



Rekomendacja nr 16/2020

z dnia 8 lipca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji nie rekomenduje kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego przy uwzględnieniu warunków przedstawionych w niniejszej rekomendacji.

Prezes Agencji rekomenduje kwalifikację świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako 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 całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na dotychczas proponowanych warunkach.

W ocenie wzięto pod uwagę, że skuteczność diagnostyczna zastosowania samego WES wyniosła w odnalezionych badaniach od 30% do 79%. W dwóch badaniach (Gallo 2016,



Abolhassani 2019) badano skuteczność diagnostyczną przy pomocy WES lub celowanych paneli genów, osiągając przy tym odpowiednio wyniki: 16% i 68%.

W wyniku oceny ekonomicznej uzyskano konkluzję, że zastosowanie WES, mimo wyższej ceny wykonania pojedynczego badania, wykazało niższy koszt w przeliczeniu na pojedynczą diagnozę, jak również na pacjenta. Badania dotyczące umiejscowienia wpływu badania genetycznego WES w ścieżce diagnostycznej również świadczą na korzyść wykorzystania tej metody na jak najwcześniejszym etapie diagnostyki genetycznej ze względu na znaczne obniżenie kosztów badań genetycznych ponoszonych na jednego pacjenta.

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 Sangera. 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.

Przy ocenie zważono również ryzyko potencjalnie wysokiego wpływu na budżet płatnika, który wynika w głównej mierze z braku precyzyjnych kryteriów kwalifikacji do świadczenia oraz zapewnienia szerokiego dostępu do badania genetycznego. Tymczasem badanie to jest użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych, które zdefiniowano m. in. w niniejszej rekomendacji oraz w sytuacji, gdy zapewniona jest należyta jakość świadczenia. 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 uznaje za zasadną kwalifikację świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego przy uwzględnieniu warunków przedstawionych w niniejszej rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) 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/genów występujące w komórkach rozrodczych są przekazywane z pokolenia na pokolenie, 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 mogłoby 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 całokosmowego 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 patogennej), chorych reprezentujących schorzenia ultrarządkie, 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 całoeksomowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zmodyfikowany wariant sekwencjonowania następnej generacji, a mianowicie sekwencjonowanie całoeksomowe, oznaczane skrótem WES (ang. Whole Exome Sequencing), które polega na sekwencjonowaniu tylko sekwencji kodujących, pozwala na przeprowadzenie analizy przy poznaniu struktury fragmentów kodujących genomu (eksony). WES pozwala na analizę 20 000 genów jądrowych i całego genomu mitochondrialnego. Badanie WES nie ogranicza się do genów powiązanych fenotypowo z jednostkami chorobowymi, natomiast dotyczy wszystkich sekwencji kodujących.

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 wykrywane 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.

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy:

- 1 przegląd niesystematyczny z metaanalizą
 - Fernandez 2019 – przegląd dotyczący pacjentów z epilepsją o nieznanej etiologii. Do przeglądu włączono 6 badań z łączną liczbą pacjentów wynoszącą 1 193:
 - Veeramah 2013 – włączono 10 pacjentów;
 - Michaud 2014 – włączono 18 pacjentów;
 - Dymment 2015 – włączono 9 pacjentów;
 - Retterer 2015 – włączono 830 pacjentów;

- Helbig 2016 – włączono 293 pacjentów;
- Berg 2017 – włączono 33 pacjentów;
- 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy:
 - Yska 2019 – przegląd dotyczył pacjentów ze zdiagnozowanym klinicznie pierwotnym niedoborem odporności lub u których wystąpiło podejrzenie jego posiadania według parametrów klinicznych określonych przez autorów badania. Do przeglądu włączono 6 badań z łączną liczbą pacjentów wynoszącą 767:
 - 4 dotyczyły WES:
 - Stray-Pedersen 2017 – włączono 278 pacjentów;
 - Maffucci 2016 – włączono 50 pacjentów;
 - Mukda 2017 – włączono 25 pacjentów;
 - Abolhassani 2018 – włączono 243 pacjentów;
 - 2 dotyczyły zarówno WES jak i celowanego panelu genów;
 - Gallo 2018 – włączono 45 pacjentów;
 - Abolhassani 2019 – włączono 126 pacjentów;
 - Shakiba 2018 – przegląd dotyczył pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i neuro-genetycznymi. Do przeglądu włączono 9 badań z łączną liczbą pacjentów wynoszącą 2 867:
 - Tarailo-Graovac 2016 – włączono 41 pacjentów;
 - Al-Shmasi 2016 – włączono 85 pacjentów;
 - Zhu 2015 – włączono 119 pacjentów;
 - Yang 2014 – włączono 1 756 pacjentów;
 - Soden 2014 – włączono 100 pacjentów;
 - Lee 2014 – włączono 298 pacjentów;
 - Yang 2013 – włączono 250 pacjentów;
 - Salazar 2012 – włączono 118 pacjentów;
 - De Ligt 2012 – włączono 100 pacjentów.

Dodatkowo włączono 26 badań pierwotnych:

- 7 dotyczyło populacji ogólnej, głównie z podejrzeniem chorób o podłożu genetycznym
 - Tan 2017 – włączono 44 pacjentów z podejrzeniem choroby monogenowej;
 - Neveling 2013 – włączono pacjentów z głuchotą, ślepotą, zaburzeniami ruchowymi i zaburzeniami mitochondrialnymi oraz rakiem jelita grubego. U 186 przeprowadzono badanie WES, a 3293 pacjentów badano metodą Sangera;
 - Theunissen 2018 – włączono 57 pacjentów z podejrzeniem choroby mitochondrialnej;
 - Mak 2018 – włączono 104 pacjentów z podejrzeniem choroby genetycznej;
 - Trujillano 2016 – włączono 1000 pacjentów z podejrzeniem chorób mendelowskich;
 - Lazardis 2016 – włączono 51 pacjentów w odysei diagnostycznej;

- Retterer 2015 – włączono 3 040 pacjentów z podejrzeniem choroby genetycznej;
- 13 dotyczyło populacji o wskazaniach neurologicznych:
 - Iwama 2019 – włączono 77 pacjentów z Syndromem Retta;
 - Cordoba 2018 – włączono 40 pacjentów z podejrzeniem choroby neurogenetycznej;
 - Evers 2017 – włączono 72 pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi;
 - Demos 2019 – włączono 180 pacjentów z epilepsją;
 - Papuc 2018 – włączono 63 pacjentów z encefalopatią połączoną z epilepsją;
 - Vissers 2017 – włączono 150 pacjentów z neurologicznymi objawami o podejrzeniu pochodzenia genetycznego podejrzeniem choroby genetycznej;
 - Walsh 2017 – dotyczyła pacjentów z neuropatiami obwodowymi. 50 pacjentów włączono do początkowej analizy ograniczonej do wirtualnego panelu genów, a 36 pacjentów włączono do rozszerzonej reanalizy danych;
 - Peng 2019 – włączono 74 pacjentów z lekooporną padaczką;
 - Perucca 2017 – włączono 40 pacjentów z padaczką ogniskową;
 - Tsang 2018 – włączono 50 pacjentów z padaczką noworodkową, niemowlęcą lub dziecięcą;
 - Du 2018 – włączono 80 pacjentów z autyzmem;
 - Tammimies 2015 – włączono 95 pacjentów z autyzmem;
 - Schormair 2017 – włączono 80 pacjentów z Chorobą Parkinsona;
- 6 dotyczyło innych schorzeń uwarunkowanych genetycznie:
 - Rao 2019 – włączono 1001 pacjentów z chorobami nerek;
 - Wang 2018 – włączono 91 pacjentów z odziedziczoną dystrofią siatkówki;
 - Lata 2017 – włączono 92 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek;
 - Charbit Henrion 2018 – włączono 51 pacjentów z wcześniej występującym zapaleniem jelit;
 - Hauer 2018 – włączono 200 pacjentów o niskim wzroście;
 - DeLigt 2012 – włączono 100 pacjentów z ilorazem IQ mniejszym lub równym 50.

Skuteczność

W ramach odnalezionych badań mierzono skuteczność diagnostyczną określaną jako procent wykrytych chorób genetycznych w badanej populacji. W ramach przeglądów systematycznych uzyskano następująca wartość tego parametru:

- Fernandez 2019 – wynik metaanalizy wynosił 45% (95% CI: 33%; 57%), natomiast w ramach poszczególnych badań uzyskano następujące wyniki:
 - Veeramah 2013 – 70% (95% CI: 35%; 93%), n=7
 - Michaud 2014 – 72% (95% CI: 47%; 90%), n=13;
 - Dymment 2015 – 78% (95% CI: 40%; 97%), n=7;
 - Retterer 2015 – 28% (95% CI: 25%; 31%) n=232;
 - Helbig 2016 – 38% (95% CI: 33%; 44%), n=112;

- Berg 2017 – 33% (95% CI: 18%; 52%), n=11;
- Yska 2019:
 - Wyniki dla WES:
 - Stray-Pedersen 2017 – 40%, n=110;
 - Maffucci 2016 – 30%, n=15;
 - Mukda 2017 – 50%, n=12;
 - Abolhassani 2018 – 79%, n=189;
 - Wyniki łączone dla WES i celowanego panelu genów;
 - Gallo 2018 – 16%, n=7;
 - Abolhassani 2019 – 68%, n=86;
- Shakiba 2018:
 - Tarailo-Graovac 2016 – 68%, n=28;
 - Al-Shmasi 2016 – 50,5%, n=43;
 - Zhu 2015 – 24,4%, n=29;
 - Yang 2014 – 25,9%, n=455;
 - Soden 2014 – 45%, n=45;
 - Lee 2014 – 28%, n=83;
 - Yang 2013 – 25%, n=62;
 - Salazar 2012 – 33,9%, n=40;
 - De Ligt 2012 – 16%, n=16.

W przypadku badań pierwotnych wartość skuteczności diagnostycznej wynosiła:

- populacja ogólna, głównie z podejrzeniem chorób o podłożu genetycznym:
 - Tan 2017 – 52%, n=23. W publikacji wskazano również, że u 6 pacjentów diagnoza miała wpływ na leczenie. Średni czas trwania odysei diagnostycznej wynosił 6 lat (u każdego pacjenta wykonano wcześniej średnio 19 testów oraz przeprowadzono 4 konsultacje genetyczne oraz 4 inne);
 - Neveling 2013:
 - badanie WES:
 - ślepotą – 52%;
 - głuchotą – 44%;
 - zaburzenia ruchowe – 20%;
 - zaburzenia mitochondrialne – 16%;
 - rak jelita grubego – 3%;
 - metoda Sangera:
 - ślepotą – 25%;
 - głuchotą – 10%;

- zaburzenia ruchowe – 5%;
- zaburzenia mitochondrialne – 11%;
- rak jelita grubego – 0%;
- Theunissen 2018 – 49%, n=28;
- Mak 2018 – 41%, n=43;
- Trujillano 2016 – 30,7%, n=307;
- Lazardis 2016 – 29%, n=15;
- Retterer 2015 – 28,8%, n=876;
- populacja o wskazaniach neurologicznych:
 - Iwama 2019 – 61%, n=47;
 - Cordoba 2018 – 40%, n=16. Dodatkowo w publikacji wskazano, że średni czas trwania *odysei diagnostycznej* wynosił 11 lat.;
 - Evers 2017 – 35%, n=25. Dodatkowo w publikacji wskazano, że u 8 pacjentów diagnoza miała wpływ na dalsze leczenie;
 - Demos 2019 – 33%, n=59;
 - Papuc 2018 – 32%, n=20;
 - Vissers 2017 – 29,3%, n=44;
 - Walsh 2017:
 - początkowa analiza ograniczona do wirtualnego panelu genów – 22%, n=11;
 - rozszerzona reanaliza danych – 20%, n=7;

Zgodnie z publikacją pacjenci mieli średnio 3,4 (zakres 1–9) wizyt specjalistycznych wyłącznie w celach diagnostycznych. 17 pacjentów poddano dodatkowym badaniom neurofizjologicznym (najczęściej powtarzany NCS). 8 pacjentów przeszło co najmniej jeden test inwazyjny, w tym nakłucie łądźwiowe lub biopsję nerwów i mięśni. 40 (80%) pacjentów przeszło jakąś formę wcześniejszych badań genetycznych. Średnia liczba testów genetycznych przed rekrutacją wynosiła 2 (zakres 0–6). 5 pacjentów poddano wcześniej testom w postaci panelu genów ukierunkowanego na neuropatię;

 - Peng 2019 – 17,3%, n=13. 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 $M=0,10\pm 0,26$;
 - Perucca 2017 – 12,5%, n=5. W publikacji wskazano, że u 1 pacjenta diagnoza miała wpływ na leczenie;
 - Tsang 2018 – 12%, n=6. W publikacji wskazano, że znaleziono jeden wariant o nieznanym znaczeniu (1/50, 2%);
 - Du 2018 – 8,8%, n=7;
 - Tammimies 2015 – 8,4%, n=8;
 - Schormair 2017 – 5%, n=4;

- inne schorzenia uwarunkowane genetycznie:
 - Rao 2019 – 36,2%, n=369;

- Wang 2018 – 33%, n=30;
- Lata 2017 – 24%, n=22;
- Charbit Henrion 2018 – 20%, n=10;
- Hauer 2018 – 16,5%, n=33;
- DeLigt 2012 – 16%, n=16.

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,

- o 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.

W zakresie badania całoeksomowego odnaleziono 5 publikacji opisujących wyniki analiz efektywności kosztowej:

- Fernandez 2019 – przegląd niesystematyczny z metaanalizą, którego celem przeglądu było porównanie opłacalności strategii badań genetycznych u pacjentów z padaczką o nieznannej etiologii;

- Phillips 2018 – przegląd systematyczny, którego celem było określenie kluczowych wyzwań w opracowywaniu metodologicznym analiz ekonomicznych zastosowania testów przy wykorzystaniu NGS;
- Palmer 2018 – badanie, którego celem było dostarczenie analizy opłacalności podejścia opartego na wykonaniu trio sekwencjonowania eksomowego (ang. trio exome sequencing) w porównaniu ze standardowymi testami, w dobrze zdefiniowanej grupie klinicznej 32 pacjentów z epileptyczną encefalopatią (EE – ang. epileptic encephalopathy), których nie zdiagnozowano po badaniach pierwszego poziomu;
- Schofield 2017 – badanie, którego celem była ocena ekonomicznego wpływu przejścia na diagnostykę molekularną za pomocą wyników diagnostycznych w zakresie stosowania tradycyjnych technik diagnostycznych w porównaniu do technologii masowego równoległego sekwencjonowania
- Walsh 2017 – badanie, którego celem było określenie skuteczności diagnostycznej oraz efektywności kosztowej sekwencjonowania całoeksomowego w populacji pacjentów z neuropatiami obwodowymi

W przeglądzie systematycznym Philips 2018 przedstawiono badania opisujące interwencje tożsame z wnioskowanym świadczeniem, dlatego też w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono trzy australijskie badania (Schofield 2017, Stark 2017, Tan 2017):

- w publikacji Schofield 2017 oceniana była wartość ekonomiczna zastosowania panelu genów lub WES w chorobach nerwowomięśniowych. Stwierdzono, iż zastosowanie WES przynosi oszczędność 10 204 AUD (26 618 PLN) za diagnozę w porównaniu z tradycyjną diagnostyką;
- w badaniu Stark 2017 oceniano trzy różne ścieżki diagnostyczne przy wykorzystaniu WES w populacji pacjentów pediatrycznych z chorobami monogenowymi. Jedną z interwencji był WES po zastosowaniu wyczerpującej standardowej diagnostyki, co skutkowało kosztem w wysokości 6 327 AUD (16 505 PLN) za dodatkową diagnozę. Kolejną z interwencji był WES w zastępstwie części diagnostyki, co dawało wynik 2 045 AUD (5 335 PLN) za dodatkową diagnozę. Trzecią z interwencji był WES w zastępstwie większości (nie wskazano odsetka) wcześniejszej diagnostyki, co generowało oszczędność w wysokości 1 702 AUD (4 440 PLN) za dodatkową diagnozę;
- w badaniu Tan 2017, w którym badano wpływ sekwencjonowania metodą WES u niezdiagnozowanych pacjentów z podejrzeniem występowania chorób monogenowych oraz przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, zastosowanie WES (w porównaniu ze standardową ścieżką diagnostyczną) na 1. wizycie w ramach opieki wyskospecjalistycznej generowało oszczędności za dodatkową diagnozę w wysokości 6 838 AUD (17 838 PLN), a na pierwszej konsultacji genetycznej – 4 140 AUD (10 800 PLN).

W przeglądzie Fernandez 2019 przeprowadzono metaanalizę w zakresie efektywności kosztowej mikromacierzy chromosomowej (CMA), panelu epilepsji z testami delecji/duplikacji (EP) oraz sekwencjonowania całego eksomu (WES). Populacją byli pacjenci z epilepsją o nieznannej etiologii, u których rozważana jest diagnostyka genetyczna. Najbardziej opłacalnym ekonomicznie badaniem był WES (ICER=15 000 USD/diagnoza [58 499 PLN]), w porównaniu do EP (ICER=15 848 USD/diagnoza [61 806 PLN]) i CMA (ICER=17 888 USD/diagnoza (69 761 PLN)). Jednakże po uwzględnieniu potencjalnego błędu publikacji, najbardziej opłacalnym testem był EP (ICER=15 848 USD/diagnoza (61 806 PLN)), a następnie WES (ICER=34 500 USD/diagnoza (134 547 PLN)).

W badaniu Palmer 2018 analizowano opłacalność podejścia opartego na wykonaniu trio sekwencjonowania eksomowego w porównaniu ze standardowymi testami w grupie pacjentów z epileptyczną encefalopatią, u których nie zdiagnozowano po badaniach pierwszego poziomu. Biorąc

pod uwagę poprawioną wydajność diagnostyczną ścieżki ES (50% w porównaniu z 6,3%), oznaczało to, że średni koszt badania na diagnozę dla standardowej ścieżki wynosił 189 243 AUD (493 659 PLN) (95%CI: 72 703 AUD; 406 142 AUD) w porównaniu do 19 074 AUD (49 756 PLN) (95%CI: 14 421 AUD; 27 969 AUD) dla ścieżki ES (tj. standardowa ścieżka diagnostyczna kosztuje około 10 razy więcej w przeliczeniu na jedną diagnozę przy pomocy ES).

W publikacji Schofield 2017 oceniano ekonomiczny wpływ przejścia na diagnostykę molekularną za pomocą wyników diagnostycznych w zakresie stosowania tradycyjnych technik diagnostycznych w porównaniu do technologii masowego równoległego sekwencjonowania. WES odznaczył się znacznie mniejszym kosztem w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy koszcie około jednej trzeciej kosztu tradycyjnej ścieżki postępowania na diagnozę 7 734 AUD (20 174 PLN) (95%CI: 6 166 AUD; 9 696 AUD).

W badaniu Walsh 2017 określano skuteczność diagnostyczną oraz efektywność kosztowej sekwencjonowania całego eksomu w populacji pacjentów z neuropatiami obwodowymi. Wykonanie WES kosztowało 111 894 AUD (291 887 PLN) (2 000 AUD dla klinicznego WES i 331 AUD dla dwóch konsultacji z doradcą genetycznym w przeliczeniu na jednego pacjenta), co spowodowało średni koszt diagnozy 16 027 AUD (41 808 PLN). W przypadku wykonania WES we wcześniejszym punkcie odysei diagnostycznej zgodnie z analizą scenariusza, średni koszt jednej diagnozy wyniósłby 12 413 AUD (32 381 PLN), co daje całkowitą oszczędność kosztów wynoszącą 22,5%.

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 „dziś”). 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 oparta o oszacowanie epidemiologiczne, zgodnie ze wskazaną literaturą. Liczebność populacji wnioskowanej, zgodnie z oszacowaniami w KPZ, stanowi 10% całkowitej liczby ludności Polski, tj. 3 800 000. W KPZ podkreślono również, iż z dużym prawdopodobieństwem docelowa liczebność populacji będzie mniejsza. Proces oceny technologii medycznej wskazał na zasadność ograniczenia populacji docelowej m. in. do chorych z podejrzeniem choroby genetycznej, której na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań nie udało się zweryfikować.

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. Biorąc pod uwagę, że z tej populacji część pacjentów w pierwszej kolejności będzie miała wykonane badanie CES, ostateczna liczba pacjentów kwalifikowanych do WES będzie niższa.

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 2000-4000, 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 – 5 200 PLN.

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

- scenariusz minimalny: 10 400 000 PLN – 20 800 000 PLN
- scenariusz pośredni: 73 314 800 PLN;
- scenariusz maksymalny: 179 961 600 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 rozpoznań 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

Wskazaniem do analizy pełnego eksomu (WES) jest konieczność przeprowadzenia badań w przypadku zespołów zaburzeń genetycznych, których obraz kliniczny nie odpowiada zespołom lub chorobom objętych eksomem klinicznym czy panelem eksperckim.

Wskazaniem jest także podejrzenie zespołu o wysokiej heterogenności genetycznej i mało poznanej etiologii.

Badanie eksomu pełnego (WES) należy przeprowadzić również u pacjentów, u których obraz kliniczny nie wskazuje na podejrzenie żadnego ze znanych zespołów genetycznych. Badanie to ma również duże znaczenie w przypadku atypowego (nieznanego z piśmiennictwa) obrazu klinicznego choroby genetycznie uwarunkowanej, a uprzednie badanie eksomu klinicznego (CES) nie pozwoliło na postawienie diagnozy.

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 w/w badania powinien zaakceptować kierownik ośrodka eksperckiego. Ośrodki eksperckie mogą zlecać w/w 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.

Ośrodki wysokospecjalistyczne powinny mieć również możliwość zlecenia ww. badań na dotychczasowych zasadach 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

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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 choleostatycznej 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 patogenezy 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 żółtaczkę choleostatycznej u niemowląt.
- W wytycznych ESHG 2016, dotyczących zastosowania NGS w ochronie zdrowia, wskazano, w kontekście przede wszystkim 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 Sangera, 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 ACMG 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 chorosomów 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 etiologie 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. 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 patogenezы wrodzonych chorób serca wskazano na coraz większe znaczenie klinicznego określenia genetycznego patogenezы, 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 całokosmowego 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 interpretacją 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 całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) 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 16/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 16/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) 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.