



Rekomendacja nr 2/2022

z dnia 10 stycznia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-Time PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-Time PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym. (RQ-PCR; *Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction*)”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w diagnostyce i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie oraz minimalnej choroby resztkowej (MRD; minimal residual disease) w nowotworach układu krwiotwórczego, we wskazaniach: C91 - Białaczka limfatyczna, C92 - Białaczka szpikowa, C93 - Białaczka monocytowa, C94 - Inne białaczki określonego rodzaju, C95 - Białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju, C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że odnalezione wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uzasadniają zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 23 publikacje, w których porównywano real-time PCR z innymi metodami diagnostycznymi, w ramach diagnostyki nowotworów hematologicznych, monitorowania terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) oraz monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD). W każdym z zastosowań metoda RQ-PCR uzyskiwała zgodność z innymi metodami diagnostycznymi. Dane wskazują na wyższą czułość metody RQ-PCR w zakresie minimalnego limitu detekcji.



W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej koszt badania RQ-PCR oszacowano na 570 zł/próbka. Całkowity koszt realizacji świadczenia to koszt RQ-PCR powiększony o 30% kosztów pośrednich, co w efekcie daje oszacowanie kosztu na poziomie 741 zł/próbka. W wariancie maksymalnym liczebność populacji oszacowano na 3 582 pacjentów, co przy 5 badaniach rocznie przekłada się na wpływ na budżet w wysokości około 13,3 mln zł.

Wytyczne kliniczne dotyczące terapii białaczek wskazują na możliwość zastosowania RQ-PCR jako metody diagnostycznej m.in. w wykrywaniu i ocenie MRD (NCCN 2022a, NCCN 2022b, NCCN 2022c, ASCO 2018, ELN 2017), w optymalnej stratyfikacji ryzyka i planowania leczenia pacjentów z B-ALL (NCCN 2022a, NCCN 2022c) oraz w celu oceny odpowiedzi na leczenie (ESMO 2017).

Diagnostyka z wykorzystaniem RQ-PCR jest finansowana ze środków publicznych m.in. w Portugalii, Estonii, Wielkiej Brytanii i Szwajcarii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-Time PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody RQ-PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym ma dotyczyć diagnostyki następujących schorzeń: C91 – Białaczka limfatyczna; C92 – Białaczka szpikowa; C93 – Białaczka monocytowa; C94 – Inne białaczki określonego rodzaju; C95 – Białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju; C96 – Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych.

Problem zdrowotny

Wiele nowotworów, w tym przede wszystkim białaczki oraz chłoniaki, cechują się występowaniem charakterystycznych lub wysoce swoistych aberracji genetycznych, które mogą prowadzić do powstawania genów fuzyjnych. Identyfikacja genów fuzyjnych w komórkach nowotworowych ma nie tylko wartość diagnostyczną, ale także może służyć do monitorowania efektów leczenia przeciwnowotworowego, zarówno klasyczną chemioterapią, jak też lekami celowanymi.

W latach 2014-2018 w Polsce u dorosłych dominowały ostre białaczki szpikowe, zaś u dzieci i osób młodych częściej występowały ostre białaczki limfoblastyczne (Seferyńska 2014). Dane GBD wskazują, że liczba zachorowań na białaczki w Polsce sukcesywnie rośnie i w latach 2017, 2018 i 2019 wyniosła odpowiednio 6077, 6213 i 6333 osób. Ponadto w latach 2017-2019 w Polsce z powodu białaczek zmarło średnio 3,4 tys. osób rocznie.

Problemem zdrowotnym jest również choroba resztkowa występująca po leczeniu przeciwnowotworowym. Znaczenie kliniczne choroby resztkowej i zasadność jej monitorowania jest przedmiotem aktualnej dyskusji. W opublikowanym w 2019 r. przeglądzie systematycznym z metaanalizą na bazie 23 prac oryginalnych wykazano, że w przypadku pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorów limfocyту B (B-ALL), u których choroba resztkowa była na niewykrywalnym poziomie, osiągnęto znacznie lepsze przeżycie wolne od nawrotu (HR 2,34; CI 95%: 1,91–2,86) i przeżycie całkowite (HR 2,19; CI95%: 1,63–2,94) niż u osób z wykrywalną chorobą resztkową.

Alternatywna technologia medyczna

W wytycznych RQ-PCR wymieniane jest jako jedna z metod oznaczania RNA/DNA. Z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej wynika, iż obecnie w rutynowej diagnostyce do identyfikacji genów fuzyjnych

stosuje się technikę fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) i/lub RT-PCR. Powyższe metody to analizy jakościowe lub półilościowe, które pozwalają jedynie na potwierdzenie lub wykluczenie obecności genu, lecz nie jest możliwe dokładne oznaczenie ilości genu fuzyjnego i z tego względu nie stanowią one komparatora dla RQ-PCR.

Jak wskazuje opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, badania metodą PCR są rekomendowaną standardową metodą, ale muszą być uzupełnione badaniami metodą cytometrii przepływową (FC, ang. *flow cytometry*). Tym samym badanie diagnostyczne za pomocą FC nie stanowi komparatora, lecz jest narzędziem komplementarnym w procesie diagnostyki genetycznej.

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej, przekazanej opinii eksperckiej, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, iż obecnie brak jest innej alternatywnej, równoważnej metody diagnostycznej dla RQ-PCR.

Opis wnioskowanego świadczenia

Real-time PCR (RQ-PCR) to łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) połączona z prowadzoną w każdym cyklu analizą ilości powstającego produktu. Uzyskane wyniki pozwalają na oszacowanie wyjściowego stężenia matrycy. Termin RQ-PCR stosowany jest jako równoznaczny z używanymi w literaturze naukowej określeniami: real-time PCR, quantitative PCR (qPCR), RT-qPCR (real-time PCR poprzedzony reakcją odwrotnej transkrypcji). Metoda RQ-PCR, w odróżnieniu od podstawowych modyfikacji metody PCR, pozwala na ilościowe oznaczenie produktu. Dostarczanie informacji o ilości produktu jest cechą odróżniającą RQ-PCR od metod jakościowych (RT-PCR, FISH, sekwencjonowanie), które dostarczają jedynie informacji o obecności w próbce ilości materiału genetycznego, czyli dają wynik dodatni lub ujemny.

Zaletą techniki RQ-PCR jest jej wysoka czułość oraz możliwość analizy poziomu ekspresji genu lub genów w kilku lub nawet kilkunastu próbkach jednocześnie. Analiza ekspresji genów w ujęciu ilościowym w chwili obecnej znajduje zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce chorób hematoonkologicznych.

Według KŚOZ RQ-PCR będzie miała zastosowanie w diagnostyce oraz monitorowaniu skuteczności leczenia ukierunkowanego molekularnie, głównie w rozpoznaniu wg ICD-10: C92 Białaczka szpikowa, gdzie jest wymagane wykonywanie badania RQ-PCR do:

- diagnostyki translokacji oraz do cyklicznego monitorowania (około 1/3 miesiące) skuteczności leczenia głównie przewlekłej białaczki szpikowej (C92.1) z wykorzystaniem drogich leków inhibitorów kinaz;
- do monitorowania odpowiedzi na leczenie poprzez badanie chimeryzmu hematopoetycznego;
- do monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*).

Realizacja świadczenia odbywać się będzie przez placówki posiadające odpowiedni sprzęt (m.in. termocykler dedykowany do real-time PCR) oraz personel posiadający odpowiednie kwalifikacje. Procedura składa się z następujących etapów: pobranie krwi obwodowej/szpiku od pacjenta, izolacja materiału genetycznego (DNA/RNA), przygotowanie mieszaniny reakcyjnej, przeprowadzenie reakcji real-time PCR, odczyt i analiza wyników, wypisanie wyniku.

Świadczenie będzie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

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.

Wyniki badań naukowych przedstawiono dla trzech zastosowań RQ-PCR, które wynikają z opisu zawartego w załączonej do zlecenia Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej:

- diagnostyka nowotworów hematologicznych;
- monitorowanie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI);
- monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD).

Diagnostyka nowotworów hematologicznych

W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono dwa badania pierwotne odnoszące się do zastosowania badania RQ-PCR w diagnostyce: badanie jednoramienne Kumar 2018, w którym populacją byli pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) oraz badanie dwuramienne Lyu 2017, z populacją pacjentów z ostrą białaczkę szpikową (AML), ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), przewlekłą białaczką limfoblastyczną (CLL), przewlekłą białaczką szpikową (CML), zespołami mielodysplastycznymi (MDS) lub innymi niebiałaczkowymi chorobami hematologicznymi, w tym chłoniakami.

Zgodność wyników badań diagnostycznych

W badaniu Lyu 2017 oceniano zgodność analiz F-qRT-PCR (fluorescencyjny qRT-PCR) i cytogenetycznych w wykrywaniu obecności genów fuzyjnych. Uzyskano zgodność pomiędzy porównywanymi metodami 99,1%.

Czułość metody pomiarowej

W badaniu Kumar 2018 porównywano qPCR, pyrosekwencjonowanie oraz sekwencjonowanie metodą Sangera. Czułość wynosiła odpowiednio: 95%, 90%, 80%. Powyższe oznacza, że RQ-PCR było metodą najbardziej czułą z pośród badanych.

W badaniu Lyu 2017 porównywano F-qRT-PCR względem cytogenetycznej analizy rearanzacji w chromosomach. Zastosowanie F-qRT-PCR pozwoliło na wykrycie 100% przypadków wykrytych w badaniu cytogenetycznym.

Swoistość metody pomiarowej

W badaniu Kumar 2018 porównywano qPCR, pyrosekwencjonowanie oraz sekwencjonowanie metodą Sangera. Swoistość wyników wyniosła odpowiednio: 100%, 100% i 95%.

W badaniu Lyu 2018 swoistość wyników F-qRT-PCR względem badania cytogenetycznego wyniosła 97,1%.

Minimalny limit detekcji mutacji

W publikacji Kumar 2018 raportowano wyniki punktów końcowych związanych z minimalnym limitem detekcji mutacji oraz wykryciem mutacji. Minimalny limit detekcji mutacji określony za pomocą 3 metod wynosił odpowiednio: qPCR: 0,1-1%, pyrosekwencjonowanie: 1-5%, sekwencjonowanie Sangera: 20-30%. Granica wykrywania mutacji przez qPCR wynosiła 0,1-1%, która była najniższa ze wszystkich trzech technik, co wiąże się z tym, iż qPCR okazał się najlepszą techniką do wykrywania minimalnej choroby resztkowej w porównaniu z pyrosekwencjonowaniem, który ma granicę wykrywania 1-5%. W zakresie wykrywania mutacji, wyniki były następujące: qPCR: 30,90% (51/165), pyrosekwencjonowanie: 31,51% (52/165), sekwencjonowanie Sangera: 27,87% (46/165).

Odsetek wykrycia translokacji genu i wykrycie genów fuzyjnych

W publikacji Lyu 2017 porównano odsetek wykrycia translokacji genu. Translokacje genów wykryte za pomocą F-qRT-PCR w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową zdiagnozowano u 69,4% kohorty pacjentów, co było porównywalne do 68,5% zdiagnozowanych na podstawie analizy cytogenetycznej.

W publikacji Lyu 2017 raportowano całkowite wykrycie fuzji genów u pacjentów z białaczką i zdrowych z użyciem F-qRT-PCR i cytogenetycznej analizy rearanżacji w chromosomach. Całkowitą fuzję genów wykryto metodą F-qRT-PCR u 53,7% testowanych pacjentów, w porównaniu z 52,9% pacjentów z białaczką, u których zastosowano badanie cytogenetyczne. 9,1% wartość wykrycia fuzji genów uzyskano obiema metodami u pacjentów bez białaczki.

W zakresie wykrywania genów fuzyjnych (badanie Lyu 2017), w których celu użyto metody F-qRT-PCR, najliczniej fuzje genów obserwowano u pacjentów z CML z częstotliwością 97,6%, następnie AML (69,4%), ALL (33,3%) i MDS (9,1%). W żadnym z 15 przypadków pacjentów z CLL nie wykryto genów fuzyjnych.

Monitorowanie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI)

Populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną

Odnaleziono jedno jednoramienne badanie pierwotne: Cazzaniga 2018, w którym populację stanowili pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką limfoblastyczną i chromosomem Filadelfia (Ph+). Głównymi punktami końcowymi analizowanymi w badaniu były: zgodność, brak MRD, nosicielstwo wariantów oraz 5-letnie przeżycie.

Ogólna zgodność między dwoma oznaczeniami: RQ-PCR IG/TR (ang. *immunoglobulin/T-cell receptor*) i RQ-PCR BCR/ABL1 (gen fuzyjny powstający w wyniku translokacji między chromosomami 9 i 22, tzw. chromosom Filadelfia) wyniosła 69%, w różnych punktach czasowych przyjęła wartości zbliżone do siebie wahające się od 65% do 71%. Przy czym wartości BCR/ABL1 miały tendencję być wyższe niż IG/TR (szacowana średnia różnica wynosiła 0,25 (SD = 0,66, p = 0,03) w TP1 (ang. *time point*) i 0,43 (SD = 0,73; p = 0,001) w TP2).

Punkt końcowy związany z minimalną chorobą resztkową odnosił się do zbadania odsetka pacjentów z wysoce dodatnim MRD. Odsetek ten wykazywał tendencję spadkową w czasie, zarówno w grupie IG/TR, jak i BCR/ABL1 oraz osiągnął odpowiednio wartości: spadek z 78% (TP1) do 14% (TP4) oraz z 80% (TP1) do 57% (TP4).

Brak minimalnej choroby resztkowej MRD był oceniany w próbkach pacjentów zarówno za pomocą IG/TR, jak i BCR/ABL1 i zauważalny był jego wzrost w czasie. W przypadku IG/TR wartość ta wzrosła o 47% (z 10% w TP1 do 57% w TP4), zaś w BCR/ABL1 oszacowano wzrost o 17% (z 13% w TP1 do 30% w TP4). Zdecydowana większość przypadków, bo aż 70%, która osiągnęła wynik ujemny w TP2, to pacjenci z niskim MRD (7/10), w porównaniu z pacjentami z wysokim MRD, u których odsetek osiągnięcia ujemnego wyniku wyniósł 13% (7/54). Wyniki te wskazują, iż zarówno pacjenci z niskim, jak i wysokim poziomem MRD mają duże ryzyko nawrotu.

W powyższym badaniu oceniano również brak transkryptu IG/TR oraz BCR/ABL w dowolnym punkcie czasowym liczone jako prawdopodobieństwo. Wyniki pokazały, iż biorąc do analizy grupy pacjentów z różnym rokowaniem, było ono wyższe w populacji rokującej dobrze. Wartości pokazujące wyższość prawdopodobieństwa braku IG/TR w grupie o dobrym rokowaniu w porównaniu z grupą o słabym rokowaniu wynosiły odpowiednio: 18% vs 4% w okresie TP1 (przed jakąkolwiek ekspozycją na imatynib, p = 0,0368), 39% vs 16% w TP2 (po ekspozycji na imatynib, p = 0,0533), 60% vs 36% (p = 0,1429) w TP3 i 70% vs 46% w TP4 (p = 0,1350). Podobne proporcje i zależności pojawiły się, gdy poddano analizie prawdopodobieństwo braku BCR/ABL, uzyskując analogiczne do powyższych wyniki: 25% vs 3% (TP1 (przed ekspozycją na imatynib), 37% vs 4% w TP2 (po ekspozycji na imatynib), 60% vs 10% w TP3 oraz 50% vs 20% w TP4.

W zakresie punktów końcowych związanych z przeżyciem i nawrotem choroby, raportowano wyniki w grupie pacjentów otrzymujących imatynib dotyczące 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń, które wyniosło 62,0 (SE = 4,3). Skumulowane 5-letnie wystąpienie nawrotu było badane na grupie 90 osób z IG/TR MRD. Wyniki w tym zakresie pokazały, iż u osób z MRD ujemnym nie nastąpił żaden nawrót (w TP1), podczas gdy u 11 z MRD $<5 \times 10^{-4}$ i 70 z MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ wystąpiła zbliżona skumulowana 5-letnia częstość wystąpienia nawrotu wynosząca odpowiednio: 36,4 (SE = 15,4) i 35,2 (SE = 5,9). Analizując kolejne punkty czasowe, pacjenci, którzy osiągnęli ujemny wynik MRD w TP2, mieli niskie ryzyko nawrotu wynoszące 14,3 (SE = 9,8), podczas gdy ci, którzy osiągnęli ujemny wynik MRD w późniejszym terminie, wykazywali wyższe ryzyko nawrotu porównywalne z pacjentami z dodatnim MRD na każdym poziomie czasowym. Monitorowanie MRD obiema metodami może być wykorzystywane do pomiaru odpowiedzi na leczenie. Na podstawie danych z badania można stwierdzić, że monitorowanie IG/TR MRD wydaje się być bardziej wiarygodne. Wczesny negatywny wynik MRD jest wysoce predykcyjny dla uzyskania pomyślnego wyniku. Im wcześniej osiągnięty zostanie negatywny wynik, tym lepsze rokowanie.

Podsumowując, w jednym odnalezionym badaniu (Cazzaniga 2018) odnoszącym się do monitorowania MRD w oparciu o transkrypt IG/TR i/lub BCR/ABL1, analizowano punkty końcowe dotyczące głównie zgodności i braku MRD. Wyniki obrazujące zgodność między dwiema metodami RQ-PCR IG/TR i RQ-PCR BCR/ABL1 dowodzą, iż obie metody stosowane w monitorowaniu choroby resztkowej są dobrze skorelowane ze sobą, na ogólnym poziomie 69%, jednak zauważalna jest lekka tendencja na korzyść monitorowania z użyciem IG/TR.

Populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową

Odnaleziono cztery badania jednoramienne: Mori 2015, Bernardi 2018, Berdeja 2019, Pan 2021, dotyczące monitorowania terapii celowanej TKI, w których populacje stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową.

W badaniu Pan 2021 korelacja między poziomem ekspresji genu fuzyjnego BCR-ABL a postępem choroby wynosiła $r = 0,617$ ($p = 0,009$). Poziom ekspresji genu fuzyjnego kształtował się w zależności od natężenia choroby nowotworowej: $31,24 \pm 4,97\%$ u pacjentów w przewlekłym stadium, $96,12 \pm 4,17\%$ u pacjentów w ostrym stadium, $82,73 \pm 4,69\%$ u pacjentów w fazie akceleracji ($p < 0,001$); oraz od etapu leczenia z wykorzystaniem TKI: $56,12 \pm 4,31\%$ przed leczeniem imatynibem, $11,25 \pm 3,28\%$; po 3 miesiącach leczenia imatynibem $3,04 \pm 1,34\%$ ($p < 0,001$). Średni czas przeżycia wolnego od choroby po leczeniu imatynibem wynosił $5,15 \pm 2,32$ miesiąca w grupie z wysokim poziomem transkryptu, $14,28 \pm 5,96$ miesiąca w grupie pośredniej i $21,64 \pm 6,98$ miesiąca w grupie niskiego ryzyka ($p < 0,001$).

W badaniu Bernardi 2018, w którym dokonano oznaczenia odsetka pacjentów w stanie głębokiej i bardzo głębokiej odpowiedzi molekularnej w momencie zakończenia leczenia kinazami tyrozynowymi TKI za pomocą RT-qPCR, u 41% wystąpiła odpowiedź MR4,0, a u 59% odpowiedź MR4,5-5,0. Porównanie czułości oznaczenia odsetka pacjentów w stanie trwałej, głębokiej i bardzo głębokiej odpowiedzi molekularnej metodą RT-qPCR oraz ddPCR wykazało dla RT-qPCR odpowiedź MR4.0 w 20% przypadków, a MR4.5-5.0 w 23% przypadków ($p = 0,8100$), natomiast dla dPCR odpowiedź MR4.0 w 48% przypadków i MR4.5-5.0 w 14% przypadków ($p = 0,0003$). Wskazywałoby to na większą czułość metody ddPCR.

W badaniu Berdeja 2019 oceniano głęboką odpowiedź molekularną w ciągu dwóch lat u pacjentów z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową leczonych nilotinibem. Mediana czasu do osiągnięcia potwierdzonej MR4,5 wynosiła 8,3 miesiący (zakres: 1,9-17,5) dla wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną MR4,5, 11,3 miesiąca (3,2-16,6), w przypadku pacjentów którzy osiągnęli oraz stracili potwierdzoną MR4,5 oraz 8,0 miesiąca (zakres: 1,9-17,5) u pacjentów którzy osiągnęli oraz nie stracili potwierdzonej MR4,5. Mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi MR4,5 w wyżej wymienionych grupach wynosiła odpowiednio: 13,9 miesiąca (4,6-20,3), 5,8 miesiąca

(5,3-13,6), 14,0 miesiąca (4,6-20,3). Skumulowany odsetek potwierdzonej odpowiedzi molekularnej MR4,5 po 24 miesiącach wynosił 26,6%. Utrata potwierdzonej MR4,5 wystąpiła u 17,6% pacjentów.

Nawrót choroby w badaniu Mori 2015, zdefiniowany jako utrata remisji molekularnej w dwóch kolejnych badaniach RT-qPCR gdzie ilość transkryptu BCR-ABL1/ABL1 wyniosła powyżej 0,1%, wystąpił u 48,1% (95% CI: 38,4-58) pacjentów przy czasie obserwacji wynoszącym do 36 miesięcy (średnio 21,6). Skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu choroby wyniosło 52% (95%CI: 42-63).

Podsumowując, w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których stosowano leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej, punkty końcowe powiązane z oznaczeniami metodą RQ-PCR dotyczyły porównania oznaczeń metodą RQ-PCR i ddPCR, monitorowania efektów leczenia i głębokiej odpowiedzi molekularnej w czasie i detekcji nawrotu choroby poprzez oznaczenie molekularne. W badaniu Pan 2021 wykazano, iż istnieje dodatnia korelacja między poziomem ekspresji genu fuzyjnego BCR-ABL a postępem choroby. Poziom ekspresji genu fuzyjnego kształtował się w zależności od natężenia choroby nowotworowej. Średni czas przeżycia wolnego od choroby po leczeniu imatinibem był najwyższy u osób w grupie niskiego ryzyka. Oznaczanie transkryptu genu fuzyjnego za pomocą RQ-PCR może być przydatny w ocenie przebiegu choroby i wspierać ocenę efektywności leczenia imatinibem.

W badaniach nad głęboką i bardzo głęboką odpowiedzią molekularną MR4.0 i MR4.5-5.0 po leczeniu TKI, metoda RQ-PCR jest traktowana jako standardowe postępowanie (Berdeja 2019). Używana jest jako metoda referencyjna w zestawieniu z innymi oznaczeniami. Porównanie RQ-PCR z nowszą metodą ddPCR (Bernardi 2018) wykazało, że ddPCR pozwala na dokładniejsze rozróżnienie głębokiej odpowiedzi molekularnej MR4 i bardzo głębokiej odpowiedzi molekularnej MR4.5-5.0 niż RQ-PCR.

Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną

Odnaleziono łącznie osiem jednoramiennych badań pierwotnych: Modvig 2021, Thorn 2021, Modvig 2019, Theunissen 2017, Della-Starza 2016, Denys 2013, Garand 2013, Gaipa 2012, w których populacją byli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, odnoszących się do zastosowania badania RQ-PCR w wykrywaniu minimalnej choroby resztkowej (MRD). Siedem z nich dotyczyło zastosowania RQ-PCR w monitorowaniu minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej (Modvig 2021, Thorn 2021, Theunissen 2017, Della-Starza 2016, Denys 2013, Garand 2013, Gaipa 2012) – analizowano punkt końcowy związany ze zgodnością wyników pomiędzy dwiema metodami. W sześciu z nich porównywano wyniki RQ-PCR z FC.

W badaniu Modvig 2021 w zakresie wyników dotyczących zgodności pomiędzy IG/TCR-QPCR a FC współczynnik kappa Cohena wyniósł $\kappa = 0,77$ (95%CI: 0,69–0,84), w przypadku którego wartość wynosząca 1 oznacza pełną zgodność. W publikacji Garand 2013 ogólna zgodność jakościowa wyniosła 96%, a wartości MRD uzyskane za pomocą IG/TCR-QPCR oraz MFC były silnie skorelowane, o czym mówi współczynnik r^2 , który wyniósł $r^2 = 0,87$. W publikacjach Thorn 2021, Theunissen 2017 oraz Gaipa 2012 badano zgodność pomiędzy RQ-PCR a FC, a wyniki były następujące, odpowiednio: 84%, 74% (próbki FCM+/PCR+) oraz 80%. W badaniu Denys 2013, w którym porównywano zgodność pomiędzy FC i RQ-PCR, 39,2% (219/559) próbek było dobrze skorelowane. W jednym badaniu (Della-Starza 2016) badano zgodność pomiędzy RQ-PCR a ddPCR, która wyniosła 88% ($p = 0,94$). W publikacji Gaipa 2012 badano wartość predykcyjną dodatnią FCM w odniesieniu do RQ-PCR w dniu 15., 33. oraz 78., która wyniosła odpowiednio: 98%, 74% i 77% oraz wartość predykcyjną ujemną FCM w stosunku do PCR w dniu 15., 33. oraz 78., która wyniosła odpowiednio: 22%, 69% i 87%. Dodatkowo, w badaniu Modvig 2021 oraz Modvig 2019 raportowano również wyniki w zakresie korelacji między poziomami PCR-MRD a FCM-MRD w dniu 15. oraz 29. W publikacji Modvig 2021 wyniki były następujące: $r = 0,77$; $p < 0,0001$; (w dniu 15.) oraz $r = 0,83$; $p < 0,0001$ (w dniu 29.), natomiast w publikacji Modvig 2019: $r = 0,85$; $p < 0,0001$; (w dniu 15.) oraz $r = 0,73$; $p < 0,0001$ (w dniu 29.). Wyniki dotyczące korelacji między poziomami PCR-MRD a FCM-MRD zarówno w badaniu Modvig 2021, jak i w badaniu Modvig 2019, były istotne statystycznie.

W trzech badaniach (Modvig 2021, Garand 2013, Thorn 2021) raportowano wyniki dla punktów końcowych dotyczących minimalnej choroby resztkowej. Wystąpienie niewykrywalnego MRD (ang. undetectable MRD) zbadane w publikacji Modvig 2021 wyniosło 37,2% w dniu 29 metodą IG/TCR-QPCR. Obecność MRD (Garand 2013) określona za pomocą metody IG/TCR-QPCR wyniosła 86%, a za pomocą MFC – 94%. Mediana wartości MRD zbadana w publikacji Thorn 2021, w zależności od zastosowanej metody, wynosiła w 15. dniu RQ-PCR: 1,26% (B-ALL), 0,20% (T-ALL) i FCM: 0,05% (B-ALL), 0,01% (T-ALL), a w dniu 29. – RQ-PCR: 0,02% (B-ALL), 0,03% (T-ALL) i FCM: 0,01% (B-ALL), 0,01% (T-ALL).

Podsumowując, obie porównywane metody w połączeniu zapewniają dokładne monitorowanie pacjentów. Korelacja między poziomami PCR-MRD a FCM-MRD jest wysoka (Modvig 2021, Modvig 2019). Badanie MRD metodą cytometrii przepływową jest co najmniej tak czułe, jak obecne metody MRD oparte na PCR przy zmierzeniu wystarczającej liczby komórek (Theunissen 2017). Przy niskich poziomach MRD, badanie za pomocą PCR w porównaniu do FC cechuje się niższym progiem detekcji (Denys 2013). W jednym z badań (Della-Starza 2016) porównywano wyniki RQ-PCR z ddPCR i udokumentowano, iż ddPCR ma czułość i dokładność co najmniej porównywalną z RQ-PCR.

Populacja pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Odnaleziono trzy badania jednoramienne: Ouyang 2016, Willekens 2016 i Zhang 2014, w których badaną populację stanowili pacjenci z ostrą białaczką szpikową.

Punkt końcowy dotyczący zgodności technik stosowanych w celu wykrycia minimalnej choroby resztkowej oceniano w dwóch badaniach. W badaniu Ouyang 2016 nie zaobserwowano zgodności między metodami (MFC i qRT-PCR) w próbkach poindukcyjnych szpiku kostnego, o czym świadczy niska wartość współczynnika Kappa na poziomie 0,041 ($n = 44$), zaś niewielka zgodność pojawiła się w próbkach uzyskanych w fazie konsolidacji ($n = 108$; $\kappa = 0,083$) oraz w próbkach w fazie follow-up ($n = 107$; $\kappa = 0,164$). Zgodność wszystkich badanych próbek była niska ($\kappa = 0,152$).

Zgodność między wynikami uzyskanymi metodami RQ-PCR i RT-PCR była badana w populacji pacjentów badania Zhang 2014. Wyniki były zgodne w 296 próbkach, co stanowiło 89,1% ogółu badanych próbek (oba wyniki uzyskane zarówno za pomocą RQ-PCR i RT-PCR były pozytywne w 209 próbkach, a negatywne w 87 próbkach). Rozbieżności wystąpiły w 36 próbkach, które dały wynik negatywny na obecność transkryptu w oznaczeniu RT-PCR, zaś pozytywny w RQ-PCR.

W publikacji Willekens 2016 jednym z badanych punktów końcowych była całkowita odpowiedź molekularna. Spośród 94 pacjentów włączonych do badania i ocenianych pod koniec leczenia, w analizie przeprowadzonej za pomocą RQ-PCR, 70% (52/74) z nich uzyskało całkowitą odpowiedź molekularną we krwi obwodowej w porównaniu z 30% pacjentów (22/74), którzy uzyskali powyższą odpowiedź w szpiku kostnym. Drugim badanym punktem końcowym był średni czas od remisji do całkowitej odpowiedzi molekularnej, który wyniósł 2,5 miesiąca (mediana). U pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź molekularną, 4-letni CIR wyniósł 26,6%, a u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi molekularnej 51,2%.

Badania, w których punktem końcowym był nawrót choroby, skupiały się głównie na raportowaniu wyników związanych z oceną ryzyka nawrotu choroby (Ouyang 2016) oraz 4- i 5-letnim CIR (Willekens 2016, Zhang 2014). Badane w Ouyang 2016 wystąpienie nawrotu ostrej białaczki szpikowej na podstawie stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD) osiągnęło istotność statystyczną w obu zastosowanych metodach. Wykrycie MRD za pomocą qRT-PCR osiągnęło istotność statystyczną na poziomie $p = 0,035$, a z użyciem wieloparametrowej cytometrii przepływową (MFC) $p < 0,001$.

W publikacji Willekens 2016, w całej kohorcie 94 pacjentów, szacowany 4-letni CIR wynosił 33,3% (95%CI: 24,4-44,4), a 4-letni szacowany OS wynosił 83,4% (95%CI: 74,4-89,7). W przypadku 5-letniego CIR (Zhang 2014), wynik przedstawiono uwzględniając różną liczbę kopii transkryptu i przedstawiał się on następująco: $58,8 \pm 5,5\%$ (pacjenci z liczbą kopii powyżej 306) vs $13,3 \pm 0,8\%$ (pacjenci z liczbą kopii poniżej 306). Był to wynik istotny statystycznie o wartości $p = 0,0018$.

W jednej z publikacji (Willekens 2016), w którym pacjenci byli leczeni cytarabiną oraz w którym raportowano wyniki dotyczące odpowiedzi molekularnej, wykazano iż przy analizie za pomocą RQ-PCR większy odsetek pacjentów uzyskał całkowitą odpowiedź molekularną we krwi obwodowej niż w szpiku kostnym.

Dodatkowo, w jednym z analizowanych badań (Ouyang 2016), prawdopodobieństwo nawrotu ostrej białaczki szpikowej na podstawie stanu minimalnej choroby resztkowej wykryte za pomocą RQ-PCR, osiągnęło istotność statystyczną, co oznacza, że istnieje związek między wykryciem MRD a nawrotem choroby.

U pacjentów z ostrą białaczką szpikową badanie za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym może być stosowane do wykrywania minimalnej choroby resztkowej w AML. Obie metody RQ-PCR i cytometria przepływowa, dostarczają komplementarnych informacji na temat MRD.

Podsumowując, w badaniu Ouyang 2016, w którym porównywano wyniki uzyskane za pomocą FC i RQ-PCR, nie zaobserwowano zgodności między metodami. Z kolei w badaniu Zhang 2014 porównano RQ-PCR i RT-PCR, a wyniki między próbkami były zgodne. Na tej podstawie można stwierdzić, iż zarówno RT-PCR, jak i RQ-PCR mogą być stosowane do wykrywania MRD w AML, choć RQ-PCR wykrywa więcej przypadków występowania choroby resztkowej.

Populacja pacjentów z przewlekłą białaczką limfoblastyczną

Odnaleziono jedno jednoramienne badanie pierwotne: Raponi 2014, w którym populację badaną stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką limfoblastyczną. Zgodne wyniki dla metody FC i allelo-specyficznej dla łańcuchów ciężkich immunoglobulin reakcji łańcuchowej polimerazy ASO IgH RQ-PCR uzyskano dla 199 spośród 243 przebadanych próbek (81,9%). Czułość metody FC w porównaniu do PCR wynosiła 96,5% natomiast specyficzność 77,2%. Spośród 98 pacjentów z chorobą resztkową metoda ASO IgH RQ-PCR pozwoliła na ilościowe oznaczenie u 49 pacjentów (50%), a jakościowe u 44 (44,9%). Mediana wartości MRD wynosiła $1,3 \times 10^{-3}$ (zakres: $2,6 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-4}$) przy poziomie MRD $>10^{-4}$ dla 63,2% badanych (31/49) i MRD równym lub mniejszym 10^{-4} dla 63,2% badanych. Przeżycie wolne od progresji w badanej populacji przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 27 miesięcy (2,7-55,6) wynosiło po 36 miesiącach 61,9% (95%CI: 50,9-76,4). Przeżycie wolne od progresji było znacząco lepsze w przypadku pacjentów bez wykrytej choroby resztkowej względem pacjentów z chorobą resztkową (100% vs 57,5% dla oznaczenia RQ-PCR materiału z krwi obwodowej ($p = 0,030$) i 100% vs 56,1% dla próbek szpiku kostnego ($p = 0,024$)).

Podsumowując, w badaniu Raponi 2014 dla porównania RQ-PCR względem FC uzyskano wynik świadczący o wysokiej zgodności obu metod (81,9%).

Populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową

Odnaleziono łącznie cztery badania pierwotne w tym trzy badania jednoramienne: Arpinati 2013, Wang 2018, Franke 2020 oraz jedno dwuramienne: Cortés 2020, w których populacje stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową.

Między metodami RQ PCR a ddPCR wykazano 98,7% zgodności ($\kappa = 0,94$ (95%CI: 0,90–0,98); $p < 0,001$) w badaniu Cortés 2020. Poziom korelacji między wynikami RQ-PCR a ddPCR w badaniu Wang 2018 wyniósł $R^2 \geq 0,99$ a w badaniu Franke 2020 korelacja wyniku RQ-PCR z ddPCR w skali międzynarodowej (IS) wyniosła: 0,85 dla transkryptu BCR-ABL1, 0,81 dla ABL1, 0,61 dla %BCR-ABL1/ABL1 i 0,83 dla %BCR-ABL1/ABL1. W badaniu Wang 2018 czas wykrycia pozytywnego wyniku był różny dla ddPCR i RT-qPCR w 40% przypadków, przy czym średni czas wykrycia pozytywnego wyniku za pomocą ddPCR nastąpił o 3 miesiące wcześniej niż przez RT-qPCR. Metoda dd-PCR pozwoliła również na wykrycie MRD u większego odsetka osób badanych. U 18% pacjentów, u których RT-qPCR dał wynik ujemny, stwierdzono obecność choroby resztkowej metodą ddPCR.

W badaniu Franke 2020 granica wykrywalności ilości transkryptu BCR-ABL1 względem ABL wynosiła 0,0032% (IS) lub mniej zarówno metodą dPCR, jak i RT-qPCR dla >77% próbek. W badaniu Arpinati 2013 po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych zanotowano min. 1 raz wykrywalny poziom transkryptów, ze stosunkiem BCR-ABL/ABL <0,1% zdefiniowanym jako <MR3 (remisja molekularna <0,1%) u 83% pacjentów, a u 17% transkrypt BCR-ABL był trwale niewykrywalny.

Mierzony metodą RT Q-PCR czas do pojawienia się pierwszej odpowiedzi molekularnej <MR3 po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w badaniu Arpinati 2013 wynosił poniżej jednego roku w 19,2% przypadków, od 1 do 5 lat w 26,9% oraz powyżej 5 lat w 53,9%.

Ryzyko nawrotu choroby w zestawieniu z wynikiem monitorowania choroby resztkowej za pomocą RT Q-PCR badano w pracy Arpinati 2013. Nawrót choroby wystąpił w 11,5% przypadków, były to osoby z odpowiedzią molekularną <MR3, u żadnego pacjenta z niewykrywalnym poziomem transkryptu BCL-ABL nie wystąpił nawrót. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2142 dni (zakres: 1419–3746). Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oszacowane poprzez analizę Kaplana-Meiera wynosiło 15,8%.

Podsumowując, zgodność pomiędzy dwiema porównywanymi metodami jest bardzo wysoka, przy czym metod ddPCR pozwala na wykrycie choroby resztkowej średnio 3 miesiące wcześniej niż przez RQ-PCR.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak danych dla punktów końcowych związanych z efektami terapeutycznymi uzyskiwanymi przy stosowaniu każdej z porównywanych metod.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w Raporcie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej (WS.430.4.2018).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 166 758 zł (3 × 55 586 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z uwagi m.in. na brak jednego ustalonego protokołu wykonywania tego typu badań oraz różne wskazania do stosowania RQ-PCR w procesie diagnostyczno-leczniczym, odstąpiono od przeprowadzenia analizy ekonomicznej.

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej koszt badania RQ-PCR oszacowano na 570 zł/próbka. Całkowity koszt realizacji świadczenia to koszt RQ-PCR powiększony o 30% kosztów pośrednich, co w efekcie daje oszacowanie kosztu na poziomie 741 zł/próbka. Dodatkowo w KŚOZ przyjęto założenie, że u jednego pacjenta badanie RQ-PCR będzie wykonywane 3 razy w każdym roku, a tym samym roczny koszt wyniesie: 3 próbki/rok/pacjenta × 741 zł/próbka = 2 223 zł/rok/pacjenta.

Dla identyfikacji analiz ekonomicznych przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz publikacji medycznych. Odnaleziono trzy pozycje dotyczące kosztów stosowania badania RQ-PCR u osób chorych na białaczkę: Jabbour 2018 (USA), Kumar 2018 (Indie) oraz Lyu 2017 (Chiny). Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla państw o podobnym PKB do Polski.

W publikacji Jabbour 2018 szacowano potencjalny wpływ monitorowania pacjentów z CML i braku monitorowania na koszty opieki zdrowotnej. W analizie stwierdzono, że roczne całkowite koszty opieki zdrowotnej, w tym koszty związane z progresją CML i testami monitorującymi RT-qPCR (trzy testy rocznie), wynoszą 1 142 USD (4693,62 PLN) w przypadku pacjentów z monitorowaniem i 6 982 USD (28 696,02 PLN) w przypadku pacjentów bez monitorowania (różnica 5 840 USD; 24 002,4 PLN). Z monitorowaniem mogą wiązać się także inne koszty opieki zdrowotnej, takie jak dodatkowe badania laboratoryjne, coroczna ocena naczyń i wizyty lekarskie, więc całkowity koszt usług monitorowania może być wyższy niż tylko koszt testów RT-qPCR.

W badaniu Kumar 2018 porównywano skuteczność trzech technik molekularnych (RQ-PCR, sekwencjonowanie Sangera oraz pyrosekwencjonowanie) w wykrywaniu mutacji NPM1 w próbkach krwi obwodowej i szpiku kostnego u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). W zakresie wyników dotyczących kosztów dane były następujące: koszt jednej reakcji RQ-PCR oceniono na 4000 rupii indyjskich (61 USD; 250,71 PLN), sekwencjonowania Sangera – 23 USD (94,53 PLN), a pyrosekwencjonowania – 38 USD (156,18 PLN).

W publikacji Lyu 2017 dokonano opisu metody przesiewowej opartej na ilościowej reakcji PCR (qRT-PCR) w czasie rzeczywistym, umożliwiającą wykrycie 22 genów fuzyjnych powszechnie występujących w białaczkach. W badaniu koszt qRT-PCR dla pojedynczego genu fuzyjnego oszacowano na 55,38 USD (227,61 PLN), panelu 22 genów fuzyjnych – 253,85 USD (1043,32 PLN), analizy cytogenetycznej – 132,31 USD (543,79 PLN), FISH dla BCR/ABL – 165,63 USD (około 680,74 PLN), a panelu FISH dla MDS – 406,54 USD (1670,88 PLN). Zgodnie z uzyskanymi wynikami RQ-PCR jest szybką i efektywną kosztowo metodą wykrywania genów fuzyjnych.

Ograniczenia

Z uwagi m.in. na brak jednego ustalonego protokołu wykonywania tego typu badań oraz różne wskazania do stosowania RQ-PCR w procesie diagnostyczno-leczniczym, odstąpiono od przeprowadzenia analizy ekonomicznej, zaś w jej miejsce wykonano przegląd literatury pod kątem identyfikacji analiz kosztowych. Żadna z publikacji nie odnosiła się do kraju o zbliżonym PKB do Polski.

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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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 Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej przedstawiona analiza wpływu na budżet została ukierunkowana na diagnostykę i monitorowanie pacjentów z rozpoznaniem białaczki szpikowej C.92. Liczebność tej grupy pacjentów oszacowano na 1 176 osób. Wartość należy traktować jako wariant minimalny liczebności populacji docelowej.

Przy uwzględnieniu kosztu rocznego w przeliczeniu na jednego pacjenta (2 223 zł/rok/pacjenta), wpływ na budżet związany z wykonaniem badania RQ-PCR wyniesie około 2,6 mln zł.

Obliczenia własne Agencji

W celu weryfikacji wyników przedstawionych w KŚOZ, przeprowadzono dodatkową analizę. Założenia obejmują próbę zidentyfikowania potencjalnej populacji pacjentów chorych na białaczki, która będzie objęta wnioskowanym świadczeniem ponad obecnie realizowane świadczenia z zakresu diagnostyki genetycznej. Liczebność została oszacowana w oparciu o dane pochodzące z badania Global Burden of Diseases, dane sprawozdawcze NFZ oraz założenia i koszty przedstawione w KŚOZ. Jednocześnie przeanalizowane zostały odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, celem zidentyfikowania potencjalnych schematów diagnostycznych, w których wykorzystuje się wnioskowane badanie, gdyż technologia RQ-PCR wykorzystywana jest w procesie leczenia białaczek wielokrotnie.

Zgodnie z danymi zawartymi w KŚOZ, wnioskowane świadczenie znajduje zastosowanie w procesie diagnostyczno-terapeutycznym białaczek z zakresu rozpoznań C91-C96, obejmującego m.in. białaczkę limfatyczną, szpikową, monocytową oraz inne rodzaje białaczek. Średni roczny wzrost liczby nowych zachorowań na białaczki w latach 2010-2019 wynosił 2,18% rocznie.

Wytyczne PTOK 2020b dotyczące przewlekłej białaczki szpikowej wskazują, iż prowadzenie badań w zakresie monitorowania choroby resztkowej przy wykorzystaniu RQ-PCR wykonywane jest w interwałach 3 miesięcznych, co przekłada się na ok. 4 badania w ciągu roku u jednego pacjenta. Zalecenia nie precyzują szczegółowego schematu stosowania RQ-PCR, w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto, iż w zakresie AOS badanie wykonywane będzie łącznie 5 razy na jednego pacjenta – 1 raz podczas diagnostyki wstępnej oraz 4 razy w czasie monitorowania minimalnej choroby resztkowej (przyjęto założenie, iż monitorowanie minimalnej choroby resztkowej będzie trwało przez rok). W analizie nie uwzględniano etapu leczenia, gdyż wykonywane jest to w ramach leczenia szpitalnego. Również nie uwzględniano etapu monitorowania leczenia inhibitorami kinazami

tyrozynowymi TKI, gdyż założono, że będzie to nadal finansowane w ramach dostępnych programów lekowych i nie stanowi kosztu inkrementalnego.

Koszt wykonania pojedynczego badania RQ-PCR przyjęto na poziomie podanym w KŚOZ.

W wariancie podstawowym liczebność populacji oszacowano na 2 615 pacjentów, co przy 5 badaniach rocznie przekłada się na wpływ na budżet w wysokości około 9,7 mln zł.

W wariancie maksymalnym liczebność populacji oszacowano na 3 582 pacjentów, co przy 5 badaniach rocznie przekłada się na wpływ na budżet w wysokości około 13,3 mln zł.

Ograniczenia

W scenariuszu przedstawionym w KŚOZ liczebność populacji docelowej oparto na liczbie zachorowań pochodzącej z Krajowego Rejestru Nowotworów – dane za rok 2018. Nie uwzględniono możliwych zmian zapadalności na białaczkę.

W KŚOZ wskazano, iż populacją kwalifikującą się do świadczenia są pacjenci z rozpoznaniem z zakresu białaczek (ICD10: C91-C96), natomiast przedstawiona analiza wpływu na budżet płatnika została oparta jedynie o populację pacjentów z białaczką szpikową (C92). Populacja nie została precyzyjnie opisana oraz nie wskazano przewidywanej liczby pacjentów.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Raporcie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Sugerowane jest uwzględnienia w opisie świadczenia zaleceń jednoznacznie określających sytuacje kliniczne, w których oceniana technologia może być zastosowana.

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 odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono i włączono do analizy 13 dokumentów: NCCN 2022, NCCN 2022a, NCCN 2022b, NCCN 2022c, NIH 2021, NIH 2021a, PTOK 2020, PTOK 2020a, PTOK 2020b, ASCO 2018, ELN 2017, ESMO 2017. Włączone do analizy wytyczne praktyki klinicznej dotyczące procesu diagnostyczno-terapeutycznego białaczek wskazują na:

- możliwość zastosowania m.in. technik molekularnych, w tym ilościową reakcją łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-qPCR) do wykrywania lub oceny MRD (NCCN 2022a, NCCN 2022b, NCCN 2022c, ASCO 2018, ELN 2017);

- stosowanie metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym w trakcie leczenia allo-HSCT i po nim w celu monitorowania MRD optymalnie co 4-6 tygodni (PTOK 2020a);
- zastosowanie metody RT-qPCR w ocenie całkowitej remisji w celu potwierdzenia braku choroby resztkowej (NIH 2021, PTOK 2020, ELN 2017);
- możliwość użycia m.in. badania RT-PCR wykrywającego BCR-ABL1 w B-ALL (ilościowo lub jakościowo), w tym określenie wielkości transkryptu (tj. p190 vs. p210) w celu badania limfoblastów szpiku lub krwi obwodowej pod kątem specyficznych nawracających nieprawidłowości genetycznych, co jest wymagane w procesie optymalnej stratyfikacji ryzyka i planowania leczenia (NCCN 2022a, NCCN 2022c);
- wykorzystanie w zakresie badań laboratoryjnych m.in. badanie ilościową RT-PCR przy użyciu International Scale (IS) dla BCRABL1 (NCCN 2022, PTOK 2020b);
- możliwość zastosowania badania ilościowego BCR/ABL RT-PCR w wykrywaniu progresji (NIH 2021a);
- wykorzystanie RQ-PCR w kontroli skuteczności leczenia (PTOK 2020b);
- możliwości zastosowania qRT-PCR w celu oceny odpowiedzi (zalecane jest co 3 miesiące), oraz monitorowania odpowiedzi i leczenia (co 4–6 tygodni w pierwszym roku po zaprzestaniu leczenia) (ESMO 2017).

Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W odniesieniu do możliwości wykonywania badań genetycznych z zastosowaniem RQ-PCR odnaleziono informacje pochodzące z 5 krajów, tj. Brazylii, Estonii, Portugalii, Szwajcarii oraz Wielkiej Brytanii.

W Brazylii badanie metodą PCR i pokrewnymi nie jest finansowane w diagnostyce chronicznych białaczek. Metoda PCR nie została ujęta w wykazie SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos) w odniesieniu do chronicznych białaczek ani w postaci kodu rozliczeniowego, ani w opisie finansowanych metod co uniemożliwia jej refundację w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej (SUS, The Sistema Único de Saúde).

W Estonii zgodnie z wykazem świadczeń opieki zdrowotnej, który jest podstawą do przejęcia przez Estoński Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych (ang. *Estonian Health Insurance Fund*, EHIF) obowiązku zapłaty za świadczenia opieki zdrowotnej udzielone ubezpieczonemu, maksymalna cena badania pod nazwą „ilościowe oznaczenie biomarkera (patogenu, mutacji genetycznej lub somatycznej) metodą PCR w czasie rzeczywistym” (est. Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsioon) kvantitatiivne määramine real-time-PCR-meetodil) o kodzie 66611 wynosi 116,42 EUR (około 541,35 PLN).

W dokumencie dotyczącym Portugalii odnaleziono informację w zakresie wysokości zwrotu kosztów diagnostyki, z wykorzystaniem badania „Amplifikacja PCR z detekcją w czasie rzeczywistym, ilościowa PCR (każda seria w trzech powtórzeniach)” (port. *Amplificação por PCR com detecção em tempo real, quantitativo (cada ensaio em triplicado)*) znajdującego się w kategorii badań biologii molekularnej, wycenionego na 55,90 EUR (około 259,94 PLN).

W Szwajcarii finansowanie badań genetycznych jest uregulowane w rozporządzeniu EDI (Federalny Departament Spraw Wewnętrznych, niem. *Eidgenössisches Departement des Innern*) w sprawie świadczeń w obowiązkowym ubezpieczeniu pielęgniarstwie (rozporządzenie w sprawie świadczeń zdrowotnych, niem. *Krankenpflege-Leistungsverordnung – KLV*) i zawiera w załączniku 3 tzw. listę badań. Na liście analiz z dnia 1.07.2021 roku znajdują się dwie pozycje o numerach 6400.50 – „Nowotwory szpiku” oraz 6401.50 – „Nowotwory limfatyczne”, w których techniką analizy jest „Amplifikacja kwasów nukleinowych w czasie rzeczywistym, jakościowa lub ilościowa, w tym analiza

krzywej topnienia (niem. Schmelzkurvenanalytik)". Punkty podatkowe w obu pozycjach wynoszą 93,00. Wartość punktu taryfowego wynosi 1,00 CHF (około 4,57 PLN).

W Wielkiej Brytanii w ALL, CML, układowej mastocytozie oraz w wybranych guzach hematologicznych zalecane wskazania obejmują badanie wybranych genów z zastosowaniem technologii: RT-qPCR (quantitative reverse transcription PCR) i/lub QF-PCR (quantitative fluorescence PCR).

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w krajach o zbliżonym PKB do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30 stycznia 2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma IK.1089073.2017/DS) wraz ze zmodyfikowaną Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej z dnia 27.07.2021 (znak pisma ASG.741.4.2020.WN), w sprawie zasadności kwalifikacji badania genetycznego „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-Time PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-time PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-time PCR - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr WS.430.4.2018 pn. „Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-time PCR (RQ-PCR) - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej” z 29 grudnia 2021 r.