



BP.4320.17.2019.TN

Warszawa, dnia 30 października 2019 r.

**Sz. P.**

**Maciej Miłkowski**

**Podsekretarz Stanu**

**Ministerstwo Zdrowia**

**Dotyczy:**     **przygotowanie opinii Prezesa Agencji w zakresie merytorycznej zasadności wprowadzenia zmiany zapisów treści programu lekowego *B.102 Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni* poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe.**

W odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem o znaku: PLR.4604.1124.2019.PB z dnia 26 września 2019 r. na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowych zapisach programu lekowego *B.102 Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni*, poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe, proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią Prezesa Agencji w przedmiotowej sprawie.



Prezes Agencji mając na uwadze opinię Rady Przejrzystości odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów, uznaje za możliwe wprowadzenie wnioskowanej zmiany sposobu podania nusinersenu poprzez nakłucie podpotyliczne.

Należy jednak zauważyć, że Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza (nusinersen) wskazuje, że lek jest przeznaczony do podania dooponowo przez nakłucie lędźwiowe, co uwzględniono w aktualnych zapisach programu lekowego. Niemniej w ChPL nie wskazano sposobu postępowania, w przypadku przeciwwskazań do podania leku drogą nakłucia lędźwiowego.

W celu oceny możliwości wprowadzenia omawianych zmian przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych oraz zwrócono się o opinię ekspertów klinicznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- badanie retrospektywne Gong 2017, którego celem było dostarczenie informacji na temat powikłań i wykonalności techniki nakłucia bocznego potylicznego (ang. *lateral atlanto-occipital space puncture*) oraz jego potencjalnych zalet w stosunku do tradycyjnych technik nakłuwania podpajęczynówkowego. W badaniu przeanalizowano retrospektywnie 1008 zabiegów wykonanych u 667 pacjentów pod kątem wskaźnika powodzenia i powikłań. Pacjentów obserwowano przez 1 tydzień po nakłuciu.
- 1 przegląd systematyczny: Michaelson 2018 (4 badania);
- 4 serie przypadków: Mousa 2018, Nascene 2018, Ortiz 2018 i Veerapandiyan 2018.

Wyniki badania Gong 2017 wskazują, że spośród 1008 nakłuć 991 (98,3%) udało się, a 17 (1,7%) nie powiodło się. Piętnastu pacjentów (2,25%) zgłosiło ból w ipsilateralnym zewnętrznym kanale słuchowym lub głębokiej tkance miękkiej, 32 pacjentów (4,80%) miało przejściowy wzrost ciśnienia krwi, a 1 pacjent (0,15%) miał niedociśnienie śródczaszkowe po nakłuciu. Powikłania te zostały całkowicie rozwiązane we wszystkich przypadkach. Nie było żadnych poważnych komplikacji.

Wnioski opisane w badaniu wskazują, że nakłucie boczne przestrzeni potylicznej jest wykonalną techniką nakłucia podpajęczynówkowego do diagnostyki klinicznej i leczenia. Jest to związane z niższym odsetkiem powikłań niż w przypadku bocznego nakłucia C1–2 lub tradycyjnego (podpotylicznego) nakłuwania cisterna magna. Technika ta może mieć potencjał w diagnostyce neurologicznej oraz w leczeniu.

Według autorów badania Gong 2017 nakłucie lędźwiowe może nie być odpowiednie dla niektórych pacjentów wymagających nakłucia podpajęczynówkowego, podczas gdy nakłucie boczne C1–2 i nakłucie cisterna magna budzą obawy dotyczące bezpieczeństwa.

W przeglądzie Michelson 2018 odnaleziono informację na temat podania nusinersenu za pomocą bocznego nakłucia szyjnego (ang. *lateral cervical puncture*) C1–2 u pacjentów, u których dostęp lędźwiowy nie był możliwy. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że alternatywne drogi podawania nie zostały ocenione pod kątem dostarczania leku i są związane z dodatkowym ryzykiem proceduralnym.

Wnioski z odnalezionych opisów przypadków:

- Mousa 2018 – U 2/26 pacjentów z SMA (rdzeniowy zanik mięśni, ang. *spinal muscular atrophy*) podano lek drogą nakłucia szyjnego C1/C2 oraz u 1 pacjenta drogą nakłucia podpotylicznego pod kontrolą obrazu radiologicznego. Nie zaobserwowano bezpośrednich i długoterminowych powikłań po zabiegu.
- Nascene 2018 – Autorzy wskazują, że w przypadkach, gdy wykonanie nakłucia lędźwiowego jest z pewnych względów niemożliwe do wykonania, uważa się nakłucie podpotyliczne lub szyjne za dostęp alternatywny. Pomimo wystąpienia ryzyka możliwych powikłań takiego nakłucia jest ono uważane za procedurę bezpieczną, jeśli wykonywane jest przez doświadczonego specjalistę.
- Ortiz 2018 – W publikacji przeanalizowano 14 kolejnych zabiegów nakłucia szyjnego pod kontrolą USG w celu podania nusinersenu z miejscowym znieczuleniem u 4 pacjentów. Nakłucia zostały pomyślnie wykonane pod względem technicznym. Nie wystąpiły większe komplikacje, jedynie u 2 pacjentów zaobserwowano bóle głowy, które ustąpiły w ciągu 24 godzin po zabiegu. W publikacji wskazano, że metoda podania dooponowego nusinersenu nakłuciem szyjnym pod kontrolą USG pozwala na podanie leku u osób ze zwyrodnieniami kręgosłupa, u których nakłucie lędźwiowe jest niemożliwe. Kontrola USG pozwala na bieżąco monitorować zabieg oraz potencjalnie pozwala uniknąć znieczulenia ogólnego u dzieci. Wg autorów publikacji nakłucia szyjne wykonuje się rutynowo u dorosłych pacjentów podczas badania mielografii szyjnej i należy rozważyć taką opcję wśród dzieci z SMA jako formę podania dooponowego.
- Veerapandiyam 2018 – U 3 pacjentów z SMA w związku z brakiem możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego z powodu operacji stabilizacji kręgosłupa piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego z powodu nasilonej skoliozy podawano

nusinersen poprzez nakłucie szyjne C1/C2. Pacjentom podano 4 dawki nasycające i pierwszą dawkę podtrzymującą, wszystkie 15 procedur podania leku zakończyło się pomyślnie i było dobrze tolerowane przez pacjentów. Wg autorów publikacji nakłucie szyjne jest alternatywną drogą podania dooponowego nusinersenu u pacjentów z SMA oraz anatomią kręgosłupa, która uniemożliwia nakłucie lędźwiowe.

Opinie ekspertów nie wskazują na różnice między zastosowaniem leku poprzez nakłucie lędźwiowe a nakłuciem podpotylicznym, jednak zwracają uwagę, że taki sposób podania powinien być rozważany jedynie w wyjątkowych sytuacjach, a jego wykonanie wymaga specjalistycznej wiedzy i umiejętności. Eksperci ocenili, że zmiana sposobu podania nie spowoduje różnic w zakresie biodostępności i dystrybucji leku.

Wskazali jednak, że istnieje większe ryzyko uszkodzenia rdzenia kręgowego, związane z ocenianym sposobem podania niż podczas podania drogą nakłucia lędźwiowego. Niemniej jednak, opinie ekspertów wskazują, że korzyści wynikające z podania leku przeważają nad możliwymi powikłaniami wynikającymi ze sposobu podania leku.

Biorąc pod uwagę opisane powyżej badania i opinie ekspertów Prezes Agencji uważa, za uzasadnione wprowadzenie wnioskowanej zmiany w zapisach programu lekowego B.12.

## **Piśmiennictwo**

1. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Opracowanie nr: OT.4320.28.2019.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 351/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B 102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni”