepożądanych (*serious adverse event - SAE*).

Najczęstszy przebieg stwardnienia rozsianego ma charakter rzutowo-remisyjny, a skuteczność terapeutyczną badanego sposobu leczenia ocenia się m.in. obserwując ilość rzutów choroby. Szczegółowe dane w tym zakresie prezentuje tabela poniżej.

Patient Code	Period of remission before Tr (months)	Period of SM remission after Tr (months)	Number of SM relapses during experiment	Total period of SM remission since last relapse (months)	Number of relapses per lenght of remission (relapse/months remission)
KB12 10-001	20	44	0,00	64	0/64
KB12 10-008	10	44	0,00	54	0/54
KB12 10-011	5	13	1,00	31	1/49
KB12 10-027	41	44	0,00	85	0/85

Tabela 7. Dane poszczególnych ochotników/ pacjentów przedstawiające długość okresu remisji choroby przed włączeniem do eksperymentu medycznego w miesiącach, okres czasu bez nawrotu choroby w trakcie eksperymentu oraz ilość obserwowanych rzutów SM w trakcie obserwacji klinicznej. Dane przedstawiają również liczbę miesięcy od ostatniego rzutu choroby oraz stosunek liczby rzutów SM w odniesieniu do długości czasu remisji w miesiącach. Dane przedstawiono rozdzielnie dla każdego pacjenta/ ochotnika.

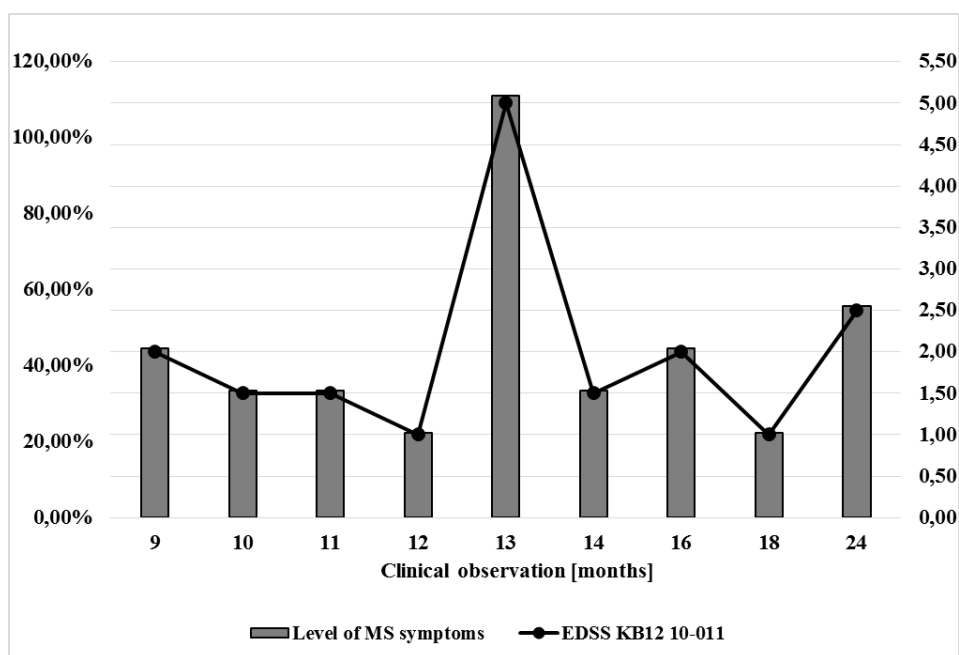
Szczegółowe dane dotyczące rzutu SM u pacjenta o kodzie **KB12/10-011/2013** znajdują się poniżej:

- Wizyta kontrolna dn. 27 luty 2015 rok (1 mies. przed rzutem; EDSS = 1,0).
 - Hospitalizacja: 15-20 marca 2015 roku (EDSS = 5,0), sterydoterapia dożylna.
 - Wizyty kontrolne dodatkowe w dn.:
 - 9 kwietnia 2015 roku (1 mies. po rzucie; EDSS = 1,5)
- MRI: uwidoczniono nowe ognisko demielinizacji w lewym ośrodku półkolistym o wielkości 22x16mm ulegające silnemu, pierścieniowatemu wzmocnieniu kontrastowemu;

- 29 czerwca 2015 roku (3 mies. po rzucie; EDSS = 2,0)

MRI: uwidoczniono nowe ognisko demielinizacji w lewym ośrodku półkolistym uległo znacznemu zmniejszeniu do wielkości 12,3x8,3mm po podaniu śr. kontrastowego brak uprzednich wzmocnień patologicznych.

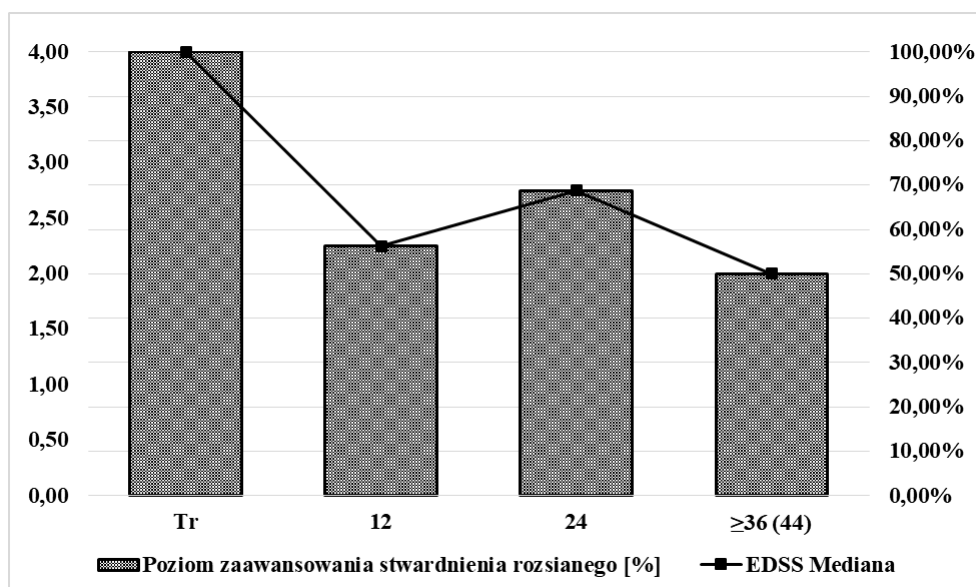
W ogólnej obserwacji pacjenta/ ochotnika odnotowano szybki spadek wartości EDSS oraz zmniejszenie obniżenie ogólnej skali niepełnosprawności pacjenta/ ochotnika o 2,0 punkty z do 2,5 pkt. w skali EDSS – rycina poniżej.



Ryc. 17. Szczegółowa ocena neurologiczna w skali EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie pomiędzy 9 a 24 miesiącem) pacjenta o kodzie **KB12/10-011/2013**, u którego zaobserwowano rzut SM w 13 miesiącu. Rycina prezentuje równocześnie stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego w % w odniesieniu do wartości wskaźnika EDSS przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie pomiędzy 9 a 24 miesiącem).

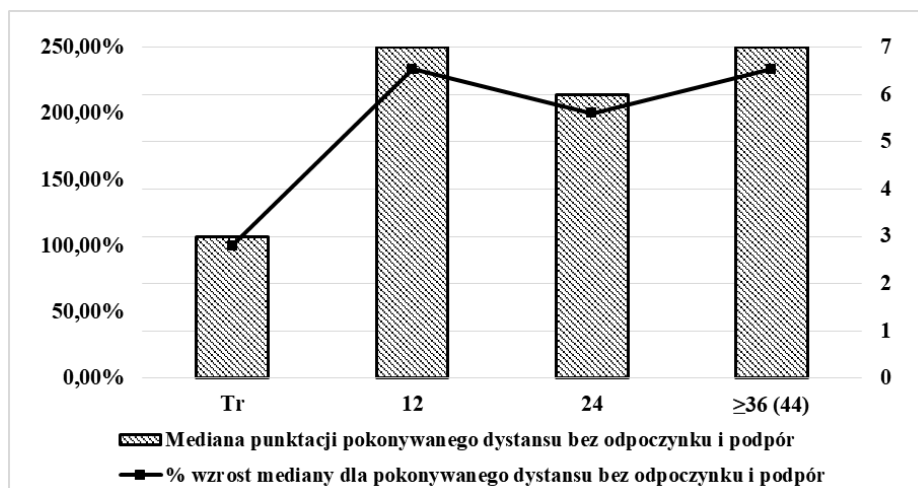
5. Podsumowanie.

1. Przez cały okres trwania obserwacji klinicznej potwierdzono tylko jeden rzut choroby u jednego pacjenta/ ochotnika, przy czym jak należy zauważyć podanie leczenia (zastosowanie terapii) miało charakter jednorazowy trzynastie miesięcy przed rzutem. Terapia nie była stosowana w sposób permanentny i nie wymagała stosowania ciągłego. Należy nadmienić, że SM jest chorobą nieuleczalną, trwającą całe życie. Stosowane obecnie leczenie przyczynowe w sposób udokumentowany zmniejsza wyłącznie aktywność kliniczną choroby i hamuje jej postęp.
2. Uzyskano obniżenie ogólnej skali niepełnosprawności u wszystkich pacjentów/ ochotników o średnio 2,0 punkty z 4,0 pkt. do 2,0 pkt. w skali EDSS.
3. Uzyskano obniżenie symptomów stwardnienia rozsianego o 50,00% w stosunku do wartości początkowej symptomów choroby przed wykonaniem transferu.



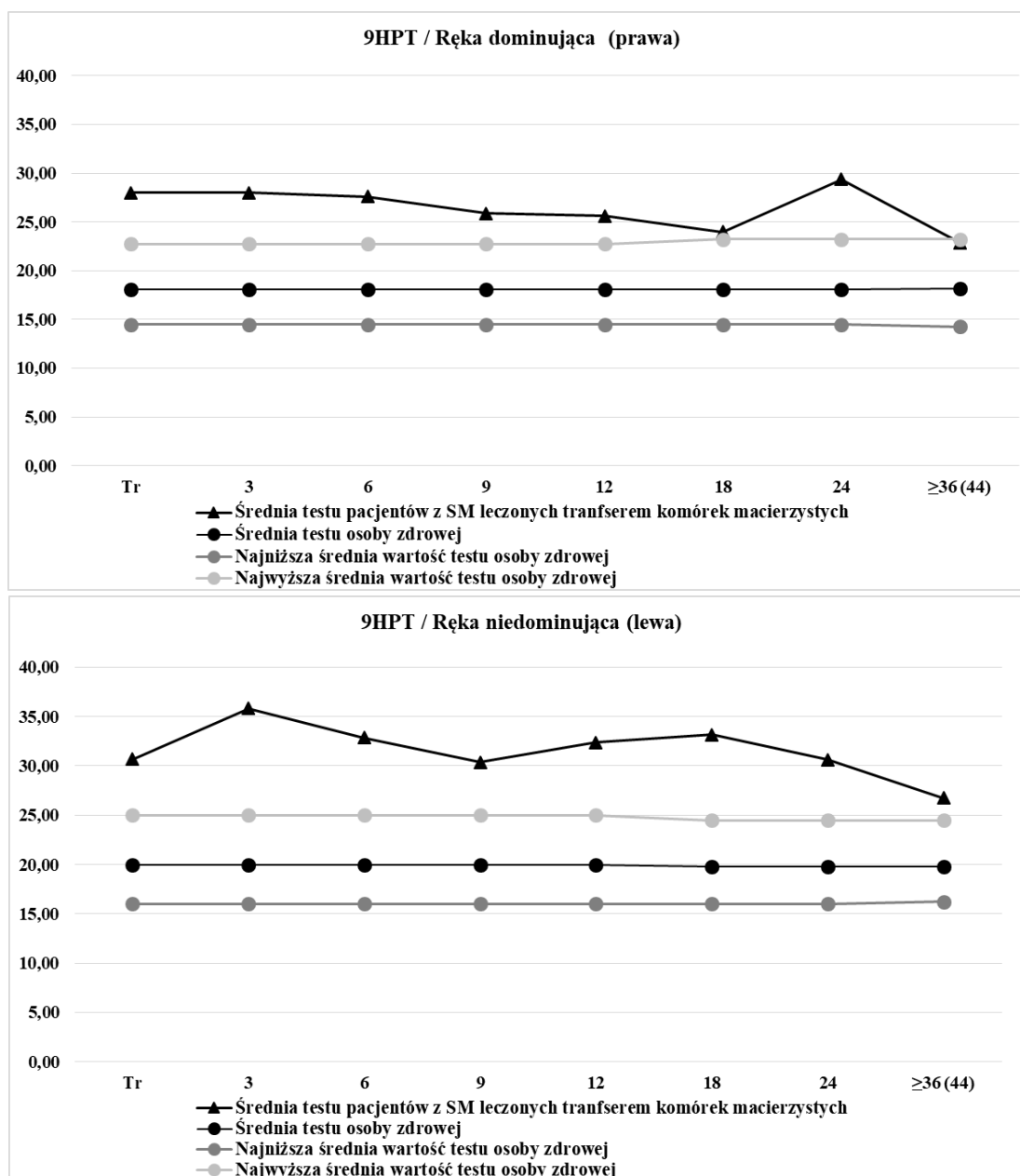
Ryc. 18. Ocena neurologiczna w skali EDSS w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień zaawansowania stwardnienia rozsianego w % w odniesieniu do wartości wskaźnika EDSS przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Mediana EDSS oceny wszystkich pacjentów / ochotników eksperymentu medycznego.

4. Uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej pacjentów/ ochotników, gdzie zakres pokonywanego dystansu wzrósł średnio 2,3 razy i zbliżył się do dystansu określanego jako „dystans nieograniczony” w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu.



Ryc. 19. Pokonywany dystans swobodnego chodzenia w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę długości pokonywanego dystansu w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie stopień wzrostu dystansu swobodnego chodzenia w % w odniesieniu do wartości pokonywanego dystansu przed autologicznym transferem dożylnym nie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy). Mediana oceny wszystkich pacjentów / ochotników eksperymentu medycznego.

5. Uzyskano znaczącą poprawę wydolności ruchowej – manualnej pacjentów/ ochotników kończyn górnych w teście 9HPT w odniesieniu do rezultatów dla ręki dominującej jak i niedominującej w stosunku do wartości początkowej przed wykonaniem transferu.



Ryc. 20. Czas podany w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test w przebiegu eksperymentu medycznego (tj. w okresie ≥ 36 (44) miesięcy) dla ręki dominującej i niedominującej. Ocenę stanu neurologicznego, a w tym ocenę szybkości wykonania 9-Hole Peg Test w pierwszym punkcie czasowym oznaczonym jako „Tr” (wizyta, na której przeprowadzono pobranie szpiku kostnego i autologiczny transfer dożylny komórek macierzystych) prowadzono przed transferem. Rycina prezentuje równocześnie średni czas w sekundach wykonania 9-Hole Peg Test przez osoby zdrowe oraz wartość najwyższą i najniższą wykonania tego testu dla ręki dominującej i niedominującej. Podane wartości maksymalna, minimalna oraz średnia uwzględniają płeć oraz wiek. Średnia oceny wszystkich pacjentów / ochotników eksperymentu medycznego.

6. Zaobserwowano zmniejszanie się pola powierzchni plak w obrazie rezonansu magnetycznego, związaną z odnową i regeneracją miejsc zmienionych trwale przez stwardnienie rozsiane potencjalnie związaną z neuroprotekcją i regeneracją komórek oligodendrocytów (endogenną oraz stymulowaną przez transfer komórek macierzystych) oraz potencjalnie remielinizację włókien nerwowych, która związana jest z poprawą szybkości przewodzenia obserwowaną w teście 9NHT dla kończyn górnych.
7. Zaobserwowano wpływ immunoregulacyjny jednorazowego, dożylnego transferu autologicznych komórek macierzystych separowanych ex vivo ze szpiku kostnego w przebiegu stwardnienia rozsianego w obrazie rezonansu. Wzmacnianie się zmian (plak) po podaniu kontrastu na obrazach MRI wskazuje na obecność procesu zapalnego. Proces ten został wygaszony po podaniu komórek macierzystych. U żadnego z pacjentów nie obserwowano w późniejszej ocenie klinicznej aktywnego procesu zapalnego w obrębie centralnego układu nerwowego w obrazach MRI.
8. Można kontynuować terapię stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem dożylnego autologicznego transferu komórek macierzystych szpiku kostnego z uwagi na jego skuteczność i bezpieczeństwo. Uzyskane wyniki terapii wskazują, iż ten sposób leczenia może być stosowany wielokrotnie.

Zatwierdzili:

Główny Badacz

Sponsor Eksperymentu Medycznego

GLÓWNY BADACZ

Data	
Miejscowość	
Podpis Głównego Badacza	

SPONSOR EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO

Data	
Miejscowość	
Podpis Sponsora Eksperymentu Medycznego	