

## **Rekomendacja nr 15/2020**

**z dnia 8 lipca 2020 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze  
udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem  
technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS)  
w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako  
świadczenia gwarantowanego**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego na warunkach przedstawionych w Karcie Problemu Zdrowotnego.

**Prezes Agencji rekomenduje** kwalifikację świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” świadczenia gwarantowanego przy uwzględnieniu warunków przedstawionych w niniejszej rekomendacji oraz pod warunkiem wdrożenia i uwzględnienia w opisie świadczenia, zaleceń postępowania diagnostycznego określające szczegółowo sytuacje kliniczne, w których oceniana technologia może być zastosowana.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na dotychczas opisanych warunkach.

Technologia medyczna sekwencjonowania eksomu klinicznego (ang. clinical exome Sequencing, dalej jako CES) w diagnostyce chorób uwarunkowanych genetycznie właściwie zaplanowana i zorganizowana może być użyteczną metodą diagnostyczną w procesie stawiania rozpoznania chorób uwarunkowanych genetycznie, szczególnie chorób rzadkich.

Przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa ww. badania diagnostycznego wskazała, że badanie przyczynia się do postawienia rozpoznania w populacji pacjentów z podejrzeniem choroby neurologicznej (73,3%, Fattahi 2016), czy z podejrzeniem zaburzeń mendlowskich (60%, Yavarna 2015). Jednocześnie, wykorzystanie CES istotnie statystycznie skraca czas do postawienia diagnozy w tej grupie pacjentów z 27 do 5 miesięcy.

Zastosowanie badania eksomu klinicznego wykazało również skuteczność diagnostyczną na poziomie 44,8% (Peng 2019) oraz 40% (Ganapathy 2019), odpowiednio u pacjentów z padaczką lekooporną oraz u pacjentów z podejrzeniem chorób neurologicznych. U pacjentów z padaczką lekooporną wskazano również znamiennej statystycznie redukcję liczby hospitalizacji ze średnio 0,58 (SD=1,14) do 0,10 (SD=0,26) zdarzeń na pół roku ( $p < 0,05$ ).

W trzech badaniach badano zastosowanie NGS w ogólnej populacji pacjentów. Najwyższą skuteczność diagnostyczną (41%) stwierdzono w populacji pacjentów, u których fenotyp wskazywał na podłoże genetyczne choroby (Ji 2019). W dwóch badaniach u pacjentów z podejrzeniem chorób genetycznych (Pajusalu 2017, Lee 2014) skuteczność diagnostyczna osiągnęła wartość odpowiednio 26,3% oraz 26%.

Odnaleziono również jedno badanie (Gaut 2017) przeprowadzone wśród populacji pacjentów z mikroangiopatiami zakrzepowymi, u których zastosowanie badania eksomu klinicznego za pomocą metody NGS, pozwoliło ustalić genetyczną diagnozę u 25% badanych pacjentów.

Sekwencjonowanie eksomu klinicznego z użyciem technologii NGS oferuje nowe możliwości w diagnostyce chorób genetycznych. Pozwala na ustalenie genetycznego podłoża choroby w przypadkach, w których dotychczasowa diagnostyka genetyczna była niewystarczająca. Eksperci korzystający już z tej technologii w diagnostyce chorób genetycznych wskazywali, że metoda ta nie zastąpi dotychczasowych metod diagnostycznych, lecz jest do nich komplementarna. Metoda ta nie spowoduje tym samym, że nie będzie konieczne finansowanie świadczeń z zakresu diagnostyki genetycznej, bazujących na innych technologiach, w tym również sekwencjonowania DNA z użyciem metody Sanger. Dane literaturowe wskazują jednak, że wysoka skuteczność diagnostyczna badań z użyciem technologii NGS, przekłada się na znaczne skrócenie czasu od wystąpienia objawów, do postawienia diagnozy u osób dotkniętych chorobą genetyczną. Tym samym generuje to oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej, poprzez skrócenie czasu tzw. odysei diagnostycznej, w czasie której pacjenci ci odbywają wiele wizyt lekarskich i zlecane jest im wiele różnych testów diagnostycznych.

Szacuje się, że koszty związane z finansowaniem CES wyniosą około 14 mln zł rocznie przy założeniu szczegółowych kryteriów kwalifikacji oraz warunków organizacji świadczenia. Przy czym należy mieć na względzie, że skrócenie czasu do postawienia właściwej diagnozy i wcześniejsze rozpoczęcie właściwego postępowania będzie wpływać na obniżenie kosztów całkowitych. W celu zapewnienia efektywności i opłacalności ocenianego badania genetycznego, zasadne jest doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do świadczenia oraz określenie warunków organizacji świadczenia, w tym wymagań względem świadczeniodawcy wykonującego badanie.

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych, opis kryteriów włączenia do świadczenia może nie wyczerpać opisu właściwego postępowania w sytuacjach klinicznych, w których

test powinien być zastosowany. Z tego względu istotne jest doprecyzowanie i ustalenie standardu diagnostycznego w zaleceniach postępowania.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Prezes Agencji uznał za zasadną kwalifikację świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego przy uwzględnieniu warunków realizacji świadczenia przedstawionych w niniejszej rekomendacji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31 c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Choroby genetyczne, inaczej choroby dziedziczne, to choroby, których wyłączną lub główną przyczyną są mutacje genów lub aberracje chromosomowe. Są one przekazywane potomstwu wraz z gametami rodziców bądź też powstają podczas wczesnych podziałów zygoty. Możliwość skutecznego leczenia jest ograniczona do stosunkowo nielicznej grupy chorób genetycznych. Współczesna medycyna może łagodzić skutki chorób genetycznych (szczególnie w przypadkach wcześniej zdiagnozowanych) i zmniejszać szansę ich wystąpienia dzięki doradztwu genetycznemu dla przyszłych rodziców (nosicieli alleli genów odpowiedzialnych za choroby genetyczne).

Według danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (2014) częstość występowania wad wrodzonych u żywo urodzonych noworodków wynosi 2,22%, czyli 22,2/1 000 urodzeń. Rzeczywista częstość wad wrodzonych jest znacznie wyższa, co wynika z faktu, że ponad 50% płodów dotkniętych mnogimi wadami ulega samoistnemu poronieniu w I lub w II trymestrze ciąży. Niepełnosprawność intelektualna (NI), występuje u około 2–3% ogólnej populacji i stanowi jeden z trudniejszych problemów diagnostycznych w codziennej praktyce genetyka klinicznego. Wiadomo obecnie, że wśród przypadków NI o znanej etiologii, około 60% jest uwarunkowanych genetycznie.

Udział czynników genetycznych w procesach chorobowych u człowieka jest zróżnicowany. Czas wystąpienia objawów choroby, jej intensywność oraz przebieg często zależą od czynników genetycznych i środowiskowych.

Zmiany w sekwencji genu lub genów występujące w komórkach rozrodczych są przekazywane w kolejnych pokoleniach, co w istotny sposób wpływa na określenie wielkości ryzyka genetycznego dla krewnych lub potomstwa osoby chorej. Identyfikacja pacjentów i rodzin ryzyka genetycznego ukierunkowuje postępowanie medyczne, pozwala na ustalenie optymalnego postępowania profilaktycznego i leczniczego dla pacjenta.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych sekwencjonowanie metodą Sangera, potencjalnie mogłaby stanowić komparator. Jednakże jest to metoda sekwencjonowania o bardzo ograniczonych możliwościach, w porównaniu z metodami sekwencjonowania następnej generacji. Metoda Sangera pozwala na sekwencjonowanie jedynie niewielkich fragmentów DNA. We wnioskowanym świadczeniu, metoda ta ma zastosowanie jako test referencyjny, służący weryfikacji wariantów zidentyfikowanych przy pomocy sekwencjonowania całoeksomowego lub eksomu klinicznego.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej, cyt.: „obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całokosmowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogenicznej), chorych reprezentujących schorzenia ultrarządki, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością loci i alleliczną). Szczególnie w sytuacji chorób heterogennych genetycznie metodą WES jest nie do zastąpienia przez badania celowane pojedynczych genów metodą Sangera”.

Badanie metodą Sangera, umożliwia jednorazowo wykonanie sekwencjonowania około 1 000 par zasad, natomiast wielkość genomu wynosi około 3 000 000 000 par zasad. Wykonanie sekwencjonowania całokosmowego przy pomocy NGS, umożliwia poznanie całej sekwencji kodującej, tzn. ok. 30 000 000 par zasad, co przy wykorzystaniu metody Sangera, wymagałoby wykonania ok. 30 000 badań.

Inne niż sekwencjonowanie metody diagnostyki genetycznej (np. aCGH, MLPA, FISH, kariotypowanie) nie stanowią komparatora wobec metody NGS, natomiast są narzędziami komplementarnymi w procesie diagnostyki genetycznej.

W związku z powyższym, stwierdzono brak komparatora dla badania eksomu klinicznego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Badanie eksomu klinicznego, opisanego w Karcie Problemu Zdrowotnego jako „panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu”, tj. badanie genów, których powiązanie z fenotypem choroby jest znane. Przy pomocy sekwenatora ustalana jest kolejność zasad w badanych łańcuchach DNA. Informacje o powiązaniach genów z fenotypem choroby dostępne są w bazach danych: Human Gene Mutation Database (dalej: HGMD), Online Mendelian Inheritance in Man (dalej: OMIM) oraz GeneTests.

Przy pomocy sekwenatora NGS ustalana jest kolejności zasad w badanych fragmentach łańcucha DNA. Otrzymane dane poddawane są rygorystycznej analizie jakościowej, a następnie obróbce bioinformatycznej, umożliwiającej finalnie detekcję wariantów obecnych w badanym materiale. Ostatnim krokiem jest adnotacja wariantów opisem ich biologicznej funkcjonalności, dostarczająca informacji na temat każdej zidentyfikowanej zmiany. Na podstawie adnotacji można ocenić, czy analizowana zmiana leży w obrębie genu, czy i jak wpływa na zmianę białka. Ostatecznie w wyniku sekwencjonowania wykrywano są warianty odróżniające badaną próbkę od genomu referencyjnego, które poddane następnie analizie eksperckiej pozwalają na detekcję genetycznego podłoża choroby.

Realizacja niniejszego świadczenia została zaproponowana w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej. W zakresie personelu wskazano następujące wymagania, tj. cyt.: „Zespół doświadczonych diagnostów laboratoryjnych pracujących pod kierunkiem specjalisty z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej”.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 10 prospektywnych badań obserwacyjnych:

- 3 dotyczące populacji ogólnej:
  - Ji 2019 – do badania włączono 73 pacjentów u których fenotyp wskazywał na podłoże genetyczne choroby;
  - Pajusalu 2017 – do badania włączono 501 pacjentów z podejrzeniem choroby genetycznej;
  - Lee 2014 – do badania włączono 814 pacjentów z podejrzeniem choroby genetycznej;
- 6 dotyczących populacji o wskazaniach neurologicznych:
  - Fattahi 2016 – do badania włączono 45 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznych chorób nerwowo-mięśniowych;
  - Yavarna 2015 – do badania włączono 149 pacjentów z podejrzeniem zaburzeń mendelowskich;
  - Peng 2019 – do badania 58 pacjentów z padaczką lekooporną;
  - Ganapathy 2019 – do badania włączono 1012 pacjentów z podejrzeniem chorób neurologicznych;
  - Yamamoto 2019 – do badania włączono 133 pacjentów z opóźnieniem rozwojowym (DD), niepełnosprawnością intelektualną (ID), ilorazem intelektualnym (IQ) lub ilorazem rozwoju (DQ) mniejszym niż 70 lub pacjenci z spektrum zaburzeń autystycznych
  - Cherot 2018 – do badania włączono 216 pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi;
- 1 dotyczące populacji o wskazaniach kardiologicznych:
  - Gaut 2017 – do badania włączono 73 pacjentów z mikroangiopatią zakrzepową.

#### Skuteczność

W ramach odnalezionych badań mierzono skuteczność diagnostyczną określaną jako procent wykrytych chorób genetycznych w badanej populacji:

- Ji 2019 – 41% (n=30);
- Pajusalu 2017 – 26,3% (n=132);
- Lee 2014 – 26% (n=213);
- Fattahi 2016 – 73,3% (n=33);
- Yavarna 2015 – 60% (n=89). W publikacji wskazano również, że odnotowano statystycznie istotne skrócenie odysei diagnostycznej z 27 do 5 miesięcy (przed zastosowaniem CES vs. Po zastosowaniu CES);
- Peng 2019 – 44,8% (n=26). W publikacji wskazano również, że dla populacji łącznej CES i WES wykazano istotną statycznie redukcję liczby hospitalizacji (liczba zdarzeń/pół roku): z  $M=0,58\pm 1,14$  do  $M=0,10\pm 0,26$ ;
- Ganapathy 2019 – 40% (n=405);
- Yamamoto 2019 – 29,3% (n=39);
- Cherot 2018 – 25,9% (n=25,9%);

- Gaut 2017 – 25% (n=18).

### *Bezpieczeństwo*

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania technologii NGS w odniesieniu do ocenianych badań genetycznych.

Nie odnaleziono informacji ani zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa wykorzystania sekwenatorów NGS, poza notatką bezpieczeństwa z dnia 18 kwietnia 2018 r. nr FSN0258 firmy Illumina dotyczącą niewłaściwego wzoru oznakowania ośmiu sekwenatorów z linii MiSeqDx. Jednakże, z uwagi na fakt, iż większość sekwenatorów nie ma statusu wyrobu medycznego, brak jest formalnego obowiązku publikowania informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

### *Dodatkowe informacje na temat technologii*

Odnaleziono raport Najwyższej Izby Kontroli (NIK) z 2018 r. pn.: „Bezpieczeństwo badań genetycznych” (nr ewidencyjny 19/2018/P/17/102/LWA ) dotyczący bezpieczeństwa badań genetycznych. Zgodnie z raportem w Polsce, mimo dynamicznego rozwoju genetyki, nie ma regulacji prawnych, które określałyby kompleksowo zasady wykonywania poradnictwa genetycznego, bankowania materiału oraz bezpieczeństwa danych genetycznych. Zgodnie z ustaleniami powyższego raportu NIK wskazano, iż brak jest organizacji systemu opieki genetycznej oraz stosownych rozwiązań prawnych w tym zakresie, a fragmentaryczne zapisy dotyczące bezpieczeństwa badań genetycznych są zawarte w kilkunastu niespójnych aktach prawnych.

W związku z brakiem kompleksowych regulacji oraz brakiem nadzoru nad obszarem genetyki, istnieje wysokie ryzyko pomyłek oraz błędnej interpretacji wyników, a także niewystarczającej ochrony danych genetycznych osób badanych. Sekwencjonowanie NGS generuje bardzo dużą ilość danych na temat predyspozycji genetycznych danej osoby. Są to dane wrażliwe, których niewłaściwe wykorzystanie może spowodować duże szkody dla osoby badanej.

Dodatkowo, NIK zwraca uwagę na małą liczbę lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej i diagnostów laboratoryjnych specjalizacji laboratoryjna genetyka medyczna, wskazując odpowiednio: na koniec lipca 2017 r. 118 aktywnych zawodowo lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki, a na ostatni dzień III kw. 2017 r. 194 diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w dziedzinie genetyki klinicznej.

### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wyszukiwanie ograniczono do publikacji, w których badana była populacja co najmniej 40 pacjentów,
- z uwagi na brak odnalezienia informacji dotyczących (w oparciu o literaturę, wytyczne oraz opinie ekspertów) technologii referencyjnych dla sekwencjonowania następnej generacji brak jest punktów końcowych określających wiarygodność diagnostyczną (np. czułość, swoistość, PPV, NPV),
- z uwagi na niesprecyzowaną populację w przedstawionych Kartach Problemu Zdrowotnego (brak wskazania pacjentów nowotworowych), po konsultacjach eksperckich zdecydowano się na wyłączenie badań obejmujących badanie tkanki nowotworowej. Nie wykluczano badań obejmujących diagnostyki nowotworów dziedzicznych,
- zdecydowana większość odnalezionych badań w ramach analizy klinicznej są to badania bez grupy kontrolnej co ogranicza możliwości wnioskowania. Brak odnalezienia badań porównawczych jest spójny z uwagami części ekspertów dotyczących braku technologii alternatywnych do badań opartych o NGS.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

Nie dotyczy.

## **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym*

Odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na:

- niespecyficzne kryteria włączenia, co może skutkować szeroką populacją potencjalnie kwalifikującą się do wnioskowanych świadczeń;
- rozbieżności w wynikach analizy klinicznej w zależności od grupy pacjentów poddanej badaniu (skuteczność diagnostyczna w zakresie od 5 do ponad 60%);
- obecność na rynku wielu sekwenatorów NGS, dla których mogą wystąpić różnice w zakresie skuteczności diagnostycznej, a także kosztów przeprowadzenia analizy;
- obecności na rynku komercyjnych paneli do wykonania badania eksomu klinicznego, obejmujących różny zakres genów, co również ma przełożenie na koszty oraz skuteczność diagnostyczną.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową zastosowania panelu eksomu klinicznego (CES).

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dzisiaj”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W KPZ liczebność populacji została oszacowana na podstawie częstości występowania aberracji chromosomowych u żywo urodzonych dzieci, która wynosi 1%. Do wyliczenia użyto liczby żywych urodzeń w roku 2016 wg danych GUS. Wartość ta wyniosła 382 000 żywych urodzeń, z czego 1% to 3 820 osób.

W KPZ roczny koszt świadczenia dla płatnika publicznego dla badania eksomu klinicznego oszacowano na 13 408 200 PLN. Wartość tą uzyskano szacując roczną wielkość populacji badanej na 3 820 osoby i mnożąc ją przez koszt świadczenia wynoszący 3 510 PLN:  $3\,820 \times 3\,510 = 13\,408\,200$  PLN.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w ciągu lat 2016–2018, kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych była wykonana średnio u 28 197 indywidualnych pacjentów.

Natomiast jeden z ekspertów wskazał, iż szacunkowa liczebność populacji, która zostałaby ewentualnie skierowana w chwili obecnej na badanie z użyciem sekwencjonowania NGS (CES lub WES), wynosiłaby od 2 000 do 4 000 osób rocznie. Natomiast inny ekspert wskazuje, że u 2% do 4% żywo urodzonych dzieci, rozpoznaje się mnogie lub pojedyncze wady rozwojowe, natomiast u kolejnych 3% do 5%, rozpoznaje się poważne lub łżejsze zaburzenia rozwoju somatycznego lub intelektualnego w czasie odległym od daty porodu. Zgodnie z tymi danymi wady genetyczne mogą dotyczyć od 5% do 9% żywych urodzeń, czyli od 19 226 do 34 608 osób.

Z uwagi na wysoką rozbieżność pomiędzy danymi NFZ a oszacowaniem populacji docelowej według wskazań ekspertów, jako wariant pośredni przyjęto arbitralnie połowę liczby pacjentów według oszacowania na podstawie bazy danych NFZ, jako scenariusz pośredni - 14 099 pacjentów. Wariant minimalny przyjęto za jednym z ekspertów na 2 000-4 000, a wariant maksymalny za drugim ekspertem na poziomie 34 608 pacjentów w skali roku.

W analizie koszt jednostkowy za wnioskowane świadczenie przyjęto na poziomie proponowanym w KPZ – 3 510 PLN.

Mając na względzie powyższe założenia finansowanie CES ze środków publicznych wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami na poziomie:

- scenariusz minimalny: 7 020 000 PLN – 14 040 000 PLN
- scenariusz pośredni: 49 487 490 PLN;
- scenariusz maksymalny: 121 474 080 PLN.



### Ograniczenia

- Otrzymane wyniki oszacowań, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z treści poszczególnych Kart Problemu Zdrowotnego, jak również metodyki oszacowań własnych Agencji.
- Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego jest brak możliwości oszacowania dokładnej populacji docelowej, która kwalifikowałaby się do wnioskowanego świadczenia. Wynika to z aktualnego sposobu rozliczania badań genetycznych, bez wskazania zastosowanej technologii, a także z szerokiego zakresu rozpoznania pacjentów, potencjalnie kwalifikujących się do badania.
- W analizie nie uwzględniano danych kosztowych według komercyjnych cenników, gdyż istnieje wiele rodzajów i modeli sekwenatorów, wykorzystujących inne odczynniki oraz bazujących na innych technologiach. Zgodnie z uzyskanymi informacjami od ekspertów, wycena pojedynczego badania w KPZ jest poprawna, w związku z czym przyjęto ją jako jedyny wariant w analizie.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

### Uwagi do opisu świadczenia

1. Kryteria kwalifikacji do świadczenia

Współczesne panele genów w ujęciu zakresu badań często przekraczają możliwości oferowane przez eksom kliniczny. Z drugiej strony bardzo dynamiczny rozwój technik mapowania genów sprawia, że zarówno eksom kliniczny jak i „sztywne panele” bardzo szybko ulegają dezaktualizacji. **Docelowym** badaniem umożliwiającym re-analizę danych z możliwością aktualizacji listy badanych genów jest więc badanie pełnego eksomu. Obecnie jest to jednak niemożliwe (względy finansowe), stąd rozwiązaniem optymalnym są panele genów konstruowane zgodnie z potrzebami ośrodków eksperckich. Taki „elastyczny panel” jest znacznie tańszy niż badanie eksomu klinicznego. Co jednak najważniejsze- „elastyczne panele eksperckie” umożliwiają znacznie wyższą wykrywalność mutacji patogennych. Ustalenie szczegółowych wskazań klinicznych do badań NGS jest zadaniem bardzo trudnym i zawsze powinno być zindywidualizowane.

**Wskazaniem klinicznym do badania eksomu klinicznego** lub panelu eksperckiego jest więc dobrze uzasadnione (na podstawie obrazu klinicznego) **rozpoznanie konkretnej** heterogennej allelicznie lub względem *locus* **choroby genetycznej lub zespołu genetycznego**, w szczególności w sytuacji kiedy zachodzi konieczność analizy kilkunastu lub kilkudziesięciu genów.

Trzeba jednak pamiętać, że nawet w przypadku heterogennej genetycznie grupy chorób należy uwzględnić możliwość wystąpienia częstych mutacji niewykrywalnych ww. badaniem (mutacje dynamiczne, duplikacje tendemowe, etc.). Wskazaniem do badania eksomu klinicznego jest również **atypowy** (znacznie przekraczający znane spektrum) obraz kliniczny choroby monogenowej (możliwość wystąpienia **zespołów nakładania**, dziedziczenia dwu- a nawet oligogenowego). Wskazaniem do wykonania panelu eksperckiego lub **eksomu klinicznego** jest również **konieczność analizy dużych genów (np. gen titiny, gen dystrofiny, etc.)**. W sytuacji **braku konkretnego rozpoznania** do zlecenia badania eksomu klinicznego należy dołączyć krótki opis choroby pacjenta napisany zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi opisu fenotypów.

## 2. Organizacja udzielania świadczenia

Na obecnym etapie rozwoju genetyki klinicznej wprowadzanie na szerszą skalę badań genetycznych musi odbywać się w sposób stopniowy i ostrożny. Decyzję o zleceniu wykonania ww. badania powinien zawsze decydować doświadczony specjalista genetyki klinicznej (realizujący świadczenia w poradni genetycznej). Jeśli będzie to konieczne warto rozważyć wymaganie certyfikatu lub dodatkowych kryteriów określających uprawnienia specjalistów, którzy mieliby kierować na ww. badanie. Należy rozważyć, czy zasadność skierowania na ww. badanie powinna być konsultowana z kierownikiem poradni genetycznej lub z kierownikiem ośrodka eksperckiego lub z konsultantem wojewódzkim w dziedzinie genetyki klinicznej. W przypadku ośrodków eksperckich skierowanie na ww. badania powinien zaakceptować kierownik ośrodka eksperckiego. Ośrodki eksperckie mogą zlecać ww. badanie wyłącznie w granicach danej dyscypliny klinicznej (posiadanych kompetencji). Wydaje się zasadne, aby każde skierowanie na badania NGS wystawione przez ośrodek ekspercki było sygnowane dodatkowo przez specjalistę genetyki klinicznej.

Specjaliści w ośrodkach wysokospecjalistycznych zaangażowanych w diagnostykę i leczenie chorób uwarunkowanych genetycznie powinny mieć również możliwość zlecenia ww. badań na dotychczasowych zasadach wydawanej przez zgody NFZ na finansowanie badań genetycznych za granicą.

Należy zaznaczyć, że proponowane kryteria powinny być z czasem zweryfikowane poprzez analizę (rejestr) wystawionych zleceń oraz ocenę poziomu wykrywalności mutacji sprawczych w poszczególnych ośrodkach.

## 3. Wymagania względem laboratorium wykonującego badania z wykorzystaniem technologii NGS

W pierwszym rzędzie należy uwzględnić dotychczasowe doświadczenie danego laboratorium. Należy wziąć pod uwagę liczbę dotychczas wykonanych badań oraz dorobek publikacyjny pracowni. Ważnym parametrem jest charakterystyka kadry zatrudnionej w laboratorium (specjaliści w zakresie laboratoryjnej genetyki medycznej, staż pracy, doświadczenie, etc.). Kolejnym kryterium jest wyposażenie laboratorium. W najbliższej przyszłości należy zorganizować krajowy ośrodek akredytacji laboratoriów genetycznych. Działania te są utrudnione ze względu na brak regulacji prawnych w tym zakresie w naszym kraju. Obecnie rekomendowany jest posiadanie przez laboratorium certyfikatów: PTGC i EMQN.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 11 dokumentów, w których wskazane było wykorzystanie dowolnego zakresu sekwencjonowania (w tym panel kliniczny lub badanie całoeksomowe) z wykorzystaniem technologii NGS:

- 5 wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society of Human Genetics (ESHG) 2013 – wytyczne dotyczące wykorzystania WGS/WES w ochronie zdrowia;
- ESHG 2016 – wytyczne dotyczące używania NGS w celach diagnostycznych;
- American Academy of Neurology (AAN) 2015 – wytyczne dotyczące oceny, diagnostyki oraz kierowania procesem leczniczym we wrodzonej dystrofii mięśniowej;
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2014 – wytyczne towarzystwa ACMG w sprawie klinicznej oceny i etiologii utraty słuchu;
- North American Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASGH) i European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESGHN) 2017 – wytyczne dotyczące diagnozowania żółtaczki cholestatycznej u niemowląt;
- 6 stanowisk trzech towarzystw naukowych:
  - American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2018 – stanowisko dotyczące wykorzystywania danych z sekwencjonowania eksomu klinicznego i sekwencjonowania całogenomowego w populacji pediatrycznej;
  - American Heart Association (AHA) 2018 – stanowisko w sprawie wykorzystania genetyki w ustalaniu patogenezы wrodzonych chorób serca;
  - AHA 2016 – Stanowisko towarzystwa AHA w zakresie diagnostyki i leczenia kardiomiopatii rozstrzeniowej;
  - AHA 2013 – stanowisko w sprawie wykorzystania genetyki i genomiki w prewencji chorób sercowo-naczyniowych;
  - American Society of Human Genetics / American College of Medical Genetics and Genomics (ASHG/ACMG) 2015 – stanowisko towarzystw ASHG/ACMG w kwestiach etycznych, legalności oraz psychospołecznych konsekwencji badań genetycznych wśród dzieci i młodzieży;
  - ACMG 2012 – stanowisko dotyczące rozważenia klinicznego zastosowania sekwencjonowania genomowego.

Na podstawie analizy dokumentów wytycznych klinicznych można stwierdzić, że:

- wytyczne NASGH i ESGHN 2017 zalecają sekwencjonowanie panelu genów lub sekwencjonowanie całoeksomowe jako jedną ze wskazanych metod diagnostycznych w przypadku uporczywej żółtaczki choleostacyjnej u niemowląt.
- w wytycznych ESHG 2016, dotyczących zastosowania NGS w ochronie zdrowia, wskazano, w kontekście przede wszystkich chorób rzadkich i monogenowych, iż podstawowym podejściem powinno być sekwencjonowanie panelu genów, natomiast przy wykorzystaniu sekwencjonowania całoeksomowego – analiza danych powinna ograniczyć się tylko do genów związanych z daną chorobą. W wytycznych z 2013 roku, również towarzystwa ESHG, dotyczących zastosowania WGS/WES w ochronie zdrowia wskazano, iż w przypadku gdy możliwe jest zastosowanie kliniczne, zaleca się ukierunkowane sekwencjonowanie lub analizę danych genomu w celu uniknięcia niepożądanych wyników lub wniosków. Zastosowanie matryc obejmujących szeroki wachlarz genomowy lub WGA wymaga uzasadnienia pod kątem korzyści.
- w wytycznych ANN 2015 dotyczących m.in. diagnostyki wrodzonej dystrofii mięśniowej (dalej: CMD) wskazano, iż ukierunkowane testy genetyczne często identyfikują przyczynowe mutacje w klasycznych podtypach CMD. W dokumencie wskazano, iż koszt sekwencjonowania tradycyjną metodą Sanger, mimo że jest ona łatwo dostępna, stanowi

często przeszkodę w wykrywaniu zmian sprawczych w obrębie większych genów. Wskazano, iż w przypadku dostępności, lekarz powinien mieć możliwość skierowania pacjenta na badania genetyczne dla określonych podtypów CMD z dobrze scharakteryzowanymi przyczynami molekularnymi (poziom C). W przypadku osób z CMD, u których nie występuje mutacja w jednym z powszechnie powiązanych genów, lub u osób z fenotypem choroby, której pochodzenie nie zostało dobrze scharakteryzowane, lekarz może skierować na sekwencjonowanie całego eksomu lub genomu, gdy technologie sekwencjonowania staną się bardziej dostępne dla rutynowego zastosowania klinicznego (poziom C).

- wytyczne AMCG 2014 wskazują, iż w przypadku pacjentów, u których występują przesłanki sugerujące genetyczną etiologię utraty słuchu, powinno się przeprowadzić konsultację genetyczną, a także, jeśli są dostępne, wykonać testy genetyczne. Wytyczne wskazują na testy pojedynczego genu, panele do sekwencjonowania genów związanych z ubytkami słuchu, a także badanie całoeksomowe/całogenomowe, analizę chromosomów lub analiza liczby powtórzeń (ang. copy number variation) przy wykorzystaniu mikromacierzy. W przypadku, gdy początkowe badania genetyczne nie wykazały zmiany (badania pod kątem głuchoty wrodzonej DFNB1 – mutacja w genie GJB2 oraz delecja GJB6), należy rozważyć badania dużych paneli genów ukierunkowanych na geny związane z utratą słuchu, badanie całoeksomowe lub badanie całogenomowe.

Na podstawie analizowanych stanowisk trzech towarzystw naukowych (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; AHA, American Heart Association; ASHG, American Society of Human Genetics) można stwierdzić, że:

- Stanowisko ACMG 2018 wskazuje, iż sekwencjonowanie całoeksomowe zaczyna być coraz częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej w populacji pediatrycznej, podkreśla również istotę konieczności edukacji lekarzy genetyków w zakresie wykorzystania danych z sekwencjonowania. Zalecane jest również włączenie dzieci powyżej 8 roku życia w dyskusję na temat uzyskanych wyników. W stanowisku tego samego towarzystwa, wydanego w roku 2012, wskazano następujące wskazania:
  - dostępne dane dotyczące fenotypu lub historii rodziny wskazują na etiologię genetyczną, natomiast fenotyp nie odpowiada konkretnemu zaburzeniu na które ukierunkowane są dostępne testy genetyczne,
  - zdefiniowane zaburzenie genetyczne wykazujące wysoki stopień niejednorodności genetycznej,
  - dotychczasowe testy genetyczne dla fenotypu choroby nie doprowadziły do postawienia diagnozy.
- Zastosowanie badań genetycznych opartych m.in. na WES może mieć również wykorzystanie w ramach określonych genetycznych badań przesiewowych, np. badań prekonceptyjnych. Towarzystwo w swoim stanowisku nie rekomenduje stosowania WES jako podejścia do badań prenatalnych, ani jako badania przesiewowego pierwszego stopnia u noworodków.
- W stanowisku AHA 2018 dotyczącym wykorzystania badań genetycznych w celu ustalenia patogenezy wrodzonych chorób serca wskazano na coraz większe znaczenie klinicznego określenia genetycznego patogenezy, wskazując przykład wykorzystania NGS w określonych chorobach monogenowych. Towarzystwo AHA w stanowisku z 2013 roku wskazuje również, iż sekwencjonowanie paneli genów przy wykorzystaniu NGS ma obecnie zastosowanie kliniczne w przypadku kardiomiopatii przerostowej, natomiast w stanowisku z roku 2016 dotyczącym diagnostyki kardiomiopatii rozstrzeniowej wskazano, iż u około 30–40% pacjentów udaje się postawić diagnozę po wykonaniu testów genetycznych.

Podsumowując, choć sekwencjonowanie następnej generacji jest technologią relatywnie nową i stosunkowo niedawno wdrożoną do praktyki klinicznej, jest już uwzględniana w wytycznych praktyki klinicznej i stanowiskach towarzystw naukowych, jako rekomendowana metoda diagnostyczna w określonych wskazaniach, w celu określenia genetycznego podłoża choroby. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej i stanowiska towarzystw naukowych opisują głównie wykorzystanie sekwencjonowania całokomowego i celowanych paneli genów jako narzędzi diagnostycznych. Niewiele jest informacji odnośnie wykorzystania panelu klinicznego.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami, badania z wykorzystaniem technologii NGS finansowane są w następujących 8 państwach:

- Australii – poparcie przez Medical Services Advisory Committee (niezależny komitet doradczy powołany przez Ministra Zdrowia w Australii) uzupełnienia wykazu świadczeń gwarantowanych o badania genetyczne za pomocą NGS w ściśle określonej populacji,
- Stanach Zjednoczonych – badania genetyczne z użyciem metody NGS obejmujące pacjentów onkologicznych znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych National Coverage Determination, w ramach programów Medicare oraz Medicaid,
- Szwajcarii – wysokoprzepustowe sekwencjonowanie z ukierunkowaną bioinformatyczną oceną jest objęte ubezpieczeniem w określonej populacji (dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika, rodzinną polipowatością gruczolakowatą, dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, siatkówczakiem)
- Anglii – badania genetyczne z wykorzystaniem metody NGS są finansowane przez NHS w szerokim zakresie wskazań, przy wykorzystaniu zarówno paneli genów, jak i sekwencjonowania całego eksomu lub genomu,
- Chorwacji – w specjalistycznej opiece zdrowotnej sekwencjonowanie bez określenia metody, jest przewidziane dla pojedynczych genów w określonych jednostkach chorobowych,
- Estonii – EHIF przyjmuje na siebie obowiązek zapłaty za „Sekwencjonowanie i interpretację pojedynczego eksomu ludzkiego” przy sekwencjonowaniu eksomów pacjenta i obojga rodziców w celu zdiagnozowania chorób i zespołów o niejasnej etiologii u noworodków i dzieci,
- Litwie – badanie za pomocą NGS znajduje się w wykazie finansowanych badań genetycznych,
- Portugalii – odnaleziono informację dotyczącą wysokości zwrotu kosztów diagnostyki, z wykorzystaniem badania „Analiza sekwencjonowania w dużej skali”, znajdującego się w kategorii badań biologii molekularnej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma IK.1089073.2017/DS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr AOTMiT-WS.430.4.2018. Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej.