



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Data ukończenia: 23 październik 2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. European Public Assessment Reports)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal muscular atrophy)
SMN1	Kopia telomerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN)
SMN2	Kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
4. Ocena proponowanych zmian	9
4.1. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	9
4.3. Opinie ekspertów klinicznych	10
4.4. Wskazanie dowodów naukowych	10
5. Źródła.....	13
6. Załączniki.....	14

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

27.09.2019 r.,
PLR.4604.1124.2019.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) pismem znak PLR.4604.1124.2019.PB (data wpływu do AOTMiT 27.09.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie wydania opinii w zakresie merytorycznej zasadności wprowadzenia zmiany w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” polegającej na umożliwieniu podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Oceniana zmiana dotyczy sposobu podania leku Spinraza (nusinersen), który zgodnie z zapisami programu lekowego B.102 oraz ChPL powinien być podawany dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego.

Proponowana zmiana polega na umożliwieniu podania leku dooponowo drogą nakłucia podpotylicznego w przypadku kiedy nakłucie lędźwiowe nie jest możliwe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) to choroba o podłożu genetycznym, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych.

W kręgosłupie, w rogach przednich rdzenia kręgowego, znajdują się komórki zwane neuronami ruchowymi, które kontrolują mięśnie szkieletowe. W SMA neurony te tracą możliwość funkcjonowania, obumierają, co oznacza, że przestają przekazywać impulsy do mięśni. W skutego długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają zanikowi, czyli atrofii. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych.

Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka SMN (survival of motor neuron), chociaż istnieją też bardzo rzadkie rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni o innym podłożu. Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Białko to powstaje w procesach wewnątrzkomórkowych i nie może być dostarczone z zewnątrz. Niedobór białka SMA w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na piątym chromosomie w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie białka SMN. Gen ten oznaczany jest symbolem SMN1.

Źródło: Łusakowska 2016

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- G - Choroby układu nerwowego
 - G12 - Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne
 - G.12.0 – Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego dziecięcy, typu I (Werdniga-Hoffmana)
 - G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego

SMA dzieli się na cztery typy:

- Typ I (SMA 1) – objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym, i jest postacią najcięższą, a także najczęstszą, niemal połowa przypadków SMA to postać pierwsza. Osłabienie pojawia się w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia, a niemowlę ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przełykaniem i nie jest w stanie utrzymać głowy pionowo, przewracać się na bok ani siedzieć bez oparcia. Pacjent wymaga opieki paliatywnej, wspomaganie oddechu, właściwego postępowania w przypadku zakrzuszeń, sztucznego dożywiania.
- Typ II (SMA 2) – objawia się w późnym niemowlęctwie, albo wczesnym dzieciństwie, najczęściej między 6. a 18. miesiącem życia. Niezależnie od czasu wystąpienia pierwszych objawów, jeżeli dziecko było w stanie samodzielnie (bez oparcia) utrzymać pozycję siedzącą, nawet gdyby później zatraciło tę umiejętność, to jest to SMA 2. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie ksobne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia). Nogi słabną zwykle wcześniej niż ręce, które, choć także tracą siłę, pozostają sprawne najdłużej, pozwalając wykonywać najbardziej niezbędne czynności. Największe zagrożenie stanowi osłabienie mięśni odpowiedzialnych za oddychanie, dlatego niezbędna jest opieka pulmonologiczna. Konieczne może okazać się czasowe lub stałe wprowadzenie wspomaganie oddechu, najczęściej nieinwazyjnego. Bardzo wczesnie może pojawić się skrzywienie kręgosłupa (najczęściej skolioza). Skolioza może powodować znaczny dyskomfort, utrudniać utrzymanie stabilnej pozycji i przemieszczanie, może też negatywnie wpływać na samoocenę oraz ograniczać i osłabiać funkcje oddechowe.
- Typ III (SMA 3) – objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym. Pacjent w którymkolwiek momencie był w stanie stać bez podparcia albo według innych lekarzy, zrobić samodzielnie trzy kroki. Osoby w tym stanie są w stanie samodzielnie chodzić do trzeciej lub czwartej dekady życia (typ 3b), czasem

jednak utrata zdolności chodzenia następuje jeszcze we wczesnym dzieciństwie (typ 3a). W typie SMA 3 obserwuje się ogromne zróżnicowanie nasilenia objawów.

- Typ IV (SMA 4) – występuje w wieku dorosłym, zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia. W tej postaci przebieg choroby jest najłagodniejszy – zazwyczaj chory doświadcza tylko trudności z chodzeniem.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny).

Obok rdzeniowego zaniku mięśni związanego z mutacją genu SMN1 na chromosomie 5 znanych jest kilkadziesiąt schorzeń o podobnych objawach i nazwie, wywołanych przez obumieranie neuronów w rdzeniu kręgowym, ale związanych z mutacjami w innych genach.

Źródło: Łusakowska 2016

Diagnostyka

Pierwszym etapem diagnozowania jest zwykle wywiad rodzinny oraz proste, niebolesne badanie neurologiczne, które pozwoli wykluczyć inne podobne schorzenia (np. dystrofie mięśniowe). W razie podejrzenia SMA lekarz neurolog kieruje pacjenta do poradni genetycznej w celu wykonania badania genetycznego. Badanie takie wykonuje się najczęściej z krwi żyłnej albo z wymazu z ust. Obecnie w diagnostyce SMA rzadko wykonuje się biopsję mięśnia – badanie niegdyś standardowe, polegające na chirurgicznym pobraniu niewielkiego wycinka mięśnia (najczęściej z uda) i jego analizie pod mikroskopem. Pierwsze objawy rdzeniowego zaniku mięśni u dorosłych mogą przypominać objawy innej choroby nerwowo-mięśniowej – stwardnienia zanikowego bocznego (ALS). Czasami schorzenia te są mylone na wczesnych etapach diagnozy.

Źródło: Łusakowska 2016

Leczenie

Opieka/leczenie chorych na SMA obejmuje, m.in:

- Opiekę paliatywną;
- Sztuczne dożywianie (gastrostomia, dieta przemysłowa);
- Fizjoterapię;
- Sprzęt i wyposażenie medyczne pomagające w siedzeniu, staniu i chodzeniu (lekkie ortezy, chodziki, pionizatory, elektryczne wózki inwalidzkie, specjalistyczne fotele);
- Stałą opiekę pulmonologiczną (rehabilitacja oddechowa, oczyszczanie dróg oddechowych, wspomaganie kaszlu, konieczne może być czasowe lub stałe wprowadzenie wspomaganie oddechu, najczęściej nieinwazyjnego, rzadziej tracheotomia, właściwe postępowanie w przypadku zakrzuszeń).
- Regularne monitorowanie wydolności oddechowej (pulsoksymetr, całonocne badanie stężenia tlenu i dwutlenku węgla we krwi, badania spirometryczne);
- Profilaktykę negatywnych skutków skrzywienia kręgosłupa – gorsety ortopedyczne, u starszych dzieci chirurgiczna korekcja skoliozy;
- Wzmacnianie odporności dziecka, unikanie kontaktów z osobami zainfekowanymi, szczepienia;
- Zapobieganie przykurczom mięśniowym (fizjoterapia, ortezy) i odwapnieniu kości (np. codzienne spędzanie czasu w pozycji stojącej);
- Dietę (częste posiłki o niskim indeksie glikemicznym) i suplementację (m.in. witamina D);
- Farmakoterapia (obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu SMA jest nusinersen).

Źródło: Łusakowska 2016

Epidemiologia

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. osoba. Oznacza to, że w którymś momencie życia SMA rozwinie się średnio u jednego na 6 000 noworodków. Częstość występowania tej wady genetycznej jest podobna w innych dużych krajach Europy, chociaż w niektórych regionach obserwuje się znacznie wyższe albo znacznie niższe występowanie SMA. Zasadniczo im mniej dana populacja miesza się z innymi, tym częściej mogą u jej członków wystąpić choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie. W niektórych krajach Bliskiego Wschodu nosicielem SMA jest jedna na 20 osób. W dużej części Europy

odsetek nosicieli oscyluje wokół jednej na 35-45 osób. W USA natomiast nosicielem jest średnio jedna na 54 osoby, a SMA rozwinię się średnio u jednego na 11 000 noworodków.

Źródło: Łusakowska 2016

SMA to druga, po zwłóknieniu torbielowatym, najczęstsza śmiertelna choroba autosomalna recesywna, z częstością występowania w zakresie 1/6 000-10 000 żywych urodzeń (nosicielstwo: 1/40-1/60).

Źródło: D'Amico 2011

Ankietowani przez Agencję eksperci szacują, że obecna liczba chorych na SMA w Polsce mieści się w zakresie: 55-105 (SMA1), 200-350 (SMA2) i 300-400 (SMA3), a liczba nowych zachorowań w ciągu roku: 20-50 (SMA1), 5-15 (SMA2) i 5-15 (SMA3).

Rokowanie

Śmiertelność jest zależna od wieku pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze objawy. Wysoka śmiertelność jest związana z wczesną postacią choroby. W przypadku SMA1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 r.ż. Chorzy z SMA2 w większości przypadku dożywają dorosłości. Długość życia osób z łagodną postacią SMA nie odbiega od przeciętnej - osoby takie często zakładają rodziny, mają duże osiągnięcia akademickie i zawodowe.

Źródło: MedScape (<https://emedicine.medscape.com/article/1181436-overview#a6>), Łusakowska 2016

4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanej zmiany w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” polegającej na podaniu leku dooponowo drogą nakłucia podpotylicznego w przypadku kiedy podanie dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe.

4.1. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W ChPL nie ma odniesień do alternatywnej drogi podania, w tym do nakłucia podpotylicznego, można zatem przyjąć, że takie podanie leku wiązać się będzie z zastosowaniem nusinersenu off-label.

Zgodnie z ChPL Spinraza:

„Leczenie produktem leczniczym Spinraza może zlecać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA, ang. spinal muscular atrophy).

Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie przez eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do ryzyka zastosowania produktu Spinraza. Pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN (ang. survival motor neuron).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Spinraza przeznaczony jest do podawania dooponowego przez nakłucie lędźwiowe.

Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie.

Leczenie produktem leczniczym Spinraza należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.

Czas trwania leczenia

Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności tego produktu leczniczego. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie, stosownie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie (...).

Sposób podawania

Lek powinien podawać fachowy personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłucia lędźwiowego.

Produkt leczniczy Spinraza podaje się w ciągu 1 do 3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wkłuwać się przez skórę w miejscu, gdzie na skórze występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Zaleca się, aby przed podaniem produktu leczniczego Spinraza usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu leczniczego Spinraza, która ma być wstrzyknięta.

Podanie produktu leczniczego Spinraza, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, może wymagać sedacji.

Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) podczas przeprowadzania dooponowego podania produktu leczniczego Spinraza, szczególnie u młodszych pacjentów oraz u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Przy przygotowaniu i podawaniu produktu leczniczego Spinraza należy stosować technikę aseptyczną; patrz instrukcja stosowania (...).

4.3. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymane opinie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Dr hab. med. Adam Kobayashi – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	
Czy i w jaki sposób podanie leku dooponowo poprzez nakłucie podpotyliczne różni się od podania poprzez nakłucie lędźwiowe	Podanie leku nusinersen dooponowo przez nakłucie podpotyliczne, podobnie jak w przypadku podanie przez nakłucie lędźwiowe ma na celu dostarczenie leku do przestrzeni płynowej kanału kręgowego, w związku z tym obydwie metody nie będą się różnić w zakresie biodostępności i dystrybucji leku. Różnica polega jedynie na miejscu wkłucia igły punkcyjnej do kanału kręgowego.
Czy kilkukrotne podanie leku poprzez nakłucie podpotyliczne wiąże się z potencjalnymi powikłaniami w stosunku do podania leku poprzez nakłucie lędźwiowe	Podanie leku przez nakłucie podpotyliczne wiąże się z nieco wyższym ryzykiem niż przez podanie przez nakłucie lędźwiowe. Jest to głównie związane z technicznym wykonaniem nakłucia, a nie podaniem nawet kilkukrotnym podaniem leku. W szyjnym odcinku kanału kręgowego przebiega rdzeń kręgowy i w związku z tym przy nieodpowiednio technicznie wykonanym nakłuciu istnieje ryzyko jego uszkodzenia. Jednak korzyści wynikające z podania leku przeważają nad możliwymi powikłaniami. Nakłucie podpotyliczne jest standardowo wykorzystywane np. do diagnostycznego pobrania płynu mózgoworodzeniowego zwłaszcza u dzieci.
Opinia własna	W literaturze istnieją jedynie opisy przypadków podania leku nusinersen przez nakłucie podpotyliczne – z dobrym efektem i bez wystąpienia ciężkich powikłań. U chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni często występują zniekształcenia kręgosłupa, które mogą w znacznym stopniu utrudnić lub uniemożliwić prawidłowe wykonanie nakłucia lędźwiowego. W takich sytuacjach jak najbardziej możliwe jest podanie leku nusinersen przez nakłucie podpotyliczne.

4.4. Wskazanie dowodów naukowych

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w dwóch etapach. W ramach pierwszego etapu przeszukano bazy medyczne pod kątem informacji dotyczących różnic pomiędzy podaniem dooponowym drogą nakłucia lędźwiowego (*ang. lumbar puncture*) a podaniem dooponowym drogą nakłucia podpotylicznego (*ang. occipital / sub-occipital puncture*). W ramach drugiego etapu wyszukiwano informacji dotyczących podania nusinersenu dooponowo drogą nakłucia podpotylicznego

W ramach pierwszego etapu przeszukano bazy Medline (via PubMed) oraz Cochrane Library pod kątem informacji dotyczących różnic pomiędzy podaniem dooponowym drogą nakłucia lędźwiowego (*ang. lumbar puncture*) a podaniem dooponowym drogą nakłucia podpotylicznego (*ang. occipital / sub-occipital puncture*). Kryteria włączenia były następujące:

Populacja: nie zawężano pod kątem populacji;

Interwencja / Komparator: podawanie leków dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego lub podpotylicznego;

Punkty końcowe: nie zawężano pod kątem punktów końcowych;

Typ badań: przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania eksperymentalne z lub bez grupy kontrolnej, artykuły poglądowe. Wyłączono serie i opisy pojedynczych przypadków.

Inne: artykuły w języku polskim lub angielskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

W wyniku opisanego powyżej wyszukiwania włączono do opracowania 1 pracę – badanie retrospektywne Gong 2017, kluczowe informacje z włączonej publikacji przedstawiono poniżej.

Gong 2017

Analiza retrospektywna dotycząca techniki nakłucia bocznego przestrzeni potylicznej (*ang. lateral atlanto-occipital space puncture*). Według autorów 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.

Cel: celem badania było dostarczenie informacji na temat powikłań i wykonalności techniki nakłucia bocznego potylicznego (*ang. lateral atlanto-occipital space puncture*) oraz jej potencjalnych zalet w stosunku do tradycyjnych technik nakłuwania podpajęczynówkowego.

Metody: przeanalizowano retrospektywnie 1008 zabiegów wykonanych u 667 pacjentów pod kątem wskaźnika powodzenia i powikłań. Pacjentów obserwowano przez 1 tydzień po nakłuciu.

Wyniki: 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: nakłucie boczne przestrzeni potylicznej (*ang. lateral atlanto-occipital space puncture*) 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.

Dodatkowo przeprowadzono drugi etap wyszukiwania, w ramach którego wyszukiwano informacji dotyczących podania nusinersenu dooponowo drogą nakłucia podpotylicznego w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Kryteria włączenia były następujące:

Populacja: nie zawężano pod kątem populacji;

Interwencja: podanie nusinersenu dooponowo drogą nakłucia podpotylicznego;

Komparator: nie zawężano

Punkty końcowe: nie zawężano pod kątem punktów końcowych;

Typ badań: nie zawężano ze względu na typ badań;

Inne: artykuły w języku polskim lub angielskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

W wyniku opisanego powyżej wyszukiwania włączono do opracowania 5 publikacji – 1 przegląd systematyczny (Michaelson 2018) oraz 4 serie przypadków (Mousa 2018, Nascene 2018, Ortiz 2018 i Veerapandiyam 2018), kluczowe informacje z włączonych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Publikacja	Wnioski
Mousa 2018 „A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy” Seria przypadków	W serii 26 przypadków dzieci z SMA u których podano łącznie 104 dawek leku – u 2 pacjentów podano lek drogą nakłucia szyjnego C1/C2 oraz u 1 pacjenta drogą nakłucia podpotylicznego pod kontrolą obrazu radiologicznego. Nie zaobserwowano bezpośrednich ani długoterminowych powikłań po zabiegu.
Nascene 2018 „Transforaminal Lumbar Puncture: An Alternative Technique in Patients with Challenging Access” Seria przypadków	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.
Veerapandiyam 2018 Cervical puncture to deliver nusinersen in patients with spinal muscular atrophy Seria przypadków	W serii 3 opisanych przypadków u 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.

<p>Ortiz 2018 „Ultrasound-guided cervical puncture for nusinersen administration in adolescents.” Seria przypadków</p>	<p>W publikacji przeanalizowano 14 kolejnych zabiegów nakłucia szyjnego pod kontrolą USG w celu podania nusinersenu z miejscowym znieczuleniem u 4 pacjentów.</p> <p>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.</p> <p>Nowa i skuteczna metoda podania dooportunowego 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.</p> <p>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 dooportunowego.</p>
<p>Michelson 2018 „Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy” Przegląd systematyczny badań dotyczących nusinersenu w SMA</p>	<p>Jedyna informacja dotycząca drogi podania nusinersenu dotyczyła pacjentów, u których dostęp lędźwiowy jest niemożliwy, a podanie nusinersenu wykonywano za pomocą bocznego nakłucia szyjnego (<i>ang. lateral cervical puncture</i>) C1–2. Autorzy zwracają uwagę, że alternatywne drogi podawania nie zostały ocenione pod kątem dostarczania leku i są związane z dodatkowym ryzykiem proceduralnym.</p>

5. Źródła

ChPL Spinraza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza. Ostatnia aktualizacja: 19.09.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza [ostatni dostęp: 21.10.2019 r.]
Gong 2017	Dianrong Gong, Haiyan Yu, and Xiaoling Yuan; A new method of subarachnoid puncture for clinical diagnosis and treatment: lateral atlanto-occipital space puncture; J. Neurosurg July 28, 2017
Mousa 2018	Mousa MA, Aria DJ, Schaefer CM, Kaye RD, Abruzzo TA, Bernes SM, Willard SD, Riemann MC, Towbin RB. A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy. <i>Pediatr Radiol.</i> 2018 Nov;48(12):1797-1805. doi: 10.1007/s00247-018-4206-9. Epub 2018 Jul 18.
Michaelson 2018	Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, Armstrong MJ. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology.</i> 2018 Nov 13;91(20):923-933. doi: 10.1212/WNL.0000000000006502. Epub 2018 Oct 12.
Nascene 2018	Nascene DR, Ozutemiz C, Estby H, McKinney AM, Rykken JB. Transforaminal Lumbar Puncture: An Alternative Technique in Patients with Challenging Access. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2018 May;39(5):986-991. doi: 10.3174/ajnr.A5596. Epub 2018 Mar 22.
Ortiz 2018	Ortiz CB, Kukreja KU, Lotze TE, Chau A. Ultrasound-guided cervical puncture for nusinersen administration in adolescents. <i>Pediatr Radiol.</i> 2019 Jan;49(1):136-140. doi: 10.1007/s00247-018-4240-7. Epub 2018 Aug 30.
Veerapandiyan 2018	Veerapandiyan A, Pal R, D'Ambrosio S, Young I, Eichinger K, Collins E, Westesson PL, Kwon J, Ciafaloni E. Cervical puncture to deliver nusinersen in patients with spinal muscular atrophy. <i>Neurology.</i> 2018 Aug 14;91(7):e620-e624. doi: 10.1212/WNL.0000000000006006. Epub 2018 Jul 13.

6. Załączniki

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed), data wyszukiwania: 10.10.2019 r., etap I

nr	Zapytanie	Liczba rekordów
1	lumbar[Title/Abstract]	102868
2	occipital[Title/Abstract]	36442
3	suboccipital[Title/Abstract]	2950
4	sub-occipital[Title/Abstract]	104
5	((sub-occipital[Title/Abstract]) OR suboccipital[Title/Abstract]) OR occipital[Title/Abstract]	38992
6	((((sub-occipital[Title/Abstract]) OR suboccipital[Title/Abstract]) OR occipital[Title/Abstract])) AND lumbar[Title/Abstract]	326
7	puncture*[Title/Abstract]	44587
8	(puncture*[Title/Abstract]) AND (((((sub-occipital[Title/Abstract]) OR suboccipital[Title/Abstract]) OR occipital[Title/Abstract])) AND lumbar[Title/Abstract])	119
9	(puncture*[Title/Abstract]) AND (((((sub-occipital[Title/Abstract]) OR suboccipital[Title/Abstract]) OR occipital[Title/Abstract])) AND lumbar[Title/Abstract]) Filters: Humans	100

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed), data wyszukiwania: 15.10.2019 r., etap II

nr	Zapytanie	Liczba rekordów
1	Search "nusinersen" [Supplementary Concept]	90
2	Search (((ASO-10-27) OR ISIS-SMN(Rx)) OR ISIS-SMNRx) OR ISIS 396443) OR SPINRAZA	207
3	Search nusinersen	198
4	Search ((nusinersen) OR (((((ASO-10-27) OR ISIS-SMN(Rx)) OR ISIS-SMNRx) OR ISIS 396443) OR SPINRAZA)) OR "nusinersen" [Supplementary Concept]	207
5	Search puncture*[Title/Abstract]	44587
6	Search "Punctures"[Mesh]	109469
7	Search ("Punctures"[Mesh]) OR puncture*[Title/Abstract]	141090
8	Search (((("Punctures"[Mesh]) OR puncture*[Title/Abstract])) AND (((((nusinersen) OR (((((ASO-10-27) OR ISIS-SMN(Rx)) OR ISIS-SMNRx) OR ISIS 396443) OR SPINRAZA)) OR "nusinersen" [Supplementary Concept]))	22

Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 15.10.2019 r., etap II

nr	Zapytanie	Liczba rekordów
1	exp puncture/	18548
2	puncture.af.	69133
3	1 or 2	69133
4	nusinersen/	492
5	nusinersen.af.	526
6	spinraza.af.	134
7	ASO-10-27.af.	9
8	ISIS-SMNRx.af.	21
9	ISIS 396443.af.	14
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	553
11	3 and 10	60

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library, data wyszukiwania: 15.10.2019 r., etap II

nr	Zapytanie	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Punctures] explode all trees	2798

2	nusinersen	28
3	spinraza	3
4	"ASO-10-27"	0
5	"ISIS-SMN(Rx)"	0
6	"ISIS-SMNRx"	0
7	"ISIS 396443"	7
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	30
9	puncture	5468
10	#1 OR #9	7624
11	#8 AND #10	0

Diagram selekcji badań – etap II

