



## Rekomendacja nr 18/2020

z dnia 8 lipca 2020 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling* dalej jako „GEP”) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Oceniane świadczenie opieki zdrowotnej dotyczy zestawów diagnostycznych służących profilowaniu ekspresji genów (GEP) w różnych chorobach nowotworowych. W procesie oceny technologii medycznych ustalono, że GEP był dotychczas stosowany w diagnostyce i leczeniu następujących chorób: rak piersi (z doprecyzowaniem wskazania w kontekście ekspresji receptorów ER+, HER2-, NO), nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym, czerniak skóry, rak pęcherza moczowego, szpiczak mnogi, chłoniak złośliwy, rak prostaty, rak odbytu i jelita grubego, rak tarczycy, niedrobnokomórkowy rak płuca.

Badanie polega na pobraniu materiału (tkanki nowotworowej) od pacjenta, który następnie badany jest w akredytowanym laboratorium (właściwym dla danego testu) lub z zastosowaniem dedykowanego osprzętowania i algorytmu.

Testy GEP mają na celu między innymi potwierdzenie choroby, przewidywanie przebiegu choroby, np. ryzyka nawrotu lub określenie prawdopodobieństwa korzyści dla pacjenta z podjętej terapii. Jednakże, pięciu ekspertów zaznacza, że brakuje rzetelnych dowodów naukowych wykazujących zasadność stosowania techniki GEP w praktyce klinicznej, a testy



te są obecnie przedmiotem badań naukowych, tym samym nie powinny być finansowane ze środków publicznych.

Dodatkowo należy mieć na względzie wysokie koszty badań GEP. W przypadku raka piersi (np. Prosigna, OncotypeDX i MammaPrint) to koszt ok. 12 000-15 000 zł. Aktualnie badania GEP wykonywane są poza granicami Polski przez akredytowane laboratoria firm odpowiedzialnych za dany test lub z zastosowaniem dedykowanego sprzętu laboratoryjnego. W Polsce możliwe jest wykonanie badania w kierunku raka piersi Prosigna, pod warunkiem posiadania przez laboratorium sprzętu nCounter DX, w przypadku braku dostępności do aparatu dystrybutor pośredniczy w analizie wykonywanej poza granicami kraju. Dodatkowo wiele testów GEP nie jest zwalidowana.

Zważono, że w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe wskazujące na skuteczność GEP w niektórych wskazaniach (najwięcej dowodów odnaleziono dla wskazania: rak piersi) oraz że wytyczne wskazują na potencjalną użyteczność GEP w populacji z rakiem piersi we wczesnym stadium ER+/ PgR+, bez ekspresji HER2 oraz bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów 1-3. Niemniej siłę tego argumentu osłabia fakt, że dostępne opracowania wtórne wskazują, że dowody odnoszące się do efektywności testu MammaPrint opierają się w dużej mierze na danych obserwacyjnych (małe kohorty badania), a nie na danych randomizowanych, przez co zwiększone jest ryzyko systematycznego błędu doboru próby (Ward 2013). Dodatkowo, w przeglądzie opracowań wtórnych Marrone 2015 stwierdzono, że brakuje jednoznacznych, usystematyzowanych dowodów na użyteczność kliniczną testów GEP (MammaPrint i Oncotype DX), a test Oncotype DX pomimo, iż jest testem obecnie zalecanym przez American Society of Clinical Oncology (ASCO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nie ma uwzględnionych w zaleceniach bezpośrednich dowodów na użyteczność kliniczną.

W innych nowotworach takich, jak czerniak skóry, rak odbytu i jelita grubego oraz rak prostaty wytyczne nie zalecają rutynowego wykonywania badań GEP ze względu na niejednoznaczne dowody naukowe. W odniesieniu do testów GEP w raku jelita grubego, dowody naukowe były słabej lub umiarkowanej jakości (Lopez 2016), ponieważ opierają się na danych z retrospektywnych badań kohortowych, bez badań prospektywnych w celu weryfikacji ich użyteczności. Ponadto, w badaniu Lu 2009 wskazano, że wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem wyników i dużą heterogenicznością badań.

Populacja docelowa świadczenia oraz interwencje wskazane w KPZ (obejmującą różnorodne zestawy diagnostyczne GEP) zostały określone dosyć nieprecezyjnie, przez co w połączeniu z wysokimi kosztami jednostkowymi, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczne obciążenie płatnika publicznego. Zweryfikowano kwestię ewentualnych oszczędności związanych z uniknięciem zbędnych chemioterapii wskutek wykonania testu GEP i ze względu na zróżnicowane i wysokie koszty obecnie dostępnych testów GEP prawdopodobnie nie odnotuje się oszczędności z tytułu unikniętej chemioterapii.

Pod uwagę wzięto także informację o statusie refundacyjnym testów GEP w raku piersi w innych krajach, wskazującą na finansowanie lub współfinansowanie badania w 7 krajach. W 10 spośród analizowanych krajów testy te nie są finansowane, a w krajach, w których dokonano oceny HTA, podkreślano ich wysokie koszty oraz niewystarczające dowody naukowe dotyczące użyteczności klinicznej.

Mając na względzie powyżej przytoczone argumenty Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” 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**

Progresja nowotworowa jest złożonym procesem związanym z akumulacją genetycznych i epigenetycznych zaburzeń. Zachorowania na nowotwór mogą być rozpoznawane jako zachorowania sporadyczne lub jako nowotwór dziedzicznie uwarunkowany. U podstaw rozwoju każdego nowotworu leżą zaburzenia na poziomie molekularnym. Diagnostyka nowotworów opiera się na wielu metodach diagnozowania obrazowego, histologicznego, immunologicznego oraz genetycznego. Tradycyjna klasyfikacja nowotworów posługuje się głównie rozpoznaniem histopatologicznym. Powszechnie stosowana jest klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania nowotworów, jednakże system ten większość pacjentów klasyfikuje w grupach standardowego ryzyka, dlatego poszukuje się innych systemów stratyfikacji.

Diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych umożliwia przede wszystkim różnicowanie nowotworów, kwalifikację pacjentów do odpowiedniej terapii oraz pozwala na monitorowanie przebiegu procesu leczenia. Testy genetyczne w chorobach nowotworowych mają na celu identyfikację zarówno mutacji germinalnych (zmian dziedzicznych) jak i somatycznych (nabytych).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Eksperti kliniczni wskazali, że brak jest alternatywnej technologii dla testów GEP. Inne niż GEP postępowanie takie jak standardowa praktyka kliniczna, postępowanie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, stosowanie algorytmów do estymacji ryzyka są narzędziami komplementarnymi w procesie diagnostyki. Nie zidentyfikowano podczas analizy problemu decyzyjnego oraz przeglądu rekomendacji innej metody genetycznej, która stanowiłaby alternatywną technologię.

W związku z powyższym, w niniejszym procesie oceny technologii medycznych jako alternatywną technologię medyczną przyjęto brak komparatora dla badania profil ekspresji genów (GEP).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Profilowanie ekspresji genów polega na analizie genów, które ulegają ekspresji (ok. 20-25 tys. genów kodujących białka w ludzkim genomie). Za regulację ekspresji genów poprzez wiązanie z nieulegającymi translacji regionami mRNA i indukowanie degradacji mRNA lub hamowanie translacji białka odpowiada mikroRNA (microRNA, miRNA). Ocena ekspresji mikroRNA jest przydatna w różnicowaniu tkanek zdrowych od nowotworowych i pozwala również dokonać oceny zaawansowania nowotworu, a także oszacować czas przeżycia oraz zoptymalizować leczenie. Niektóre mikroRNA w pewnych nowotworach mogą być supresorami nowotworowymi (w wyniku mutacji genów prowadzą do zahamowania proliferacji komórkowej lub działają stabilizująco na procesy utrzymujące stabilność genetyczną komórki), a w innych onkogenami (w wyniku mutacji genów prowadzą do przekształcenia się prawidłowej komórki w nowotworową) i mogą prowadzić do nowotworzenia.

Profilowanie ekspresji genów w skali całego genomu wykonuje się na różnych platformach. Obecne platformy do profilowania ekspresji genów obejmują:

- mikromacierze oligonukleotydowe – w mikromacierzach oligonukleotydowych stosuje się podłoże będące płytką plastikową, na której bezpośrednio przeprowadzana jest reakcja kontrolowanej syntezy oligonukleotydów o określonej sekwencji. Technika z zastosowaniem mikromacierzy polega na hybrydyzacji badanego materiału z DNA związanym z nośnikiem i pozwala jednocześnie na analizę tysięcy genów;
- sekwencjonowanie transkryptomu (RNAseq; *next-generation sequencing* (NGS); *high-throughput sequencing*, *deep sequencing*, *second-generation sequencing*) – próbka badana przygotowana jest w taki sposób, aby sekwencjonowanie wielu fragmentów DNA zachodziło jednocześnie. Na rynku istnieje kilka komercyjnie dostępnych platform do sekwencjonowania. NGS zazwyczaj stosuje się w sytuacjach klinicznych, w których określenie sekwencji wielu genów jest wskazane.

Oceniane świadczenie, zgodnie z załączoną Kartą Problemu Zdrowotnego miałyby być realizowane w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej. KPZ nie precyzuje szczegółowych wskazań do wykonania GEP. W treści karty wymienia się, że testy mogą być stosowane w różnych chorobach nowotworowych, w tym np. w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) czy wczesnym raku piersi.

### **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.*

Odnaleziono 19 opracowań wtórnych dotyczących skuteczności testów GEP w różnych chorobach nowotworowych z czego:

- 15 dotyczyło zastosowania testów GEP w raku piersi:
  - Blok 2018 – celem przeglądu była ocena czterech testów profilowania ekspresji genów (MammaPrint, Oncotype DX, PAM50/Prosigna i Endopredict) pod względem ich opracowania i metodologii, wiarygodności i użyteczności klinicznej oraz ich wartości ekonomicznej;
  - EUnetHTA 2018 – celem przeglądu była analiza bezpośrednich dowodów użyteczności klinicznej testów sygnatury ekspresji genów w podejmowaniu decyzji dot. leczenia chemioterapią adjuwantową;
  - Chang 2017 – celem przeglądu była ocena użyteczności klinicznej (prognostycznej i predykcyjnej) testów profilowania wielogenowego we wczesnym stadium raka piersi;
  - Scope 2017 – celem przeglądu była ocena klinicznej skuteczności profilowania ekspresji genów (GEP) i rozszerzonych testów immunohistochemii (IHC) w porównaniu z aktualnymi narzędziami prognostycznymi w podejmowaniu decyzji

dotyczącej stosowania chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z wczesnym rakiem piersi;

- Marrone 2015 – celem przeglądu była ocena użyteczności klinicznej testów Oncotype DX oraz MammaPrint w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u kobiet z rakiem piersi. Wyniki przeglądu mają na celu przedstawienie zaktualizowanego zalecenia Grupy Roboczej EGAPP;
- Issa 2015 – celem przeglądu była ocena wiarygodności klinicznej 4 testów profilowania ekspresji genów do przewidywania wystąpienia nawrotów oraz oceny wpływu wykonania 21-genowego testu na decyzje kliniczne;
- KCE 2015 – celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej wybranych testów GEP oraz IHC mających na celu podejmowanie decyzji dotyczącej chemioterapii uzupełniającej u kobiet z wczesnym rakiem piersi wraz z oceną różnych scenariuszy wpływu na budżet;
- Carlson 2015 – celem przeglądu było dostarczenie nowych informacji dotyczących użyteczności klinicznej testu Oncotype DX w społeczności praktyków (*community practice*) poprzez podsumowanie i syntezę aktualnych dowodów naukowych dotyczących ww. technologii medycznej;
- Lamond 2013 – celem przeglądu było podsumowanie dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność Oncotype DX oraz raport z opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających stosunek jakości do kosztów;
- Ward 2013 – celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej, wpływu na wyniki pacjentów i efektywności kosztowej nowych GEP oraz rozszerzonych testów IHC;
- Horngerger 2012 – celem przeglądu była ocena poziomu dowodów naukowych dotyczących trafności lub użyteczności klinicznej stratyfikacji ryzyka w raku piersi we wczesnym stadium. Drugim celem było odnalezienie dowodów naukowych wskazujących na zasadność wprowadzenie zmiany w praktyce klinicznej lub ekonomicznego wpływu z wprowadzenia stratyfikacji pacjentów;
- Kuderer 2009 – celem przeglądu było zebranie wyników różnych testów do profilowania ekspresji genów u kobiet we wczesnym stadium raka piersi oraz analiza ich heterogeniczności;
- Marchionni 2008a – celem przeglądu była ocena dokładności prognostycznej 3 testów Oncotype DX MammaPrint i H/I i ich zdolności do przewidywania korzyści z leczenia w raku piersi;
- Lyman 2006 – celem przeglądu było zdefiniowanie sygnatur ekspresji genów w oparciu o przewidywanie przeżycia we wczesnym stadium raka piersi.
- 2 badania dotyczyły raka jelita grubego:
  - Lopez 2016 – celem przeglądu była ocena walidacji testów do profilowania ekspresji genów oraz użyteczności klinicznej w raku jelita grubego w stadium II lub III;
  - Lu 2009 – celem przeglądu była ocena zdolności predykcyjnych profilowania ekspresji genów (GEP) w zakresie negatywnych punktów końcowych dla pacjentów w II stadium raka jelita grubego.
- 1 badanie dotyczyło raka tarczycy:
  - Santhanam 2016 – celem przeglądu była ocena czułości i specyficzności testów do profilowania ekspresji genów oraz szybka ocena użyteczności klinicznej alternatywnych metod do różnicowania guzów łagodnych i złośliwych.

- 1 badanie dotyczyło chłoniaka rozlanego z dużych komórek B:
  - Read 2014 – celem przeglądu była ocena znaczenia prognostycznego GEP i IHC w oznaczeniu podtypu w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).

Włączone do analizy przeglądy systematyczne zostały poddane ocenie za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie ocenione przeglądy zostały uznane za przeglądy systematyczne o niskiej lub krytycznie niskiej jakości. Punkty w skali AMSTAR 2 zostały odjęte, gdy:

- nie przeszukano szarej literatury;
- nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z informacją o przyczynach wykluczenia;
- nie uwzględniono informacji o źródłach finansowania włączonych badań;
- nie zastosowano wystarczających narzędzi do oceny ryzyka badań i źródeł heterogeniczności badań;
- nie oceniono wpływu wyników poszczególnych badań na łączne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Dodatkowo włączono 3 badania pierwotne dotyczące oceny zastosowania testów GEP w nowotworach. Odnalezione badania pochodzą z lat 2007–2019. Wśród 3 włączonych badań pierwotnych:

- 2 badania dotyczyły szpiczaka mnogiego:
  - Hose 2019 – celem badania było opracowanie strategii pobierania próbek, badania i analizy w celu wykonania iFISH u  $\geq 90\%$  i GEP u  $\geq 80\%$  pacjentów w pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej. Dodatkowym celem była ocena wskazań (w oparciu o GEP) oraz analiza oceny kompleksowej opartej na ocenie czynników klinicznych, cytogenetycznych i czynników prognostycznych na podstawie ekspresji genów i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. Do badania włączono 604 pacjentów ze szpiczakiem;
  - Haessler 2007 – celem badania było ustalenie korzyści klinicznych z całkowitej remisji (CR) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w kontekście niskiego i wysokiego ryzyka określonego na podstawie standardowych czynników prognostycznych (SPF) i profilowania ekspresji genów (GEP). Do badania włączono 668 nowo zdiagnozowanych z postępującym lub objawowym szpiczakiem mnogim;
- 1 niedrobnokomórkowego raka płuca:
  - Van Laar 2012 – celem badania było opracowanie i zatwierdzenie algorytmów uzupełniających dla:
    - stratyfikacji pacjentów z I-II stadium niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) na kategorii ze znaczącymi różnicami w przeżyciu związanym z chorobą (disease-specific survival, DSS)
    - stratyfikacji pacjentów z I-III stadium NDRP na podstawie korzyści z chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie, zdefiniowanej jako zmiana DSS związana z leczeniem.

Badanie podzielono na 2 serie:

- I seria (sygnatura prognostyczna zdolna do predykcji DSS, niezależna od czynników klinicznych, takich jak wiek i stadium kliniczne):

- Grupa badawcza (A): 332 pacjentów w stadium IA-IIIB klasyfikacji molekularnej gruczolakoraka płuc, nie otrzymujących chemioterapii adjuwantowej ani radioterapii.
- Grupa walidacyjna (A): 264 pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP w stadium IA-B, nieleczonych (jedynie 5% poddanych radioterapii)
- II seria (sygnatura przewidywania odpowiedzi na chemioterapię – ACT))
  - Grupa badawcza (B): 88 pacjentów leczonych ACT, stadium I-IV.
  - Grupa walidacyjna (B): 109 pacjentów z chorobą w stadium I-II, przed leczeniem (60 pacjentów tylko obserwacja vs. 49 pacjentów adjuwant cisplatyna/winorelabina)

### Skuteczność

#### Rak piersi

W ramach przedstawionych badań wykazano, że testy GEP mogą być użyteczne klinicznie w populacji z rakiem piersi bez przerzutów, z ER+ i HER2- w zakresie podjęcia decyzji dotyczącej chemioterapii (Chang 2017; Scope 2017 – skuteczność predykcyjna; Lamond 2013 – rosnąca wartość predykcyjna i prognostyczna). Użyteczność ta polega na zdolności do identyfikacji populacji niskiego ryzyka i populacji wysokiego ryzyka w oparciu o profil molekularny guza, gdzie wysokie ryzyko oznacza, że pacjent może odnieść korzyści z chemioterapii, natomiast u pacjenta z niskim ryzykiem chemioterapia może nie przynieść korzyści klinicznych (Chang 2017).

Wczesne wyniki zidentyfikowanego w przeglądzie EUnetHTA 2018 badania randomizowanego MINDACT (Cardoso 2016) oceniającego użyteczność kliniczną testu MammaPrint nie potwierdzają jak do tej pory wartości predykcyjnych tego badania u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi (ER+, LN0-3, w każdym wieku, z guzem  $\leq 5,0$  cm). Jednakże należy mieć na uwadze, iż niedostępne są jeszcze wyniki długookresowych obserwacji, w tym wpływ na przeżycie całkowite oraz ocena jakości życia (EUnetHTA 2018).

W innych opracowaniach, MammaPrint wydaje się być skuteczny jako test prognostyczny w 5-letniej perspektywie czasowej (jednak potrzebne są dalsze badania w ww. zakresie – KCE 2015), ale też może stanowić dodatkową wartość dla standardowych pomiarów klinicznych (Scope 2017, Ward 2013).

Test Oncotype DX stanowi podstawę do podjęcia działań, wspierając decyzję dotyczącą wstrzymania chemioterapii (grupa niskiego ryzyka) i wskazując na prawdopodobną korzyść z chemioterapii [(grupa wysokiego ryzyka), Chang 2017]]. Odnalezione dowody naukowe, wskazywały na największą wiarygodność i zdolność prognostyczną testu Oncotype DX w stosunku do innych dostępnych testów (KCE 2015).

Najbardziej jednorodne wyniki odnotowywano dla Oncotype DX, w zakresie punktu końcowego przeżycia bez nawrotu (Issa 2015), jednak nie odnaleziono wystarczających badań prospektywnych informujących o wpływie danego testu na długoterminowe punkty końcowe, jak np. przeżycie całkowite (Ward 2013, KCE 2015).

Testy GEP (Oncotype DX, MammaPrint) w raku piersi we wczesnym stadium umożliwiają przeprowadzenie prognozowania wystąpienia ryzyka nawrotów odległych, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na chemioterapię (Blok 2018, Lamond 2013, Hornberger 2012, Marchionni 2008a, Lyman 2006). Testy GEP wykazują istotnie statystyczną lepszą stratyfikację ryzyka w stosunku do standardowych predyktorów (Oncotype DX posiada najsilniejsze dowody naukowe potwierdzające dany wniosek – Marchionni 2008a). Podgrupy, dla których profilowanie genomowe ma największe korzyści, nie zostały jeszcze ustalone (Blok 2018).

Z kolei, w przeglądzie opracowań wtórnych Marrone 2015 stwierdzono, że brakuje jednoznacznych, usystematyzowanych dowodów na użyteczność kliniczną testów GEP (MammaPrint i Oncotype DX). Chociaż włączone do ww. przeglądu opracowania wtórne identyfikują cztery badania sugerujące, że Oncotype DX ma zdolności predykcyjne w zakresie leczenia adjuwantowego raka piersi z ER+, HER2- z LN+/-, to autorzy przeglądu podkreślają jednak, że Oncotype DX jest obecnie zalecanym testem przez American Society of Clinical Oncology (ASCO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN), pomimo braku bezpośrednich dowodów użyteczności klinicznej.

W odnalezionych przeglądach odnotowano wiele ograniczeń związanych z jakością metodologiczną badań dot. testowania GEP (heterogeniczność kohort, retrospektywny charakter badań). Dowody w zakresie testu MammaPrint opierają się w dużej mierze na danych obserwacyjnych (małe kohorty badania), a nie na danych randomizowanych, przez co zwiększone jest ryzyko systematycznego błędu doboru próby (Ward 2013).

Prosigna, EndoPredict i MammaPrint czy inne dostępne na rynku testy GEP wykorzystują te same zasady biologiczne, co Oncotype DX, ale różne panele genów. Testy te są co najmniej tak samo skuteczne jak Oncotype DX w odniesieniu do identyfikacji istotnych klinicznie wewnętrznych profili molekularnych, ale brak jest prospektywnych badań klinicznych oceniających trafność i użyteczność kliniczną tych testów (Chang 2017). Testy Prosigna i EndoPredict z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem, identyfikują populację zagrożoną nawrotem po 5 latach, jednak niezbędne są dalsze badania w ww. zakresie (Chang 2017).

Wyniki testów GEP (w szczególności dla Oncotype DX) prowadziły do częstych zmian decyzji klinicznych w zakresie chemioterapii (Hornberger 2012):

- u 21-74% pacjentów w przeglądzie Scope 2017;
- u ok. 74% pacjentów w przeglądzie Marrone 2015;
- u 31,8% pacjentów w przeglądzie Issa 2015;
- u 29,52% pacjentów w przeglądzie Augustovski 2015 – najwyższy odsetek zmian decyzji w grupie niskiego ryzyka;
- u 31,5-38% pacjentów w raporcie HTA – Ward 2013;
- średnio u 33,4% pacjentów w przeglądzie Carlson 2013,
- u 46,2% pacjentów w wyniku testu MammaPrint (w raporcie EUnetHTA 2018).

W przeglądzie Kuderer 2009 wykazano, że czułość i swoistość testu GEP wynosiły odpowiednio: 82,4% (95%CI: 76,1–88,7) i 53,3% (95%CI: 43,9–62,7). Wartość wskaźnika AUC w wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wynosiła 0,8611, sygnalizując tym samym wysoką moc diagnostyczną testu. Podobne wartości odnotowano w przeglądzie Lyman 2006, wskazując czułość testu GEP na 80% (95%CI: 76-86), a swoistość na poziomie 53,6% (95%CI: 47-60).

Nie odnaleziono rzetelnych dowodów naukowych na istotną użyteczność kliniczną testów: PAM50, H/I, MapQuant DX, BluePrint, Randox Breast Cancer Array (KCE 2015).

### Rak jelita grubego

Badania dotyczące testów GEP w raku jelita grubego (w stadium II/III) w zakresie przewidywania nawrotów czy ich zdolności prognostycznej (przeżycie całkowite, wolne od progresji, wolne od odległych przerzutów, zmiana zaleceń) były słabej lub umiarkowanej jakości (Lopez 2016). Aktualne dane kliniczne dostępnych testów profilowania ekspresji genów opierają się na danych z badań retrospektywnych, bez badań prospektywnych w celu weryfikacji ich użyteczności.

W przeglądzie z metaanalizą Lu 2009 wskazano na obiecujący potencjał testów GEP w przewidywaniu słabych lub niekorzystnych wyników w stadium II raka jelita grubego. Czułość testu GEP szacowano na 76,2%, swoistość – 84,5%. Wskaźnik wiarygodności wyniku (LR) wynosił 4,7 (95%CI: 3,2-6,8;



$p < 0,001$ ), natomiast OR wynosił 15,1 (95%CI: 7,9-28,6;  $p < 0,001$ ). Wyniki te sugerowały dobrą zdolność testów GEP do dokładnego przewidywania nawrotu lub zgonu w ciągu 3 lat z powodu raka jelita grubego. Należy je jednak traktować z ostrożnością ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem wyników i dużą heterogenicznością badań.

#### Rak tarczycy

Wyniki metaanalizy (Santhanam 2016) wykazały wysoką czułość testu AFIRMA (tj. klasyfikatora ekspresji genów) w zakresie 96% i jednocześnie niską swoistość – 31% w diagnostyce nieokreślonych guzków tarczycy. Test ten wydaje się być dobrym narzędziem w zakresie wykluczenia złośliwości zmian nowotworowych, mając na uwadze diagnostyczny iloraz szans wynoszący 7,9 (95%CI: 4,1–15,1), a tym samym pozwala na uniknięcie niepotrzebnych operacji. Natomiast dowody dotyczące długoterminowych korzyści w zakresie umieralności i zachorowalności nie są jednoznaczne.

#### Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Testowanie GEP pozostaje preferowaną metodą przewidywania przebiegu choroby pacjenta i informowania o decyzjach dotyczących leczenia. U pacjentów, których na podstawie wyniku GEP sklasyfikowano do podgrupy chorych z chłoniakiem z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB) osiągnięto lepsze OS i PFS w porównaniu z pacjentami przypisanymi do grupy aktywowanych komórek B (ABC). (OS=1,85 (95% CI: 1,46-2,35); Read 2014).

#### Szpiczak mnogi

W badaniu Hose 2019 wykazano, że zastosowanie testu GEP w porównaniu ze standardową praktyką umożliwia lepsze wyniki w zakresie predykcji przeżycia, gdyż w 80% przypadków w ciągu pierwszego cyklu chemioterapii indukcyjnej pozwala ocenić i zweryfikować celowość oraz ryzyko dalszego leczenia.

W badaniu Haessler 2007 udowodniono, że całkowita remisja była niezależnym korzystnym czynnikiem przyczyniającym się do lepszych wskaźników przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń tylko w przypadku pacjentów w grupie wysokiego ryzyka zdefiniowanego zarówno za pomocą standardowych czynników prognostycznych, jak i testu GEP (70-genowego). We wszystkich grupach ryzyka zdefiniowanych na podstawie testu GEP, wpływ całkowitej remisji na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od zdarzeń był zróżnicowany.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

Wykazano, że zastosowanie testów GEP miało istotną zdolność do przewidywania zarówno przeżycia związanego z chorobą (GEP 106-genowy), jak i korzyści z chemioterapii adjuwantowej (GEP 37-genowy) (Van Laar 2012).

#### *Bezpieczeństwo*

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania technologii GEP. Nie odnaleziono również informacji dotyczących bezpieczeństwa wykorzystania testów GEP lub urządzeń stosowanych do przeprowadzania analizy na stronie URPL.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dotyczące przeglądów systematycznych:
  - w wyniku analizy włączonych opracowań wtórnych odnotowano brak dużych, prospektywnych badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa profilowania ekspresji genów;

- włączone do analiz badania nie zawierały oceny ich jakości, czy też pomiaru ryzyka błędu systematycznego. Część przeglądów analizowała inne opracowania wtórne, co mogło spowodować ryzyko powielania utajonych błędów systematycznych;
  - badania w zakresie wartości prognostycznej testów GEP (jak np. MammaPrint), włączone do przeglądów systematycznych, były często niskiej jakości metodologicznej (tj. głównie analizy rejestrów pacjentów, badania retrospektywne);
  - badania włączone do przeglądów będących przedmiotem analizy charakteryzowały się dużą heterogenicznością, szczególnie w zakresie: liczebności próby (często niewielka liczba badanych), kryteriów włączenia populacji do badania, zróżnicowanego pomiaru punktów końcowych czy rodzaju zastosowanej walidacji klinicznej i statystycznej;
  - w badaniach odnoszących się do pomiaru ryzyka błędu systematycznego, odnotowano wysokie ryzyko błędu systematycznego doboru próby (błąd selekcji), błędu publikacji i wybiórczego raportowania wyników;
  - część badań uwzględniona w odnalezionych opracowaniach wtórnych była finansowana przez firmy będące producentami testów GEP (np. Oncotype DX czy MammaPrint);
  - nie odnaleziono wystarczających danych odnoszących się do wszystkich dostępnych testów GEP, ponadto nie odnotowano jasnego podziału na podgrupy, które mogą najbardziej skorzystać z profilowania genowego.
- Dotyczące randomizowanych badań klinicznych:
    - żadne z włączonych badań nie zawierało danych w zakresie bezpieczeństwa profilowania ekspresji genów;
    - w jednym badaniu (Hose 2019) były zastrzeżenia co do sposobu przechowywania i przetwarzania danych dotyczących profilowania ekspresji genów, co mogło wpłynąć na jakość badania i wyników;
    - w 2 badaniach (Haessler 2007, Van Laar 2012) nie podano informacji na temat ograniczeń;
    - badania charakteryzowały się heterogenicznością, w zakresie m. in. liczebności próby (często niewielka liczba badanych do 700 osób);
    - jedno badanie (Van Laar 2012) było finansowane przez firmę zajmującą się produkcją testów GEP, co mogło wpłynąć stronniczo na wyniki i wnioski dotyczące stosowania prognostycznych testów GEP w praktyce klinicznej w niedrobnokomórkowym raku płuca;
    - nie odnaleziono wystarczająco dowodów naukowych odnoszących się do profilowania ekspresji genów dla wskazań onkologicznych wymienionych w APD, ponadto nie odnotowano jasnego podziału na podgrupy, które mogłyby najbardziej skorzystać z GEP.

### **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:*

- szeroką populacją potencjalnie kwalifikującą się do wnioskowanych świadczeń;
- obecność na rynku międzynarodowym wielu komercyjnych zestawów diagnostycznych do profilowania ekspresji genów, obejmujących różne zakresy genów oraz różne wskazania, co również ma przełożenie na koszty oraz skuteczność diagnostyczną;
- brak informacji o dostępności niektórych testów do profilowania ekspresji genów w Polsce;
- konieczność przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym

Przeprowadzono przegląd badań ekonomicznych (pierwotnych i wtórnych) i włączono 48 publikacji. Opisano 31 analiz ekonomicznych (11 badań wtórnych –przeglądów systematycznych oraz 20 badań pierwotnych; pozostałe 17 publikacji było badaniami pierwotnymi opisanymi we włączonych przeglądach systematycznych) oceniających stosowanie testów GEP w nowotworach. Największa liczba analiz dotyczyła raka piersi (22 badania), raka o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (3 badania), raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (1 badanie), raka tarczycy (4 badania) i raka płuca (1 badanie). Najczęściej ocenianymi testami były Oncotype DX i MammaPrint. Najczęściej definiowane komparatory stanowiła standardowa praktyka. Wyniki analiz ekonomicznych były wrażliwe na koszt samego testu, a także na koszty procedur medycznych (np. operacji, chemioterapii) jak również, w niektórych badaniach, od populacji (wyselekcjonowanie ściśle określonej grupy pacjentów np. w badaniach dotyczących raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuca).

Wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że zastosowanie testów GEP w populacji pacjentów z rakiem piersi może przynieść oszczędności wynikające z optymalizacji leczenia i/lub jest efektywne kosztowo w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki. Porównania między testami Oncotype DX i MammaPrint wskazują na przewagę testu MammaPrint. Przegląd badań pierwotnych dotyczący 11 analiz efektywności kosztów i 1 analizy minimalizacji kosztów stosowania testów GEP w raku piersi wskazał, że testy GEP w 8 badaniach są efektywne kosztowo, w 3 są prawdopodobnie opłacalne

(Kip 2015, Marino 2011, Harnan 2019). Jedynie jedna analiza wykazała brak efektywności kosztowej testu MammaPrint w Holandii w populacji pacjentów z rakiem piersi, we wczesnym stadium, ER+, N1-3.

Badania dotyczące raka tarczycy były niejednoznaczne – tylko w jednym badaniu wykazano efektywność kosztową GEC (*gene expression classifier*). Trzy badania dotyczyły pacjentów z rakiem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP). Dwa badania (Hannouf 2017, Hornberger 2013) wykazały, że test 2000-GEP może być efektywny kosztowo w postępowaniu z pacjentami, dla których aktualne postępowanie kliniczne i ocena diagnostyczna nie prowadzi do identyfikacji umiejscowienia pierwotnego guza. W badaniu Bentley 2014 zastosowanie testu 92-genowego w porównaniu do standardowej opieki zwiększyło odsetek pacjentów leczonych prawidłowo, obniżyło odsetek pacjentów leczonych terapią empiryczną, zwiększyło odsetek przeżycia oraz poprawiło jakość życia pacjentów i okazało się opłacalnym podejściem.

### **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.*

Zgodnie z przedstawioną Kartą Problemu Zdrowotnego szacowany roczny koszt wykonania badania GEP w minimalnej populacji 144 000 pacjentów (roczna liczba nowych zachorowań na nowotwory) wynosi 458 640 00 zł przy założeniu szacunkowego kosztu świadczenia – 3 185 zł.

Celem oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „Profil ekspresji genów (*Gene Expression Profiling*) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przedstawiono dwa warianty: minimalny i maksymalny.

W scenariuszu minimalnym oszacowano populację pacjentów z wybranymi rozpoznaniem głównymi według ICD-10 (na 13 wybranych nowotworów, w których możliwe jest wykonanie testów GEP), u których w latach 2016–2018 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”. W analizie przyjęto koszt świadczenia wg KPZ – 3 185 zł. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań GEP w wytypowanej populacji wyniesie:

- w roku 2021 dla populacji 2354 pacjentów – 7 497 490 zł;
- w roku 2022 dla populacji 2321 pacjentów – 7 392 385 zł;
- w roku 2023 dla populacji 2289 pacjentów – 7 290 465 zł.

Dla porównania, dla tej samej populacji roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań genetycznych w ramach produktu rozliczeniowego „kompleksowa diagnostyka chorób nowotworowych” wyniesie:

- w roku 2021 – 1 253 528,54 zł;
- w roku 2022 – 1 235 955,71 zł;
- w roku 2023 – 1 218 915,39 zł.

W scenariuszu maksymalnym oszacowano populację pacjentów z wybranymi rozpoznaniem głównymi według ICD-10 (na 13 wybranych nowotworów, w których możliwe jest wykonanie testów GEP) na podstawie liczby zachorowań z KRN w latach 2015–2017 oraz na podstawie literatury w celu dookreślenia podgrup pacjentów. Przyjęto koszt świadczenia wg. KPZ – 3 185 zł. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego finansowania badań GEP w wytypowanej populacji wyniesie:

- w roku 2021 dla populacji 102 322 pacjentów – 325 895 570,00 zł;
- w roku 2022 dla populacji 105 427 pacjentów – 335 784 995,00 zł;
- w roku 2023 dla populacji 108 532 pacjentów – 345 674 420,00 zł.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- ze względu na niemożność precyzyjnego określenia wielkości docelowej populacji na podstawie danych raportowanych do NFZ w wariantcie minimalnym podane wartości mają charakter szacunkowy i są obciążone niepewnością. Populacja docelowa została oszacowana na podstawie liczby pacjentów, u których rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”. Z dużą dozą prawdopodobieństwa można stwierdzić, że w przypadku wprowadzenia testów GEP rekomendowanych jako uzupełnienie postępowania liczba pacjentów w wariantcie minimalnym będzie niedoszacowana. Ponadto przykładem niedoszacowania populacji może być liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 „C21 – Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu”, u których rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”, która w latach 2016–2018 obejmowała jednego pacjenta;
- z uwagi na ograniczenia metodologiczne (brak możliwości określenia liczby badań GEP wykonywanych w ramach leczenia szpitalnego) niemożliwym było przedstawienie ewentualnego scenariusza przesunięcia realizacji świadczeń GEP z leczenia szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej;
- KPZ nie podaje odpowiedniego uzasadnienia dla proponowanej wyceny świadczenia. Ceny katalogowe odnalezione dla dostępnych komercyjnie testów przekraczają wskazany przez wnioskodawcę jednostkowy koszt świadczenia (np. OncotypeDX Breast Recurrence Score cena: 4 620 USD, MammaPrint cena: 14 000 PLN, Oncotype DX Genomic Prostate Score Assay cena: 4 520 USD, The Afirma Gene Expression Classifier cena: 17 873 USD);
- ekstrapolacja trendu liczby pacjentów na lata 2021-2023 w wariantcie minimalnym na podstawie danych NFZ z lat 2016-2018 ulega zmniejszeniu. Jest to tendencja inna niż spodziewana. Zaistniała sytuacja jest wynikiem małej próby (dane tylko z 3 lat) niepozwalającej na bardziej precyzyjne oszacowanie trendu. Z uwagi na rosnącą liczbę zachorowań na nowotwory w Polsce spodziewana liczba wykonywanych badań diagnostycznych, w tym genetycznych będzie prawdopodobnie rosnać;
- brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji wynikającej z różnorodności testów GEP (różne zestawy diagnostyczne i różne zastosowania: cel diagnostyczny, prognostyczny,

predykcyjny). Większość testów GEP nadal nie jest zwalidowana i powszechnie dostępna. Dlatego też przyjęte w analizie założenia mają charakter ogólny i odnoszą się również do wskazań obecnie rozważanych. Dla porównania w dalszej części raportu przedstawiono przykładową analizę wpływu na budżet dla testu Oncotype DX we wskazaniu: predykcja korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, NO-N3 oraz dla testu MammaPrint we wskazaniu: predykcja korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi - NO-N3;

- z uwagi na rozpiętość analiz, różną dostępność testów na świecie lub brak informacji o dostępności i cenach testów GEP w Polsce do zidentyfikowanych nowotworów nie przeprowadzono takiej analizy dla każdego zidentyfikowanego testu GEP.
- Brak informacji o kosztach odnoszących się do oszacowania rzeczywistych kosztów realizacji procedury.

#### *Obliczenia dodatkowe*

##### Analiza wpływu na budżet zastosowania testu Oncotype DX

Celem jest oszacowanie przewidywanych wydatków i oszczędności dla płatnika publicznego w horyzoncie rocznym finansowania zestawu diagnostycznego Oncotype DX dla wskazania: ocena zasadności zastosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z rakiem piersi ER+, HER2-, NO-N3.

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia Oncotype DX wynosi od ok. 117 032 460,40 zł dla populacji 6 485 pacjentów, do 334 386 192,56 zł przy populacji 18 529 pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowane oszczędności związane z redukcją chemioterapii łączny koszt inkrementalny wprowadzenia testów Oncotype DX wynosi w zależności od przyjętego współczynnika redukcji liczby chemioterapii od 112 059 158,02 zł do 322 505 902,70 zł.

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- przedstawione w analizie założenia dotyczyły zastosowania zestawu diagnostycznego u wszystkich pacjentek zgodnie z przyjętą i wskazaną przez ekspertów populacją docelową. Z uwagi na wysokie koszty badania (ok. 18 tys. zł) można rozważyć stosowanie testu tylko u pacjentek z niejasnym klinicznym wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej. Biorąc pod uwagę powyższe, przyjęte obliczenia mogą stanowić przeszacowanie rzeczywistego wpływu, jaki wprowadzenie tych testów może mieć w Polsce;
- ze względu na brak precyzyjnego określenia odsetka pacjentek z populacji docelowej, które są kierowane na chemioterapię uzupełniającą na podstawie oceny ryzyka klinicznego oraz odsetka pacjentek z populacji docelowej, u których rekomendowana byłaby chemioterapia na podstawie wyników testu Oncotype DX, dane dotyczące potencjalnej redukcji rekomendacji chemioterapii mają charakter szacunkowy i są obciążone niepewnością (test Oncotype DX był tworzony i walidowany dla innej niż polska populacja pacjentek);
- z uwagi na krótkoterminową perspektywę w analizie nie uwzględniono kosztów odległych nawrotów lub długoterminowych zdarzeń niepożądanych, które są istotnymi czynnikami kosztowymi w ocenach ekonomicznych raka piersi;
- średni koszt chemioterapii oszacowano dla pacjentek przyjmujących substancje czynne stosowane w schematach zalecanych w leczeniu uzupełniającym. Biorąc pod uwagę powyższe, koszty te mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów chemioterapii w populacji docelowej, tj. w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi, ER+, HER2-, NO-N3;
- z uwagi na brak danych uwzględniony w analizie horyzont czasowy obejmuje 1 rok.

##### Analiza wpływu na budżet zastosowania testu MammaPrint

Celem jest oszacowanie przewidywanych wydatków i oszczędności dla płatnika publicznego w horyzoncie rocznym finansowania zestawu diagnostycznego MammaPrint w kontekście oceny zasadności zastosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi N0-N3.

Szacunkowy roczny koszt kwalifikacji świadczenia MammaPrint wynosi ok. 137 480 000,00 zł dla populacji 9 820 pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowane oszczędności związane z redukcją chemioterapii łączny koszt inkrementalny wprowadzenia testów MammaPrint wynosi 134 382 711,41 zł.

Z przedstawionym oszacowaniem związane są następujące ograniczenia:

- obarczenie ryzykiem błędu wynikającym z oszacowania populacji docelowej. Z uwagi na brak dokładnych danych dotyczących potencjalnej grupy docelowej w populacji polskiej (pacjentki z wczesnym rakiem piersi w stadium I/II, N0-N3) w oszacowaniu szacunki oparto na stadiach zaawansowania nowo diagnozowanych pacjentek stosowanych w rejestrach populacyjnych;
- przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia dotyczą zastosowania zestawu diagnostycznego u wszystkich pacjentek z populacji docelowej. Z uwagi na wysokie koszty badania (ok. 14 tys. zł) można rozważyć stosowanie testu tylko u pacjentek z niejasnym klinicznym wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej. Biorąc pod uwagę powyższe, przedstawione obliczenia mogą stanowić przeszacowanie rzeczywistego wpływu, jaki wprowadzenie tych testów może mieć w Polsce;
- ze względu na brak precyzyjnego określenia odsetka pacjentek z populacji docelowej, które są kierowane na chemioterapię uzupełniającą na podstawie oceny ryzyka klinicznego oraz odsetka pacjentek z populacji docelowej, u których rekomendowana byłaby chemioterapia na podstawie wyników testu MammaPrint, dane dotyczące potencjalnej redukcji rekomendacji chemioterapii mają charakter szacunkowy i są obciążone niepewnością (test MammaPrint był tworzony i walidowany dla innej niż polska populacja pacjentek). Ponadto, uwzględnione w analizie populacji docelowej, badania raportują niski odsetek redukcji zaleceń netto dotyczące chemioterapii uzupełniającej (9,3%). W badaniach *decision impact studies* oceniających stosowanie testu MammaPrint tylko u pacjentek z wczesnym rakiem, ER+, HER2- raportowane wyniki wskazują na wyższą użyteczność kliniczną tego testu;
- z uwagi na krótkoterminową perspektywę w analizie nie uwzględniono kosztów odległych nawrotów lub długoterminowych zdarzeń niepożądanych, które są istotnymi czynnikami kosztowymi w ocenach ekonomicznych raka piersi;
- średni koszt chemioterapii oszacowano dla pacjentek przyjmujących substancje czynne stosowane w schematach zalecanych w leczeniu uzupełniającym. Biorąc pod uwagę powyższe, koszty te mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów chemioterapii w populacji docelowej tj. w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi, N0-N3;
- z uwagi na brak danych uwzględniony w analizie horyzont czasowy obejmuje 1 rok.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do opisu świadczenia**

#### 1) Uwagi do części klinicznej:

- a) W opisie technologii nie wskazano konkretnej techniki badania (RT-PCR; mikromacierze oligonukleotydowe, sekwencjonowanie transkryptomu, qPCR). Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej i opis zawiera sformułowanie „różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom”, ale nie precyzuje nazw zestawów diagnostycznych.

- b) Brak określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji (włączenia i wyłączenia) do badania i populacji. Podano wyłącznie szeroką grupę: nowotwory.
- 2) Uwagi do części finansowej:
- a) Nieprecyzyjne oszacowanie populacji kwalifikującej się do świadczenia. Wskazano liczbę nowych zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe jako populację minimalną.
- b) W oszacowaniu nie podano źródeł informacji nt. kosztów. Po weryfikacji można uznać, że są niedoszacowane.

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

Nie dotyczy.

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

Zidentyfikowano 25 rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do wykonywania testów GEP w 10 różnych nowotworach:

- Rak piersi
  - Wszystkie wytyczne (10) wskazują, że GEP powinien być stosowany u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium ER+/ PgR+, bez ekspresji HER2 oraz bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów 1-3 celem ustalenia poziomu ryzyka nawrotu nowotworu i/lub wsparcia decyzji w zakresie zastosowania chemioterapii adjuwantowej.
  - U kobiet z rakiem piersi z ekspresją HER2+ lub potrójnie negatywnym rakiem [ER(-), PgR(-), HER2(-)] nie powinno stosować się testów Oncotype DX; EndoPredict, MammaPrint, Prosigna (ASCO 2017).
  - Testy Oncotype DX Recurrence Score, Prosigna, Endopredict oraz Breast Cancer Index przeznaczone są dla pacjentów z ER+, za wyjątkiem MammaPrint, który można stosować u pacjentek ER+ i – (ESMO 2019).
  - Testy wielogenowe nie powinny być jedynym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub uniknięciu chemioterapii (St Gallen 2017).
- Nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym (CUP)
  - Nie zaleca się stosowania GEP do diagnozowania CUP w ramach diagnostyki drugiego rzutu, ani do podejmowania decyzji w zakresie leczenia (NICE 2010, NCCN 2020e, ESMO 2015b).
- Czerniak skóry
  - Istnieją niespójne dowody naukowe, co nie pozwala obecnie na uznanie GEP jako niezależnego czynnika prognostycznego, ale może stanowić uzupełnienie obecnego postępowania (NCCN 2020b).
- Rak pęcherza moczowego
  - Brak jednoznacznej rekomendacji, jednakże stosowanie GEP może mieć zastosowanie u pacjentów nieodpowiadających na leczenie zaawansowanego raka pęcherza moczowego (NCCN 2016).
- Szpiczak mnogi



- GEP nie jest rutynowo wykonywany/zalecany w innych sytuacjach niż badania kliniczne ze względu na koszty oraz obecny brak wpływu na leczenie. Jest natomiast przydatnym narzędziem i może być pomocne u wybranych pacjentów do oszacowania agresywności choroby i zindywidualizowanego leczenia (Mayo Clinic 2013, NCCN 2020c).
- Chłoniak złośliwy
  - ESMO 2016 zaleca stosowanie GEP w prospektywnych badaniach klinicznych, ale nie w rutynowej praktyce w chłoniaku rozlanym (nieziarnicznym) z dużych komórek B w celach prognostycznych.
- Rak prostaty
  - Nie zaleca się rutynowej oceny biomarkerów molekularnych. Testy GEP (np. Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris i ProMark) mogą być oferowane pacjentom z rakiem prostaty po wykonaniu biopsji z bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzykiem gdy wynik testu może mieć wpływ na postępowanie (uzupełnienie rutynowej oceny) (NCCN 2019c, ASCO 2019).
- Rak odbytu i jelita grubego
  - Brak dowodów na wartość predykcyjną testów, dlatego brak zalecenia stosowania testów wielogenowych. Jednakże badanie obok standardowego postępowania może dostarczyć dodatkowych informacji o ryzyku wystąpienia nawrotu (NCCN 2020a, NCCN 2020f).
- Rak tarczycy
  - NCCN 2019d zaleca stosowanie klasyfikatora GEP, do oceny wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u pacjentów z podejrzeniem nowotworu pęcherzykowego tarczycy, atypii o nieokreślonym znaczeniu lub zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca
  - Panel wytycznych NCCN NDRP zaleca szersze profilowanie molekularne w celu zidentyfikowania rzadkich mutacji kierujących, dla których skuteczne leki mogą być już dostępne, lub w celu odpowiedniego doradzenia pacjentom udziału w badaniach klinicznych (NCCN 2020d).

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące technologii profilowania ekspresji genów (GEP) w diagnostyce chorób nowotworowych w 17 krajach: Niemcy, Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Norwegia, Szwecja, Belgia, Holandia, USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Włochy, Czechy, Chorwacja, Estonia, Litwa. W 7 krajach badania profilowania ekspresji genów finansowane/współfinansowane ze środków publicznych:

- Wielkiej Brytanii – Oncotype DX, Endopredict, Prosigna w przypadku wczesnego raka piersi ER+, HER2-, NO.
- Niemczech – Oncotype DX u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi ER+, HER2-, NO. Zastosowanie testu wskazane jest w przypadku, gdy nie można jednoznacznie określić zalecenia dotyczącego chemioterapii uzupełniającej w pierwotnym raku piersi na podstawie samych kryteriów klinicznych i patologicznych.
- Belgii – Oncotype DX, Mammaprint dla pacjentów we wczesnym stadium raka piersi.
- Czechach – Oncotype DX u kobiet we wczesnym stadium raka piersi po usunięciu guza w celu obiektywnej oceny zasadności zastosowania, np. chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapii lub ich kombinacji.

- Holandii – Oncotype DX u pacjentów z wczesnym rakiem piersi ER+ w celu wsparcia decyzji klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii adjuwantowej.
- USA – Oncotype DX dla kwalifikujących się pacjentów z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi refundowany prawie przez wszystkie firmy ubezpieczeniowe. Medicare finansuje również Oncotype DX w raku jelita grubego oraz Oncotype DX u pacjentów z niskim i bardzo niskim ryzykiem raka prostaty zgodnie z wytycznymi NCCN. Profilowanie ekspresji genów czerniaka błony naczyniowej refundowane jest między innymi przez ubezpieczenie Blue Shield of North California.
- Kanadzie – Oncotype DX u pacjentów z rakiem piersi z ujemnym guzem we wczesnym stadium finansowany jest we wszystkich prowincjach. Test jest również finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z rakiem piersi z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych w Saskatchewan, Manitoba i Nowej Funlandii.

W niektórych krajach takich jak Norwegia, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja testy GEP poddawano ocenie HTA, jednakże nie zarekomendowano ich finansowania ze środków publicznych. Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania w Słowacji, Węgrzech, Łotwie, Portugalii.

### **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 „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” 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 18/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr AOTMiT-WS.430.4.2018. Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) we wskazaniu: nowotwory. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej.