



**Opinia Prezesa**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**nr 78/2024 z dnia 31 października 2024 r.**  
**o projekcie programu polityki zdrowotnej pn.**  
**„Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej**  
**Polskiej na lata 2019-2026”, który uwzględnia zmianę dotyczącą**  
**panelu badań przesiewowych o badania w kierunku ciężkiego**  
**skojarzonego (złożonego) niedoboru odporności (SCID),**  
**galaktozemii oraz grupy 4 lizosomalnych chorób spichrzeniowych**  
**(choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz**  
**mukopolisacharydozy typu I (MPS-I), a także zmiany algorytmu**  
**badania przesiewowego dla mukowiscydozy.**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, pozytywnie opiniuję zmianę w projekcie programu polityki zdrowotnej pn.: „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”, polegającą na dodaniu panelu badań przesiewowych o badania w kierunku ciężkiego skojarzonego (złożonego) niedoboru odporności (SCID), galaktozemii oraz grupy czterech lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz mukopolisacharydozy typu I), a także zmianie algorytmu badania przesiewowego w kierunku mukowiscydozy, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

#### **Uzasadnienie**

Obecnie oceniany projekt dotyczy oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach aktualnej edycji programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”. Przedkładany dokument stanowi zmianę programu przyjętego przez Ministra Zdrowia w listopadzie 2022 r. W stosunku do poprzedniej wersji rozszerzono panel badań przesiewowych o badanie w kierunku sześciu chorób rzadkich: ciężkiego skojarzonego (złożonego) niedoboru odporności (SCID) (w teście podwójnym razem z będącym już w programie rdzeniowym zanikiem mięśni {SMA}); galaktozemii; grupy czterech lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz mukopolisacharydozy typu I {MPS-I}). Zmianie uległ również algorytm badania przesiewowego dla mukowiscydozy. Powyższy zakres zmian jest przedmiotem niniejszej opinii.

Wprowadzenie badań pozwala na wczesne wykrycie, wdrożenie terapii i zapobieganie poważnym powikłaniom zdrowotnym, co ma znaczące korzyści zarówno dla pacjentów, jak i systemu opieki zdrowotnej

Istnieją dowody naukowe i rekomendacje towarzystw naukowych, które popierają wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku ww. chorób. Niemniej należy zaznaczyć,

że odnalezione wytyczne kliniczne nie są w pełni spójne co do zasadności prowadzenia ww. badań przesiewowych, w szczególności większość rekomendacji nie zaleca prowadzenia badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Fabry'ego.

Uwzględniono także dane dotyczące doświadczeń międzynarodowych z realizacji takich badań w Europie (11 państw prowadzi badania przesiewowe w kierunku SCID, w 16 krajach badania obejmują galaktozemię, natomiast badania przesiewowe w kierunku chorób lizosomalnych są mniej rozpowszechnione, prowadzą je 3 państwa) i Stanach Zjednoczonych (wszystkie stany prowadzą badania w kierunku SCID i galaktozemii, 45 stanów prowadzi przesiew w kierunku mukopolisacharydozy typu I, 48 - choroby Pompe'go, badania przesiewowe wykrywające chorobę Fabry'ego i chorobę Gaucher'a są mniej rozpowszechnione, wykonywane odpowiednio w 8 i 6 stanach).

Uwagi Prezesa Agencji dotyczą następujących kwestii. W opiniowanym dokumencie zmieniono brzmienie jednego z celów szczegółowych, który jednak został sformułowany w sposób nieprawidłowy, tj. w postaci działania, co wymaga korekty. W opisie interwencji nie odniesiono się do szczegółowego opisu zaproponowanych zmian w postaci badań przesiewowych w kierunku ww. 6 nowych chorób rzadkich. Projekt zawiera niespójne informacje w zakresie długości okresu wdrażania pilotażowych badań przesiewowych w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych. W porównaniu do poprzedniej wersji PPZ, w etapach jego realizacji, zmiany wprowadzono również w wykazie badań potwierdzających/weryfikujących podejrzenie choroby, których nie uzasadniono.

Przedstawiony projekt badań przesiewowych stanowić będzie istotny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego i będzie wpływać na dalsze postępowanie z pacjentem. Istotnym jest zatem, aby w modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który wskutek realizacji programu zostanie opracowany, zaplanować dokładne monitorowanie szeroko zdefiniowanych zdarzeń następujących po diagnozie, czyli nie tylko zdarzeń medycznych.

### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia dotyczący badań przesiewowych w kierunku chorób wrodzonych u noworodków, który względem poprzednio opiniowanej edycji został rozszerzony o problemy zdrowotne, jakimi są następujące choroby rzadkie: ciężkie złożone niedobory odporności (SCID, ang. severe combined immunodeficiency), galaktozemia oraz choroby lizosomalne, w tym: choroba Pompe'go, choroba Fabry'ego, choroba Gaucher'a oraz mukopolisacharydoza typu I (MPS I).

Obecnie oceniany projekt jest kontynuacją poprzedniej edycji programu prowadzonej w latach 2015-2018, do której Prezes Agencji wydał opinię warunkowo pozytywną nr 1/2015 z dnia 5 stycznia 2015 r. Następnie program był kontynuowany w kolejnych latach. W 2020 roku w Agencji oceniano zmianę dotyczącą rozszerzenia panelu badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach ww. PPZ. Wówczas Prezes Agencji wydał opinię negatywną nr 97/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. Następnie do Agencji wpłynął poprawiony projekt PPZ, który otrzymał opinię pozytywną warunkowo nr 8/2021 z dn. 8 lutego 2021 r.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.), wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

## Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

### Znaczenie problemu zdrowotnego

Analizowany zmiany projektu PPZ obejmują rozszerzenie badań przesiewowych w kierunku następujących chorób rzadkich: ciężkie złożone niedobory odporności (SCID, ang. severe combined immunodeficiency), galaktozemię oraz choroby lizosomalne, w tym: chorobę Pompe'go, chorobę Fabry'ego, chorobę Gaucher'a oraz mukopolisacharydozę typu I (MPS I). Podano obszerny opis poszczególnych jednostek chorobowych, ich objawy, a także sposoby diagnostyki i leczenia.

Wprowadzenie badań pilotażowych dla badań przesiewowych SCID, galaktozemii oraz wybranych chorób lizosomalnych uzasadniono wskazując, że *„dostępność leczenia dla tych chorób stanowi istotny warunek dla wprowadzenia badań przesiewowych. Wczesne wykrycie tych schorzeń pozwala na wdrożenie terapii w fazie przedobjawowej, co jest kluczowe dla poprawy prognozy oraz jakości życia pacjentów.”* Powołano się także na doświadczenia międzynarodowe, wskazując że potwierdzają skuteczność takich badań. Zgodnie z projektem *„SCID, oraz galaktozemia są już objęte obowiązkowymi badaniami przesiewowymi w wielu rozwiniętych krajach, w tym w USA i większości krajów europejskich.”* Argumentowano, że *„wprowadzenie tych badań do polskiego programu przesiewowego pozwoli na synchronizację z międzynarodowymi standardami i praktykami, co przyczyni się do podniesienia jakości opieki zdrowotnej w Polsce.”* Odniesiono się także do przeprowadzonych badań pilotażowych, w tym tych realizowanych w ramach programów transgranicznych, konkludując, że potwierdziły one skuteczność i opłacalność testów przesiewowych dla SCID i galaktozemii. Zgodnie z treścią proponowanych zmian, *„kontynuacja prac ma na celu dalsze doskonalenie testów i integrację z istniejącymi programami przesiewowymi, co pozwoli na efektywne wykorzystanie zasobów i technologii w Polsce.”* Wskazano, że *„planowane badania pilotażowe mają na celu dalsze doskonalenie metod i zapewnienie ich efektywności przed pełnym wdrożeniem. Dzięki temu możliwe będzie dokładne dopasowanie metod do lokalnych warunków oraz uzyskanie niezbędnych danych do ewentualnego rozszerzenia programu przesiewowego.”*

Projekt programu zawiera wykaz piśmiennictwa, na podstawie którego przygotowana została treść problemu zdrowotnego.

W kwestii danych epidemiologicznych w zakresie chorób rzadkich uwzględnionych w ocenianym projekcie, odniesiono się do częstości występowania ww. jednostek chorobowych w populacji ogólnej. Wskazano, że SCID występuje u ok. 1/55 000-60 000 osób, galaktozemia – u ok. 1/40-60 tys. osób rasy kaukaskiej, choroba Pompe'go – u ok. 1/10-50 tys. osób, choroba Fabry'ego – u ok. 1/50-120 tys. osób, choroba Gaucher'a – u ok. 1/50-140 tys. osób, natomiast MPS I – u ok. 1/100-170 tys. osób. Dodatkowo w projekcie wskazano, że *„po wprowadzeniu do Programu badań dla 6 kolejnych chorób szacuje się, że będą one wykrywane u następnych 30-35 osób”.*

Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 nie uwzględniają danych dotyczących przedmiotowego problemu zdrowotnego.

### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest *„obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób”.* Jego brzmienie nie uległo modyfikacji względem pierwotnego projektu PPZ.

W treści projektu uzupełniono jeden z pięciu celów szczegółowych z poprzedniej edycji PPZ o element związany z badaniem pilotażowym i zaproponowano brzmienie: *„opracowanie i wdrożenie nowego modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który obejmuje (...) badania pilotażowe i walidację nowych testów przesiewowych”.* Należy zaznaczyć, że powyższy cel szczegółowy został sformułowany w sposób nieprawidłowy, w postaci działania i zasadna jest jego przeformułowanie. Ponadto należy zaproponować miernik efektywności, które pozwoli na weryfikację i ocenę stopnia realizacji celu, w szczególności mając na uwadze pilotażowy charakter badań, co ujęto wskazując, że mają one *„na celu dalsze doskonalenie metod i zapewnienie ich efektywności przed pełnym wdrożeniem. Dzięki*

temu możliwe będzie dokładne dopasowanie metod do lokalnych warunków oraz uzyskanie niezbędnych danych do ewentualnego rozszerzenia programu przesiewowego.”

Uzupełniono jeden z mierników efektywności względem poprzednio ocenianego PPZ tj. dla celu wskazanego w punkcie piątym „miernikiem efektywności będzie: a) czas transportu próbki krwi ze szpitala do laboratorium na następny dzień roboczy (duże miasta), do 3 dni roboczych (małe miejscowości) dla co najmniej 80% oddziałów do końca 2019 r. wprowadzenie dla opiekunów prawnych noworodków możliwości monitorowania etapów badań przesiewowych ich dziecka na dedykowanej stronie internetowej z zabezpieczeniem przed nieuprawnionym dostępem i zapewniającą adekwatną ochronę danych osobowych, do końca 2024 r. oraz przeprowadzenie walidacji nowych testów przesiewowych do końca 2026 r.”. Należy zaznaczyć, że zgodnie z definicją, mierniki efektywności powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Zaproponowana zmiana polega jedynie na doprecyzowaniu czasu transportu dla dużych i małych miejscowości. Pozostałe wskaźniki przedstawione w PPZ nie uległy zmianie względem poprzedniej wersji programu.

Dodatkowo należałoby przedstawić cele szczegółowe oraz mierniki efektywności w odniesieniu do każdej z chorób uwzględnionych w projekcie.

#### Populacja docelowa

Populacją docelową programu są wszystkie dzieci urodzone w Polsce, bez względu na narodowość opiekunów prawnych oraz status ubezpieczenia. Zgodnie z danymi pozyskanymi ze strony internetowej GUS w 2023 r. urodziło się 272 451 dzieci. Pierwotnie założono, że w latach 2019-2022 program obejmie ok. 350 tys. dzieci rocznie – łącznie ok. 1,4 mln. Z kolei w grudniu 2023 r. zaktualizowano założenia dla lat 2023-2026, w których przyjęto liczbę urodzeń w tych latach na poziomie 275 tys. rocznie – łącznie 1,1 mln. Z uwagi na dalszą tendencję spadkową liczby urodzeń w Polsce, w lipcu 2024 r. założenia dla roku 2026 zmniejszono do 240 tys. urodzeń. Ze względu na obserwowaną od kilku lat tendencję spadkową liczby urodzeń żywych, oszacowania liczebności populacji docelowej PPZ dot. większości badań przesiewowych można uznać za poprawne.

Kryteria włączenia i wyłączenia z programu nie uległy zmianie w stosunku do poprzedniej wersji PPZ.

#### Interwencja

W kontekście badań przesiewowych w kierunku nowych chorób rzadkich tj. ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID) (w teście podwójnym z SMA), galaktozemii oraz grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz mukopolisacharydozy typu I (MPS-I)) zaplanowano stopniowe wdrażanie programu.

W 2024 r. zaplanowano wykonanie: 10 tys. badań w kierunku SMA/SCID, 15 tys. badań w kierunku galaktozemii oraz 15 tys. badań w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych.

W 2025 r. zaplanowano wykonanie: 60 tys. badań w kierunku SMA/SCID, 60 tys. badań w kierunku galaktozemii oraz 60 tys. badań w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych.

W 2026 r. zaplanowano wykonanie: 240 tys. badań w kierunku SMA/SCID, 240 tys. badań w kierunku galaktozemii oraz 240 tys. badań w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych.

Należy zaznaczyć, że w opisie interwencji nie odniesiono się do szczegółowego opisu zaproponowanych zmian w postaci badań przesiewowych w kierunku SCID (w teście podwójnym z SMA), galaktozemii oraz grupy 4 lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz MPS-I), jednak część informacji uwzględniono w ramach opisu problemu zdrowotnego.

#### *Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID)*

Odnośnie ciężkich złożonych niedoborów odporności wskazano, że „planowane jest wprowadzenie podwójnego testu obejmującego obie choroby. Walidacja testu podwójnego SMA/SCID jest na tyle zaawansowana, że pozwoli na wstrzymanie wykonywania badań SMA testem pojedynczym (jak to ma

miejsce obecnie w ramach Programu) i w przypadku partii prób krwi testowanej pilotażowo wykonywanie badań zestawem SMA/SCID. Po zakończeniu pilotażu planowane jest sukcesywne wdrożenie testu SMA/SCID dla całej populacji i zakończenie testowania za pomocą testu pojedynczego”.

Zaznaczono również, że „wdrożony test będzie umożliwiał jednoczesną analizę próbek pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni i ciężkich wrodzonych niedoborów odporności. Będzie on wykonywany z wykorzystaniem komercyjnego zestawu opartego o technikę ilościowego PCR w czasie rzeczywistym”.

#### *Galaktozemia*

W odniesieniu do galaktozemii wskazano, że „planowane jest wykorzystanie komercyjnych testów do badania przesiewowego w kierunku galaktozemii – test do oznaczania enzymu GALT oraz całkowitej galaktozy GAL. Oba oznaczenia wykorzystywane są w celu uzyskania wysokiej czułości specyficzności oraz różnicowania typów galaktozemii”.

W części projektu dot. problemu zdrowotnego przedstawiono informacje z zakresu diagnostyki galaktozemii. Należy jednak podkreślić, że przedstawiony opis wskazuje bardziej na schemat postępowania diagnostycznego, a nie opis interwencji, która będzie stosowana w PPZ.

#### *Lizosomalne choroby spichrzeniowe (choroba Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz MPS-I)*

W przypadku wykrywania lizosomalnych chorób spichrzeniowych wskazano, że „na rynku dostępne są zestawy do badań przesiewowych w kierunku kilku chorób lizosomalnych (sześciu, czterech lub dwóch). Planowane jest badanie za pomocą zestawu firmy, która oferuje test na 4 wymienione wyżej choroby. Dostępne są testy na badania w kierunku 2 chorób lizosomalnych, ale cena jednostkowa na 1 chorobę jest o około 30% wyższa. W okresie pilotażowym planowane jest wykonanie badań dla 4 chorób, a decyzja czy wprowadzić komplet 4 chorób powinna zostać podjęta po zakończeniu badań pilotażowych i walidacji. W przypadku chorób spichrzeniowych konieczne jest przeprowadzanie kilkustopniowych testów weryfikacyjnych w celu potwierdzenia diagnozy. Precyzyjna weryfikacja pozwala na eliminację wyników fałszywie dodatnich i natychmiastowe rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej oraz innych interwencji terapeutycznych od momentu postawienia diagnozy. Aby badania pilotażowe były rzetelne i kompleksowe, niezbędne jest opracowanie i wdrożenie dodatkowych metod diagnostycznych. Badania pilotażowe umożliwią opracowanie wspólnie z klinicystami i genetykami algorytmu analitycznodiagnostycznego, aby zapewnić odpowiednie postępowanie terapeutyczne dla pacjentów oraz wsparcie i poradnictwo genetyczne dla rodzin dotkniętych chorobą. Z tego względu realizator przewiduje, że czas niezbędny do przeprowadzenia przesiewowych badań pilotażowych w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych będzie dłuższy niż w przypadku pilotażu pozostałych chorób”.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku wykrywania lizosomalnych chorób spichrzeniowych, tak jak i w przypadku pozostałych chorób, w 2026 roku zaplanowano przeprowadzenie 240 tys. badań, zatem działanie to nie wskazuje na dłuższy okres badania pilotażowego niż w przypadku pozostałych chorób. Należałoby doprecyzować na czym miałyby polegać wydłużenie badań pilotażowych w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych.

W części opisu programu dot. problemu zdrowotnego przedstawiono informacje z zakresu diagnostyki choroby Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz MPS-I. Należy również podkreślić, że przedstawione informacje wskazują bardziej na schemat postępowania diagnostycznego, a nie opis interwencji, która będzie stosowana w PPZ.

#### *Mukowiscydoza*

Poza wprowadzeniem do PPZ badań przesiewowych w kierunku nowych chorób rzadkich, w treści projektu uwzględniono jeszcze jedną zmianę dotyczącą algorytmu badania przesiewowego dla mukowiscydozy.

W opisie programu przedstawiono algorytm decyzyjny dla badania przesiewowego w kierunku mukowiscydozy. Dotychczas stosowany w PPZ algorytm opierał się na testach IRT oraz analizie mutacji

genu CFTR. W nowym algorytmie dodano sekwencjonowanie 8 eksonów genu CFTR i rozszerzono analizę wariantów.

Przy realizacji programu zaleca się, aby mieć na uwadze także wytyczne i inne dowody naukowe wskazane w rozdziale „Ocena technologii medycznej” niniejszej opinii.

#### Monitorowanie i ewaluacja

Monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej. Monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programu i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępu. Ewaluacja programu jest analizą danych realizowaną po jego zakończeniu w celu oceny efektów prowadzonych działań.

W ramach obecnie ocenianego PPZ nie wprowadzono zmian w monitorowaniu i ewaluacji względem poprzedniej wersji programu. Mając na względzie uwagi do celów i mierników efektywności ocena efektów programu w zakresie proponowanych może okazać się utrudniona. Monitorowanie i ewaluacja powinna uwzględniać proponowane zmiany, efekty programu powinny zostać ocenione po zakończeniu pilotażowego okresu realizacji programu.

#### Warunki realizacji

Projekt zawiera opis planowanych działań i etapów. W porównaniu do poprzedniej wersji PPZ wprowadzono zmiany m.in. w wykazie badań potwierdzających/weryfikujących podejrzenie choroby. Dodano dwie jednostki chorobowe, które zostaną objęte badaniami: „rdzeniowy zanik mięśni” oraz „deficyt  $\beta$ -ketotiolazy”. Usunięto natomiast badania w kierunku argininemii. Wydaje się, że pierwsza ze zmian może wynikać zapewne z poprzedniej modyfikacji programu, w której rozszerzono panel badań przesiewowych o badanie w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni. Natomiast w odniesieniu do pozostałych zmian w projekcie nie przedstawiono uzasadnienia.

Odniesiono się do warunków dotyczących personelu, wyposażenia i warunków lokalowych.

W projekcie nie przewidziano przeprowadzenia szerokiej kampanii informacyjnej dotyczącej możliwości udziału w programie, co nie zmieniło się w stosunku do poprzedniej wersji PPZ. Zgodnie z treścią projektu, każdy opiekun prawny dziecka przed wykonaniem badania jest informowany przez personel medyczny o planowanych badaniach przesiewowych i otrzymuje ulotkę informacyjną na ten temat.

Realizatorem programu jest Instytut Matki i Dziecka w Warszawie (IMiD). Należy wskazać, że zgodnie z art. 48b ust. 1a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w przypadku PPZ opracowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, wybór realizatora programu może nastąpić bez przeprowadzania konkursu ofert. W projekcie zaznaczono, że „*mając na uwadze, iż od początku wprowadzania badań przesiewowych noworodków w Polsce, podmiotem wiodącym oraz posiadającym największy dorobek naukowy w zakresie przedmiotowym zadań realizowanych w ramach Programu jest IMiD, na podstawie art. 48b ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych decyzją Ministra Zdrowia wskazuje się ww. Instytut jako realizatora programu polityki zdrowotnej pn. Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026*”.

Oszacowano koszty jednostkowe wykonania badań laboratoryjnych w kierunku 6 nowych chorób rzadkich. Oszacowano również koszty testów i odczynników w poszczególnych latach trwania PPZ. Ponadto w budżecie zaktualizowano wartości poszczególnych kosztów jednostkowych badań uwzględnionych dotychczas w PPZ oraz pozostałych kosztów jednostkowych.

W projekcie przedstawiono koszty całkowite realizacji programu w podziale na dotychczas realizowane badania w PPZ, tj. 2024 r. – 54 036 530 zł, 2025 r. – 48 374 320 zł oraz badanie pilotażowe tj. 2024 r. – 2 255 919 zł, 2025 r. – 11 999 500 zł.

Biorąc pod uwagę powyższe, zgodnie z wyliczeniami, koszt zbiorczy całego programu będzie wynosić w 2024 r. – 56 292 449 zł, 2025 r. – 60 373 820 zł oraz 2026 r. – 91 594 680 zł.

## **Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję**

### Problem zdrowotny

#### *Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID ang. severe combined immunodeficiency)*

Ciężkie złożone niedobory odporności obejmują odporność komórkową oraz humoralną. Określa się je jako brak lub istotny niedobór czynnych funkcjonalnie limfocytów T, któremu może towarzyszyć niedobór limfocytów B i/lub komórek NK.

Przyczyną SCID są defekty genetyczne, których wynikiem jest całkowity brak ekspresji lub różnego stopnia zaburzenia funkcji określonych białek, z czym wiąże się niedobór limfocytów T, któremu może towarzyszyć niedobór limfocytów B i/lub komórek NK.

Do objawów SCID zalicza się nawracające lub przewlekłe zakażenia, które nie odpowiadają na typowe leczenie. Pojawiają się one zwykle w ciągu pierwszych 8 mies. życia, najczęściej w postaci nawracających zakażeń wirusowych układu oddechowego, przewlekłych biegunek powodujących zaburzenia przyrostu masy i długości ciała, poważnych zakażeń bakteryjnych (zapalenie płuc, sepsa) i zakażeń grzybiczych.

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie: morfologii krwi obwodowej, pomiaru stężenia immunoglobulin w surowicy, oceny odsetka i liczby limfocytów B i T oraz komórek NK metodą cytometrii przepływowej, testów transformacji blastycznej, wykrywania w krwi obwodowej obecności limfocytów pochodzenia matczynego, badań molekularnych.

Podejrzanie SCID u dziecka wymaga szybkiego podjęcia działań terapeutycznych, ponieważ nieleczone SCID nieuchronnie prowadzi do śmierci. Wyniki przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci ze SCID są dobre, o ile szybko zastosowano tę procedurę.

#### *Galaktozemia*

Galaktozemia klasyczna jest spowodowana deficytem urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanowej. W niektórych krajach wykrywa się ją w ramach badań przesiewowych noworodków. Przy czym jej zidentyfikowanie w okresie przedobjawowym nie zawsze zapobiega ujawnieniu odległych powikłań, takich jak zaburzenia mowy o typie dyspraksji, niepełnosprawność intelektualna czy zaburzone pokwikanie u dziewczynek.

Początkowe objawy galaktozemii klasycznej można zaobserwować już w pierwszych dniach po urodzeniu noworodka. Dziecko przy pierwszym karmieniu może wykazywać niechęć do jedzenia, reakcje alergiczne, mogą występować intensywne wymioty oraz biegunka. Zauważalne jest również obniżone napięcie mięśniowe. Pogarsza się stan ogólny organizmu dziecka, obserwuje się brak przyrostu wagi, powiększenie śledziony i wątroby, zaburzenia krzepnięcia krwi, hipoglikemię.

W przypadku pojawienia się pierwszych objawów klinicznych, które mogą świadczyć o galaktozemii należy wykonać badania krwi i moczu (pomiar stężenia urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu (GALT) w erytrocytach, pomiar stężenia glukozy we krwi, pomiar stężenia galaktitolu w moczu, pomiar poziomu galaktozo-1-fosforanu we krwi). U noworodków można wykonać również test oznaczający GALT w suchej kropli krwi lub test genetyczny.

Obecnie galaktozemii nie można wyleczyć. Chociaż dieta jest w stanie odwrócić obraz kliniczny noworodka, nie zapobiega rozwojowi długotrwałych powikłań.

#### *Lizosomalne choroby spichrzeniowe*

##### *Choroba Pompe'go*

Choroba Pompe'go to rzadka choroba genetyczna, w przebiegu której organizm nie rozkłada glikogenu do glukozy z powodu niedoboru enzymu – kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy. W wyniku niedoboru tego enzymu postępuje akumulacja glikogenu w komórkach różnych tkanek, a w szczególności w mięśniach szkieletowych i w mięśniu sercowym, co ostatecznie prowadzi do upośledzenia ich funkcji.

Choroba Pompe'go może się ujawnić w każdym wieku – w sposób ostry u niemowląt (postać o początku w wieku niemowlęcym) lub podstępnie kiedykolwiek w późniejszym okresie życia (postać o późnym początku).

Złoty standard diagnostyki to ocena aktywności kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach. Dostępny jest również test przesiewowy, wykonywany w celu oceny aktywności enzymu w suchej kropli krwi, jednak ze względu na ryzyko wyniku fałszywie dodatniego test ten należy i tak potwierdzić za pomocą badania molekularnego i/lub badania aktywności enzymu w leukocytach.

W przypadku par, w których oboje partnerzy mają obciążony wywiad genetyczny, istnieje możliwość przeprowadzenia badań prenatalnych.

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują, że u niemowląt i młodszych dzieci (<3,5 roku) enzymatyczna terapia zastępcza wydłuża przeżycie i okres bez konieczności stosowania wentylacji mechanicznej oraz zmniejsza masę serca i znacząco poprawia rozwój ruchowy. Skuteczność leczenia jest tym większa, im wcześniej zostanie ono rozpoczęte, najlepiej w pierwszych 2 tygodniach życia. U pacjentów z postacią o późnym początku leczenie poprawia sprawność ruchową i zatrzymuje progresję niewydolności oddechowej.

#### *Choroba Fabry'ego*

Choroba Fabry'ego to wrodzona wada genetyczna, którą powoduje niedobór enzymu alfa-galaktozydaza A. Brak tego enzymu powoduje gromadzenie się w komórkach, głównie naczyń krwionośnych, dużych ilości sfingolipidów, co prowadzi do uszkodzenia naczyń krwionośnych i zaburzeń wielu narządów, zwłaszcza mózgu, nerek i serca.

Choroba Fabry'ego jest jedną z częstszych metabolicznych chorób wrodzonych. Typowa postać choroby występuje u około 1 na 50 tysięcy mężczyzn. Łagodne postaci mogą być częstsze, ale nie są rozpoznawane.

Choroba ma wiele różnych objawów i lekarze różnych specjalności mogą podejrzewać jej występowanie. Często rozpoznawana jest przez neurologa po wystąpieniu udaru mózgu u młodego mężczyzny, przez nefrologa po wystąpieniu choroby nerek lub przez dermatologa na podstawie charakterystycznych zmian na skórze.

Chorobę Fabry'ego można stwierdzić już u płodu, wykonując badania prenatalne. Pewne rozpoznanie wymaga wykazania niedoboru lub braku alfa-galaktozydazy A we krwi, leukocytach lub hodowanych fibroblastach.

Wyleczenie choroby Fabry'ego jest niemożliwe, gdyż jest spowodowana wadą genetyczną. Regularne podawanie enzymu jedynie spowalnia postęp choroby i ogranicza niektóre jej objawy.

#### *Choroba Gauchera*

Przyczyną choroby Gauchera jest defekt enzymu lizosomalnego, uczestniczącego w procesie rozkładu glikozyloceramidu i innych glikolipidów. Objawy zależą od stopnia zachowanej resztkowej aktywności enzymu, przy czym poszczególne komórki i tkanki wykazują różną wrażliwość na jego niedobór. Najbardziej wrażliwe są monocyty/makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego, które fizjologicznie metabolizują duże ilości glikozyloceramidu pochodzącego z błon komórkowych rozpadających się komórek krwi. Nieco bardziej odporne są komórki układu nerwowego, w których obciążenie metaboliczne enzymu jest mniejsze.

Choroba Gauchera ma bardzo heterogenny fenotyp, który w najcięższych postaciach może objawiać się zgonem w życiu płodowym albo jako ostro postępująca, nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadząca do zgonu dziecka w pierwszych latach życia. Jednakże, u części pacjentów choroba Gauchera ma przebieg łagodny lub bezobjawowy do wieku dorosłego, a nawet przez całe życie.



#### Objawy kliniczne:

- patologiczne zmęczenie – przewlekłe zmęczenie, które powoduje niepełnosprawność funkcjonalną i niekorzystnie wpływa na jakość życia pacjentów. Objawy choroby, takie jak niedokrwistość i bóle kostne, mogą powodować lub przyczyniać się do odczuwanego przez chorych zmęczenia,
- objawy oczne – różnorodne odchylenia w zakresie narządu wzroku oraz motoryki oczu,
- objawy hematologiczne – małopłytkowość różnego stopnia występuje u prawie wszystkich pacjentów. Niedokrwistość normocytarna i normochromiczna występuje u około jednej trzeciej chorych w chwili rozpoznania choroby,
- objawy trzewne – powiększenie śledziony i/lub wątroby z rozwojem niewielkich guzków,
- objawy kostne – bóle kostne różnego pochodzenia, choroba ogniskowa kości, lokalne osłabienie kości, uogólnione zmniejszenie masy kostnej i osteoporoza,
- objawy neurologiczne – np.: paraparezy spastyczne, ataksja, padaczka miokloniczna, utrata koordynacji mięśniowej, trudności w uczeniu się, wolno postępująca demencja.

Rozpoznanie choroby Gauchera opiera się na oznaczeniu aktywności enzymatycznej glukocerebrozydazy we krwi chorego, która typowo jest znacznie obniżona lub nieobecna. Istotne jest również stwierdzenie podwyższonej aktywności enzymu chitotriozydazy, uwalnianej przez aktywowane makrofagi, i/lub podwyższonego stężenia chemokiny CCL18/PARC we krwi. Po uzyskaniu potwierdzenia rozpoznania choroby Gauchera metodą enzymatyczną powinno się wykonać badanie genetyczne w celu wykazania obecności u chorego jednej ze znanych w chorobie Gauchera mutacji genu GBA1.

#### *Mukopolisacharydoza typu 1*

Choroba spowodowana jest defektem enzymu lizosomalnego uczestniczącego w procesie rozkładu siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu, glukozaminoglikanów (nazywanych dawniej mukopolisacharydami) wchodzących w skład proteoglikanów macierzy zewnątrzkomórkowej. Gromadząc się w nadmiarze, związki te powodują przerost i deformację różnych struktur łącznotkankowych, prowadząc do rozwoju charakterystycznych objawów choroby, takich jak: pogrubienie rysów twarzy, wady układu kostnego, wady zastawkowe serca, przepuklina pępkowa i/lub pachwinowa, sztywność stawów oraz przerost języka i innych struktur jamy ustnej i gardła (co wraz z nadmierną wydzieliną z nosa wywołuje trudności w oddychaniu i niedosłuch). Często występuje również zmętnienie rogówki oraz umiarkowane powiększenie wątroby i śledziony.

Diagnostyka laboratoryjna obejmuje oznaczenie wydalania glikozaminoglikanów (mukopolisacharydów) z moczem, pomiar aktywności L-iduronidazy w suchej kropli krwi oraz analizę sekwencji genu IDUA.

Rokowanie zależy od postaci choroby. W postaci ciężkiej średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 9 miesięcy, a u większości dzieci choroba jest rozpoznawana do 18. miesiąca życia. Zgon następuje zwykle przed 10. rokiem życia, najczęściej z powodu niewydolności oddechowo-kръżeniowej. Początek kliniczny postaci osłabionej przypada zwykle na 3.–9. rok życia, obraz kliniczny i rokowanie są bardzo zróżnicowane. Niektórzy chorzy umierają w 2.–3. dekadzie, inni dożywają późnego wieku, wykazując jednak zwykle istotne zaburzenia.

#### *Mukowiscydoza*

Genetycznie uwarunkowana choroba wynikająca z zaburzenia wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych, dotycząca głównie układów oddechowego i pokarmowego. Przyczyną są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR, które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych, regulatorem innych kanałów jonowych oraz odpowiada za transport wodorowęglanów.

Objawy podmiotowe choroby to przede wszystkim: kaszel – zwykle pierwszy objaw, początkowo sporadyczny, potem codziennie z odkrztuszaniem gęstej, ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu); nawrotowe, przedłużające się zakażenia oskrzeli i/lub płuc; krwiooplucie; duszność; ograniczenie

drożności i przewlekły ropny nieżyt nosa; częste oddawanie obfitych i cuchnących stolców; wzdęcie i ból brzucha, niekiedy z epizodami zatrzymania pasażu treści jelitowej; mała masa ciała lub jej utrata; nawracające ostre zapalenie trzustki.

Do objawów przedmiotowych zalicza się: zaostrzenie szmerów oddechowych, furczenia i świsty, rżenia (początkowo w górnych płatach płuc, zwłaszcza po prawej stronie); sinica i palce pałeczkowate; zwykle beczkowata klatka piersiowa; zwiększenie obwodu brzucha, często z powiększeniem wątroby i śledziony; ograniczona drożność nosa, często polipy nosa.

Do badań pomocniczych w diagnostyce mukowiscydozy należą: oznaczenie stężenia jonu chlorkowego w pocie; badania genetyczne: zalecane u każdego chorego w celu identyfikacji mutacji genu CFTR; badania czynnościowe płuc; badania obrazowe; badanie mikrobiologiczne płwociny (rzadziej popłuczyn oskrzelowych); badania laboratoryjne; pulsoksymetria; USG brzucha w celu oceny wątroby i śledziony, w razie potrzeby RTG lub TK jamy brzusznej; densytometria kości.

Choroba ujawnia się na ogół we wczesnym dzieciństwie. Najczęściej następuje przewlekła, powolna destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu (w Polsce przeciętnie ~25 r.ż.).

### Alternatywne świadczenia

#### *Ciężki złożony niedobór odporności (SCID)*

W ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), świadczenia realizowane są w poradniach lub innych placówkach lecznictwa ambulatoryjnego przez lekarza specjalistę. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.) świadczeniami gwarantowanymi są:

- badania genetyczne obejmujące swoim zakresem:
  - klasyczne badania cytogenetyczne;
  - cytogenetyczne badania molekularne;
  - badania metodami biologii molekularne;
  - badania biochemiczne lub enzymatyczne.
- badania w zakresie chemii klinicznej, obejmującej swoim zakresem aktywność systemu immunologicznego (poszczególne przeciwciała i immunoglobuliny).

W ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., odnaleźć można informację o realizacji programu lekowego nr. B.17, skoncentrowany na leczeniu pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89).

#### *Galaktozemia*

W ramach AOS, świadczenia realizowane są w poradniach lub innych placówkach lecznictwa ambulatoryjnego przez lekarza specjalistę. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.) świadczeniami gwarantowanymi są:

- badania genetyczne obejmujące swoim zakresem:
  - klasyczne badania cytogenetyczne;
  - cytogenetyczne badania molekularne;
  - badania metodami biologii molekularne;

- badania biochemiczne lub enzymatyczne.
- badania w zakresie chemii klinicznej uwzględniającej pomiary galaktozy oraz urydylotransferaza galaktozy – 1 fosforanowej (GALT).

W ramach Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870 z późn. zm.) , wskazuje się na zaburzenia metabolizmu galaktozy (ICD-10: E74.2), jako jeden problemów zdrowotnych dopuszczonych do leczenia szpitalnego.

*Grupy 4 lizosomalnych chorób spichrzeniowych (choroba Pompe’go, Fabry’ego, Gaucher’a oraz mukopolisacharydozy typu I, MPS-I)*

W AOS świadczenia realizowane są w poradniach lub innych placówkach leczenia ambulatoryjnego przez lekarza specjalistę. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.) świadczeniami gwarantowanymi są:

- badania genetyczne obejmujące swoim zakresem
  - klasyczne badania cytogenetyczne;
  - cytogenetyczne badania molekularne;
  - badania metodami biologii molekularne;
  - badania biochemiczne lub enzymatyczne.

W ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. odnaleźć można informację nt. dostępności programu lekowego obejmującego swoim zakresem 3 z 4 wskazanych wyżej chorób. W ramach załącznika do obwieszczenia wymienia się:

- B.22 – program leczenia choroby Pompego (ICD-10: E74.0);
- B.23 – program leczenia choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10: E75.2);
- B.104 – program leczenia choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2).

#### *Mukowiscydoza*

W ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia realizowane są w poradniach lub innych placówkach leczenia ambulatoryjnego przez lekarza specjalistę. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.) świadczeniami gwarantowanymi są:

- badania genetyczne obejmujące swoim zakresem:
  - klasyczne badania cytogenetyczne;
  - cytogenetyczne badania molekularne;
  - badania metodami biologii molekularne;
  - badania biochemiczne lub enzymatyczne.

W kraju realizowany jest jeden ogólnopolski program badań przesiewowych noworodków pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026”. W jego ramach uwzględnione są także badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy z wykorzystaniem testu IRT z próbki krwi oraz analizy mutacji genu CFTR. W dalszej kolejności natomiast, planowane są badania potwierdzające uwzględniające testy potowe wraz z innymi działaniami diagnostycznymi. Przesiew realizowany jest wśród dzieci urodzonych w Polsce, bez względu na narodowość opiekunów prawnych oraz status ubezpieczenia .

W ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. odnaleźć można informację o realizacji programu lekowego nr. B.112 pod nazwą „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

#### Ocena technologii medycznej

##### *Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych*

##### *Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID)*

Rekomendacje jako uniwersalną metodę prowadzenia przesiewu noworodków w kierunku SCID wskazują badanie TREC wykonywane w suchej kropli krwi (PIDTC 2022, ASCIA/TAPID 2020, PIGS/SSN/SSAI/SGAI 2020).

Każde dziecko z pozytywnym wynikiem testu przesiewowego na SCID powinno zostać poddane badaniu potwierdzającemu (ASCIA/TAPID 2020, PIGS/SSN/SSAI/SGAI 2020).

Szwajcarskie organizacje zwracają uwagę, że wcześniaki mogą mieć niskie poziomy TREC i/lub KREC z powodu niedojrzałości układu odpornościowego (PIGS/SSN/SSAI/SGAI 2020).

UK NSC jako jedyna odnaleziona organizacja nie zaleca badań przesiewowych noworodków w kierunku SCID. Jednym z powodów tych zaleceń jest nieznan najlepszy sposób opieki nad dziećmi z niską liczbą białych krwinek spowodowaną innymi schorzeniami (UK NSC 2017).

##### *Galaktozemia*

Wytyczne rekomendują badania przesiewowe noworodków w kierunku galaktozemii (ACHDNC 2024, HCN 2021).

W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku galaktozemii zaleca się rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022a, GalNet 2017).

Badanie przesiewowe noworodków w kierunku galaktozemii nie jest zalecane przez ekspertów z Wielkiej Brytanii ze względu na szybkie wystąpienie objawów choroby (prawdopodobnie przed otrzymaniem wyniku testu przesiewowego), duże ryzyko wyników fałszywie-pozytywnych oraz brak dowodów na skuteczność leczenia pacjentów wykrytych w przesiewie w dłuższej perspektywie czasu (UK NSC 2021).

##### *Choroba Pompe’go*

Wytyczne rekomendują badania przesiewowe noworodków w kierunku choroby Pompe’go (ACHDNC 2024).

W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku choroby Pompe’go zaleca się rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022b).

Między pacjentami występują znaczne różnice w zakresie wieku wystąpienia objawów i ich nasilenia (ACHDNC 2024, ACMG 2022), a u większości osób wykrytych w badaniach przesiewowych wstępuje wariant o późnym początku – u niektórych mogą nie rozwinąć się żadne objawy (ACHDNC 2024)..

Zdaniem ekspertów z krajów Zatoki Perskiej brakuje wytycznych, wskazujących kiedy rozpocząć leczenie pacjentów z wariantem o późnym początku choroby, wykrytym w przesiewie noworodków (Al-Hassan 2022).

Zaleca się w ramach przesiewu noworodków skierowanie na badania genetyczne członków rodziny dziecka ze zdiagnozowaną chorobą Pompe’go (Al-Hassan 2022, Fatehi 2021).

##### *Choroba Fabry’ego*

Nie zaleca się badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Fabry’ego (Comdora-SBN 2021, ERBP 2013, ACHDNC 2008).

Nie zaleca się badań opierających się na aktywności enzymu  $\alpha$ -GAL u kobiet (ACMG 2022c, Comdora-SBN 2021, ERBP 2013, NSCG 2013).

W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku choroby Fabry'ego zaleca się rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022, NSCG 2013).

#### *Choroba Gaucher'a*

W przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego w kierunku choroby Gaucher'a zaleca się rozpocząć badania potwierdzające/diagnostyczne oraz leczenie rekomendowane przez specjalistę (ACMG 2022d, Kishnani 2022).

Eksperci są zgodni, wskazując, że badania przesiewowe w kierunku choroby Gauchera prawdopodobnie wykryją osoby, które mogą nie wymagać natychmiastowego leczenia, ale które powinny być ściśle monitorowane, przynajmniej raz w roku, w ramach szczegółowych badań (Kishnani 2022)

UK NSC jako jedyna odnaleziona organizacja nie zaleca badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Gaucher'a. Zdaniem organizacji nie jest jasne, czy wcześniejsze leczenie po badaniu przesiewowym byłoby korzystniejsze niż obecna praktyka medyczna polegająca na identyfikacji i leczeniu w momencie wystąpienia objawów (UK NSC 2019).

#### *Mukopolisacharydoza typu I (MPS-I)*

ACHDNC rekomenduje dodanie pomiaru aktywności enzymu IDUA jako badania w kierunku mukopolisacharydozy typu I do programów przesiewowych wśród noworodków. Badanie przesiewowe noworodków w kierunku MPS I może być przeprowadzone razem z rutynowym badaniem przesiewowym noworodków w kierunku innych schorzeń w ciągu pierwszych kilku dni życia, ponieważ w tym badaniu wykorzystuje się tę samą kroplę suchej krwi, która została już pobrana w celu wykonania badania przesiewowego innych zaburzeń (ACHDNC 2015).

UK NSC jako jedyna odnaleziona organizacja nie zaleca badań przesiewowych noworodków w kierunku mukopolisacharydozy typu I. Zdaniem organizacji nie jest jasne, czy metody leczenia takie jak przeszczep komórek macierzystych lub terapia zastępcza enzymami, są skuteczniejsze, gdy są stosowane wcześniej niż obecnie (bez badań przesiewowych) (UK NSC 2020).

#### *Mukowiscydoza*

Wytyczne nie są zgodne co do „złotego standardu” w zakresie algorytmu prowadzenia badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy. Rekomendowane przez organizacje algorytmy badań przesiewowych wśród noworodków zawierają:

- badanie IRT, następnie panel podstawowy mutacji genu CFRT, a w przypadku wykrycia tylko jednej mutacji skierowanie na rozszerzony panel genetyczny. Diagnozę mukowiscydozy należy potwierdzić dodatkowymi badaniami jak testy potowe czy NDP/ICM (NHS UK 2024, ECFS 2023);
- badanie IRT, następnie wykonanie podstawowego testu genetycznego i niezależnie od wyniku skierowanie na testy potowe. Osoby bez wykrytych wariantów patologicznych genu CFTR lub z tylko jednym i wynikiem testu potowego powyżej 30 mmol/L kierowane są na dalsze rozszerzone badania genetyczne (ACMG 2024);
- badanie IRT, następnie w pierwszej kolejności wykonanie testów potowych, a następnie przy wyniku w zakresie 30-59 mmol/L wykonanie testów genetycznych CFTR. Jeżeli wynik badań genetycznych jest niejasny należy wykonać testy fizjologiczne, takie jak NPD/ICM (CFF 2017).

Dodatkowo zaleca się dokładne badanie wariantów VVCC i VUS (ECFS 2023).

#### *Podsumowanie odnalezionych dowodów efektywności klinicznej*

##### *Ciężki złożony niedobór odporności (SCID) i SMA*

- Czułość metod TREC/KREC w wykrywaniu ataksji-teleangiektazji i zespołu Nijmegen (w ramach grupy kontrolnej) wykazano na poziomie łącznie 95,2% przy punkcie odcięcia 2 000 kopii na  $10^6$

komórek. U pacjentów z NBS, 100% czułości uzyskano w przypadku wartości TREC i KREC na poziomie 2 000 kopii na  $10^6$  komórek (Boyarchuk 2022).

- W badaniu przeprowadzonym w populacji polskich i niemieckich noworodków, dodatnią wartość predykcyjną (PPV) badań przesiewowych z wykorzystaniem analizy TREC, KREC oraz ACTB w odniesieniu do wykrycia SCID oraz innych pierwotnych niedoborów odporności oszacowano na poziomie 50%. Badania przesiewowe noworodków (również w formie zorganizowanych programów), uwzględniających pomiary TREC i KREC połączone ze szczegółową oceną immunologiczną są wartościowe i mogą być przydatne w zakresie unikania powikłań u dzieci z niezdiagnozowanymi niedoborami odporności (również z SCID) (Giżewska 2020).
- Badanie laboratoryjne z wykorzystaniem metody PCR oraz suchych kropli krwi w ramach przesiewu w kierunku SMA, odznacza się czułością na poziomie ok. 96%. W badaniu wskazano, że metody przesiewowe w kierunku SMA charakteryzują się PPV na poziomie 100% i nie odnotowano żadnych wyników fałszywie-pozytywnych (Gutierrez-Mateo 2019).
- Wyniki wskazują na przyszły potencjał molekularnych testów na próbkach suchej krwi wśród niemowląt. Mimo to jednak, konieczne są dalsze badania w celu walidacji testu i udowodnienia jego przydatności w wykrywaniu próbek z SMA, SCID i XLA, a także prostoty jego integracji w warunki laboratoryjnych badań przesiewowych noworodków (Gutierrez-Mateo 2019).

#### *Galaktozemia*

- W oparciu o uzyskane w ramach przeglądu systematycznego wartości TGAL, zmierzonych u noworodków z obecnymi niedoborami GALK, oraz w oparciu o dane z holenderskiego badania kohortowego autorzy sugerują wdrożenie działań przesiewowych w kierunku wykrycia noworodków z galaktozemią (Stroek 2018).
- Docelowym narzędziem przesiewowym noworodków w kierunku galaktozemii, pozostaje pomiar wartości TGAL z punktem odcięcia równym 2 500  $\mu\text{mol/L}$ , przy jednoczesnym skojarzeniu z pomiarem aktywności enzymatycznej tego parametru (Stroek 2018).
- Czułość testów przesiewowych wykorzystujących pomiar urydylylotransferazy galaktozo-1-fosforanowej (GALT) skojarzonej z oceną aktywności enzymatycznej oraz ich swoistość oszacowano na odpowiednio 99,9% oraz 100%. Stwierdza się także, że odsetek wyników fałszywie pozytywnych wynosi między 0,0005% a 0,25%. Natomiast PPV kształtuje się na poziomie między 0,9% a 64,3% (Stroek 2018).
- Aby w przyszłości lepiej zrozumieć korzyści płynące z badań przesiewowych w kierunku galaktozemii wśród noworodków, wymagane są dalsze poprawnie zaprojektowane prospektywne badania obserwacyjne porównujące pacjentów poddanych badaniom przesiewowym, z tymi którzy nie zostali poddani takiemu działaniu (Stroek 2018).

#### *Choroba Pompe'go*

- Szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej GAA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 10\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 4,5/100 000 przesiewów (Elliott 2016).
- Biorąc pod uwagę dane nt. badań przesiewowych noworodków z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w kierunku aktywności enzymatycznej GAA (próg diagnostyczny  $\leq 19\%$ ), rozpowszechnienie choroby Pompe'go w USA szacuje się na poziomie ok. 1/27 800 urodzeń [95%CI: (1/90 900; 1/10 200)]. Wartość PPV dla tandemowej spektrometrii mas w kierunku omawianego problemu zdrowotnego wyniosła w sumie 0,24 [95%CI: (0,08; 0,5)]. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych z kolei ukształtował się na poziomie 1/8 600 [95%CI: (1/5 000; 1/14 800)] (Scott 2013).

### *Choroba Fabry'ego*

- Szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej GLA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 18\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 18,2/100 000 przesiewów (Elliott 2016).
- Biorąc pod uwagę dane nt. badań przesiewowych noworodków z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w kierunku aktywności enzymatycznej GLA (próg diagnostyczny  $\leq 15\%$ ), rozpowszechnienie choroby Fabry'ego w USA szacuje się na poziomie ok. 1/7 888 urodzeń [95%CI: (1/17 800; 1/3 600)]. Wartość PPV dla tandemowej spektrometrii mas w kierunku omawianego problemu zdrowotnego wyniosła w sumie 0,43 [95%CI: (0,2; 0,7)]. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych z kolei ukształtował się na poziomie 1/12 100 [95%CI: (1/6 300; 1/23 300)] (Scott 2013).

### *Choroba Gaucher'a*

- Szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej GBA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 10\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 6,8/100 000 przesiewów (Elliott 2016).

### *Mukopolisacharydozy typu I*

- Szacunkowa liczba wyników pozytywnych w przypadku przeprowadzenia badania przesiewowego wykorzystującego pomiar aktywności enzymatycznej IDUA poprzez tandemową spektrometrię mas, przy progu diagnostycznym wynoszącym  $\leq 10\%$  średniej dziennej aktywności, wynosi ok. 13,6/100 000 przesiewów (Elliott 2016).
- Biorąc pod uwagę dane nt. badań przesiewowych noworodków z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w kierunku aktywności enzymatycznej IDUA (próg diagnostyczny  $\leq 32\%$ ), rozpowszechnienie choroby MPS-I w USA szacuje się na poziomie ok. 1/35 700 urodzeń [95%CI: (1/143 000; 1/11 100)]. Wartość PPV dla tandemowej spektrometrii mas w kierunku omawianego problemu zdrowotnego wyniosła w sumie 0,33 [95%CI: (0,08; 0,65)]. Wskaźnik wyników fałszywie pozytywnych z kolei ukształtował się na poziomie 1/17 750 [95%CI: (1/7 250; 1/31 900)] (Scott 2013).

### *Mukowiscydoza*

- Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach przeprowadzonych dwóch różnych strategii przesiewowych w kierunku mukowiscydozy. Pierwsza strategia obejmowała pomiar stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu oraz białka związanego z zapaleniem trzustki (IRT/PAP), druga zaś pomiar stężenia IRT wraz z analizą DNA 36 mutacji połączonej z sekwencjonowaniem (IRT/DNA z sekwencjonowaniem). Z kolei połączenie obu metod odznaczało się czułością i swoistością na poziomie odpowiednio 95% i 100% (Vernooij-van Langen 2012).

**Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.**

*Z upoważnienia Prezesa*

*ZASTĘPCA PREZESA*

*Anna Kowalczyk*

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.430.1.2024; „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”; data ukończenia raportu październik 2024; oraz opinii Rady Przejrzystości nr 174/2024 z dnia 28 października 2024 roku o projekcie programu „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026”