



Rekomendacja nr 21/2022

z dnia 21 marca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

W celu wypracowania kryteriów dla populacji docelowej, ustalenia optymalnego standardu diagnostycznego w warunkach praktyki klinicznej oraz wypracowania optymalnej klinicznie i ekonomicznie ścieżki diagnostycznej w pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie programu pilotażowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto przede wszystkim wyniki analizy klinicznej. W odnalezionych siedmiu badaniach, w których porównywano parametry diagnostyczne stosowania Rapid-FISH względem stanowiącego złoty standard diagnostyczny kariotypowania, zaobserwowano zgodność wyników na wysokim poziomie. Czułość obserwowano w zakresie od 97,9% do 100%, zaś swoistość od 99,8% do 100%. Odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł od 0,00% do 2,0%, a fałszywie dodatnich od 0,00% do 0,15%.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa, przeprowadzenie Rapid-FISH wiąże się z koniecznością wcześniejszego pobrania materiału biologicznego, które jest procedurą inwazyjną. Pobieranie próbek kosmówki (biopsja łożyska) ryzyko poronienia wynosi około 1% (jeden na sto badań). W przypadku amniopunkcji (próbka płynu owodniowego) ryzyko poronienia wynosi około 0,5% (jeden na dwieście badań).

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) oszacowano, że sumaryczny koszt realizacji części laboratoryjnej badania Rapid-FISH na jedną próbkę wraz z kosztami pośrednimi wynosić będzie 959,40 zł. Biorąc jednak pod uwagę, że może to być badanie dodatkowe, które powinno



być uzupełnione kariotypowaniem, ww. koszt najprawdopodobniej stanowi w całości koszt dodany do istniejących procedur.

Badanie metodą Rapid-FISH miałyby być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii, u których jednocześnie nie wystąpił nieprawidłowy wynik prenatalnego badania USG. Zgodnie z zaproponowanym w KŚOZ scenariuszem pilotażu, rocznie miałyby być wykonywanych do 5 000 badań MLPA w ramach diagnostyki prenatalnej. Szacowany skutek finansowy może wynieść około 4,8 mln PLN rocznie.

Pod uwagę wzięto także wytyczne kliniczne dotyczące badań prenatalnych ukierunkowanych na wady genetyczne. Wymieniają one liczne metody analizy materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną. Badanie FISH jest jednym z testów w kierunku wykrycia aneuploidii. Podkreślono, że podjęcie decyzji klinicznych w oparciu o informacje uzyskane z badania FISH powinno być uzupełnione o dodatkowe wyniki, np. kariotypowanie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacji *in situ*) w diagnostyce przedurodzeniowej wybranych aneuploidii, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Problem zdrowotny

Aneuploidia (liczbowa aberracja chromosomowa) jest wynikiem nieprawidłowo przebiegającego procesu mejozy. Częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych u żywo urodzonych noworodków wynosi około 0,2%. W trakcie trwania całej ciąży częstość ta sięga 5%. Aneuploidie mogą dotyczyć wszystkich chromosomów, jednak u żywo urodzonych dzieci stwierdzane są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 (zespół Downa) wynosi 1:800, trisomią 18 (zespół Edwardsa) 1:6000, trisomią 13 (zespół Patau) 1:10 000, trisomią chromosomów płci (zespół Klinefeltera [XXY] oraz zespół Jacobsa [XYY]) 1:500, monosomią chromosomu X (zespół Turnera) 1:2500 dziewczynek. Chorobowość roczna w Polsce wg danych za rok 2018 dotycząca aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y wynosiła 10,95/10000 urodzeń (EUROCAT 2018). Częstość występowania aberracji chromosomowych w krajach objętych FM-EUROCAT w latach 1998-2008 wynosiła 34,8/10 000 urodzeń. Według danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych aberracje chromosomowe stanowiły 9,7% wad (dane z lat 1998-2008 z 11 województw). Wśród zgłoszonych do rejestru zespołów aberracji chromosomowych 86,8% stanowił zespół Downa, 7,4% zespół Edwardsa, 2,9% zespół Turnera, 2,3% zespół Patau, a 0,7% zespół Klinefeltera.

Inwazyjne badania prenatalne w roku 2019 wykonywano w około 5,9% wszystkich ciąż w Danii oraz 12,9% w Izraelu. Nie odnaleziono informacji dotyczących wskazanego odsetka w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach nieinwazyjnych badań prenatalnych wykonywane jest m.in. badanie USG. Stwierdzenie anomalii wskazującej na zwiększone ryzyko obecności anomalii chromosomalnej, takich jak zwiększona przezierność karkowa, jest jednym z czynników, które uzasadniają będzie przeprowadzenie dalszej diagnostyki pod kątem wystąpienia wad wrodzonych płodu.

W diagnostyce prenatalnej wykorzystuje się wiele metod do wykrywania aberracji chromosomowych. Odnaleziono wytyczne, opinie eksperckie i wyniki przeprowadzonego przeglądu literatury naukowej wskazują na następujące alternatywne technologie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, które mogą zostać użyte do wykrywania aneuploidii u płodu: kariotypowanie, badanie kariotypu; standardowe badanie FISH; badanie aCGH, mikromacierz; QF-PCR; BACs on beads, BoBs.

Złotym standardem w diagnostyce najczęstszych aneuploidii jest kariotypowanie (in. badanie kariotypu, analiza chromosomów, badanie cytogenetyczne). Jest to procedura diagnostyki laboratoryjnej, która rozpoczyna się od inwazyjnego pobrania materiału biologicznego – zwykle komórek trofoblastu lub amniocytów. Pobieranie próbek kosmówki, podczas której z łożyska pobierana jest niewielka próbka, może wiązać się z poronieniem, które wystąpi u jednej kobiety na sto (1%). W przypadku amniopunkcji, podczas której pobiera się próbkę płynu owodniowego, ryzyko poronienia przy amniopunkcji wynosi jedno na dwieście badań (0,5%). Z pobranego materiału zakładana jest hodowla komórek. Po osiągnięciu przez komórki stadium metafazy przeprowadzana jest analiza mikroskopowa. Wynik pozwala na ocenę kariotypu pod kątem zmian liczby chromosomów, a także identyfikację dużych zmian strukturalnych. Uzyskiwany jest do 21 dni.

W ramach funkcjonującego w Polsce Programu Badań Prenatalnych prowadzone są badania przesiewowe m.in. w kierunku najczęstszych aneuploidii (chromosomów 13, 18 i 21). Każdy nieprawidłowy wynik badania przesiewowego wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia aneuploidii jest wskazaniem do wykonania diagnostyki inwazyjnej prenatalnej celem weryfikacji wyniku. Metodą diagnostyczną najczęściej stosowaną dla weryfikacji jest kariotypowanie. Drugą z technik stosowanych w weryfikacji jest aCGH.

Kariotypowanie to podstawowa metoda cytogenetyczna służąca do oceny liczby i struktury chromosomów. Kariotyp to kompletny zestaw chromosomów obecnych w komórkach. Nieprawidłowości w kariotypie (np. brak lub nadmiar jakiegoś chromosomu) oznaczają, że u danej osoby występuje tzw. aberracja (mutacja) chromosomowa. Aberracje w kariotypie takie jak aneuploidie (nieprawidłowa liczba chromosomów) prowadzą do chorób takich jak zespół Downa (trisomia 21 pary chromosomów), zespół Edwardsa (trisomia 18 pary chromosomów). Kariotypowanie jest nieskomplikowanym technicznie badaniem bazującym na obserwacji mikroskopowej. W diagnostyce prenatalnej aneuploidii często jest określane jako złoty standard oraz metoda referencyjna, jednak procedura przygotowania materiału biologicznego do badania (prowadzenie hodowli komórkowej) oraz duży nakład manualnej pracy ludzkiej, przekładają się na długi czas oczekiwania na wynik i stosunkowo wysoki koszt badania prenatalnego wykonanego tą metodą (Boormans 2012). Wynik kariotypowania jest uzyskiwany w ciągu 21 dni.

Technika porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) wykorzystuje płytkę z naniesionymi w uporządkowany sposób oligonukleotydami reprezentującymi dany fragment genomu lub nawet cały genom. Tego typu analiza pozwala na wykrywanie nawet drobnych zmian w badanych chromosomach, o ile nie są to rearanżacje typu zrównoważonego. Metoda ta pozwala na detekcję różnic w ilości kopii DNA pomiędzy kontrolnym (referencyjnym) i badanym DNA. Może być wykorzystywana także przy wykrywaniu aneuploidii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) to metoda diagnostyki laboratoryjnej, która pozwala na wykrycie najczęściej występujących aneuploidii. Metoda przeprowadzana jest na jądrach interfazowych bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego. Badanie metodą Rapid-FISH nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej, tak jak ma to miejsce w kariotypowaniu. Wynik badania uzyskiwany jest w ciągu 2-5 dni.

Analiza wyników Rapid-FISH opiera się na ocenie liczby wybranych chromosomów po zastosowaniu sond molekularnych. Najczęściej stosowany zestaw sond dostępnych komercyjnie zawiera sondy centromerowe dla chromosomów X, Y i 18 oraz sondy specyficzne dla krytycznych regionów chromosomów 13 i 21.

Wynik uzyskany za pomocą Rapid-FISH wymaga potwierdzenia za pomocą testu referencyjnego, np. kariotypowania lub aCGH.

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) wskazano, że Rapid-FISH powinno być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii. Jednocześnie uszczegółowiono,

że wnioskowane świadczenia nie będą stosowane w przypadku ciąży z nieprawidłowym wynikiem badania USG prenatalnego, gdyż genetycznym badaniem weryfikującym powinno w takiej sytuacji być wykonanie analizy kariotypu albo badanie aCGH.

Zgodnie z KŚOZ, świadczenie ma być finansowane w całości ze środków publicznych w zakresie 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.

Dla oceny stosowania Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej odnaleziono 7 badań poświęconych temu zagadnieniu: Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009, Wyadnt 2006, Luquet 2002, Thilaganathan 2000, Feldman 2000. Analizowane próbki pochodziły od kobiet z różnym ryzykiem wystąpienia aneuploidii płodu. Celem testów diagnostycznych było wykrycie aneuploidii chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y, a także innych aberracji chromosomowych. Wyniki uzyskiwane w Rapid-FISH były porównywane ze stanowiącym złoty standard kariotypowaniem. Ocenianymi parametrami były m.in. czułość, swoistość, ocena odsetka wyników fałszywie-ujemnych oraz odsetka wyników fałszywie-dodatnich.

Parametry diagnostyczne

Punkt końcowy dotyczący wyników fałszywie ujemnych był analizowany w czterech badaniach (Jia 2011, Wyandt 2006, Luquet 2002, Feldman 2000). Najwyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 2,0% (Jia 2011, N = 97), a najniższy 0,0% (Feldman 2000, N = 301).

Dane w zakresie wyników fałszywie dodatnich zostały przedstawione w czterech badaniach (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000 oraz Thilaganathan 2020). Najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,15% (Luquet 2002, N = 1937), a najniższy 0,00% (Jia 2011, N = 97; Feldman 2000, N = 301).

Wyniki w zakresie czułości zostały poddane analizie w czterech publikacjach (Jia 2011, Thilaganathan 2000, Luquet 2002, Feldman 2000). Najwyższy wynik wyniósł 100% (Feldman 2000), a najniższy 97,9% (Jia 2011).

Wyniki w zakresie swoistości były analizowane w trzech badaniach (Jia 2011, Luquet 2002, Feldman 2000). Najwyższy wynik w zakresie swoistości wyniósł 100% (Jia 2011, Feldman 2000), a najniższy 99,8% (Luquet 2002).

Zgodność między Rapid-FISH a kariotypowaniem oceniano w trzech badaniach (Shah 2019, Jia 2011, Van Opstal 2009). Wyniki mieściły się w zakresie od 97,9% (Jia 2011) do 100% (Shah 2019).

Czas potrzebny na wykonanie testu

W badaniu Feldman 2000 oceniono punkt końcowy związany z czasem od rozpoczęcia badania do przekazania wyniku do lekarza kierującego. Dla testu FISH wyniósł on od 24 do 48 godzin.

Bezpieczeństwo

Rapid-FISH w porównaniu do złotego standardu (kariotypowanie) wiąże się z wyższym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie ujemnego.

Przeprowadzenie Rapid-FISH wiąże się z koniecznością wcześniejszego pobrania materiału biologicznego, które jest procedurą inwazyjną. Pobieranie próbek kosmówki (biopsja łożyska) ryzyko poronienia wynosi około 1% (jeden na sto badań). W przypadku amniopunkcji (próbka płynu owodniowego) ryzyko poronienia wynosi około 0,5% (jeden na dwieście badań).

W przypadku wyniku pozytywnego testu Rapid-FISH koniecznym może być wykonanie badania referencyjnego, czyli kariotypowania lub aCGH (ang. *Array Comparative Genomic Hybridization*, badanie z wykorzystaniem mikromacierzy opartych na hybrydyzacji genomowej).

Ograniczenia

W zidentyfikowanych publikacjach kryteria włączenia i wyłączenia zostały przedstawione w sposób zdawkowy, w związku z czym zasady selekcji pacjentów do badania pozostają niejasne.

W większości badań włączonych do analizy nie przeprowadzono analizy statystycznej pod kątem istotności zaobserwowanych różnic.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w Raporcie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej (WS.430.4.2018) z dnia 9 marca 2022 r.

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.

Przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych. Zidentyfikowano jedną publikację dotyczącą stosowania Rapid-FISH (Gekas 2011).

W badaniu Gekas 2011 na podstawie symulacji komputerowej wykazano, że szybkie metody inwazyjnej diagnostyki prenatalnej (Rapid-FISH i QF-PCR) przy wykrywaniu zespołu Downa mają lepszy wskaźnik efektywności kosztowej niż standardowe kariotypowanie, niemniej jednak kariotypowanie wykrywa więcej aberracji chromosomowych niż Rapid-FISH i QF-PCR. Na podstawie modelu badanie

przesiewowe w pierwszym trymestrze w połączeniu z testem QF-PCR zostało wskazane jako najbardziej efektywny kosztowo schemat postępowania (współczynnik opłacalności 24 084 USD [ok. 96 625 PLN] na jeden wykryty przypadek zespołu Downa).

Wg dostępnych danych (karta świadczenia opieki zdrowotnej, KŚOZ) szacuje się, że sumaryczny koszt realizacji części laboratoryjnej badania Rapid-FISH na jedną próbkę wynosić będzie 738,00 zł. Po powiększeniu wartości o 30% związanych z wykonaniem badania kosztów pośrednich, koszt realizacji świadczenia wynosić będzie 959,40 zł/próbka.

Ograniczenia

Odnaleziona publikacja nie odnosiła się do kraju o PKB zbliżonym 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 (KŚOZ) wskazano, że badanie powinny być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii. Jednocześnie uszczegółowiono, że wnioskowane świadczenia nie będą stosowane w przypadku ciąż z nieprawidłowym wynikiem badania USG prenatalnego, gdyż genetycznym badaniem weryfikującym powinno w takiej sytuacji być wykonanie analizy kariotypu albo badanie aCGH. Biorąc pod uwagę sugerowane w KŚOZ kryteria kwalifikacji kobiet do badania Rapid-FISH można zauważyć, że populacja docelowa obejmuje zarówno kobiety, które mają aktualnie wykonywane badanie genetyczne płodu finansowane w Programie badań prenatalnych oraz w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (ok. 7,5 tys. kobiet rocznie). Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ nie jest możliwe pozyskanie informacji o liczbie kobiet, które miały przeprowadzane badania genetyczne w kierunku wykrycia aneuploidii, a tym samym nie można określić jaki odsetek kwalifikowałby się do przeprowadzenia badania metodą

Rapid-FISH. Mając na uwadze powyższe ograniczenia, przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania wpływu zakwalifikowania ocenianej procedury do świadczeń gwarantowanych na wielkość czy kierunek zmiany liczby przeprowadzanych badań inwazyjnej diagnostyki prenatalnej nie było możliwe.

W KŚOZ przedstawiono dwa scenariusze dotyczące liczebności badań wykonywanych rocznie: 5 000 i 20 000 badań. Przy koszcie pojedynczego badania Rapid-FISH na poziomie 959,40 zł szacowany roczny skutek finansowy wyniesie odpowiednio 4,8 oraz 19,2 mln PLN.

Ograniczenia

Ograniczenia zostały przedstawione w Raporcie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

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 2 publikacje zaleceń polskich oraz 5 publikacji zaleceń zagranicznych. W wytycznych zaleca się wykonywanie testów przesiewowych w kierunku najczęstszych aneuploidii u wszystkich kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017), które obejmują: połączone badanie przesiewowe z pomiarami przezierności karku (USG), oznaczeniem stężenia białka osocza A (PAPP-A) związanego z ciążą oraz ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej (β HCG); badanie przesiewowe oparte na bezkomórkowym DNA (cfDNA, wolne płodowe DNA) - są to badania nieinwazyjne (NIPT, ang. *non-invasive prenatal testing*). W wytycznych polskich (PTG, PTGC 2017) wskazuje się, że badania genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA (NIPT) należy zaproponować kobietom ciężarnym, jeśli ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży wynosi między 1:100 a 1:1000.

W przypadku wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych (np. zwiększona przezierność karkowa $>3,5$ mm, anomalie w badaniu ultrasonograficznym, ryzyko wad wrodzonych wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży $>1:100$) wykazanego po przeprowadzeniu badań przesiewowych pacjentce należy zaoferować poradę genetyczną i badania diagnostyczne w kierunku chorób genetycznych, a także kompleksową ocenę ultrasonograficzną (PTG 2009, PTG, PTGC 2017, ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017).

Badania diagnostyczne z wykorzystaniem amniopunkcji lub biopsji kosmówki (CVS) są zalecane lub obligatoryjne do przeprowadzenia przed podjęciem ostatecznych decyzji dotyczących

np. przerwania ciąży w przypadku podwyższonego ryzyka wynikającego z badań przesiewowych, w tym pozytywnego wyniku badań przesiewowych cfDNA (ACOG 2020, SOGC, CCMG 2017, ISOUG 2016).

Badania diagnostyczne płodu obejmują, m. in. wykonanie celowanej diagnostyki genetycznej polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (amniopunkcja/biopsja trofoblastu/kordocenteza) pod kontrolą USG, za pomocą technik takich jak: badanie kariotypu płodu (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016); badanie FISH (PTG 2009, PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016); badanie aCGH, mikromacierz (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017, ACOG 2016); QF-PCR (RANZCOG 2018, ISOUG 2016); BACs on beads, BoBs (RANZCOG 2018); ocena DNA (PTG 2009, ACOG 2016); ogólnie określone bez wyszczególnienia: badania molekularne (PTG 2009, PTG, PTGC 2017), badanie diagnostyczne z szybką detekcją aneuploidii (SOGC, CCMG 2017). Wybór metody jest zależny od rodzaju wad stwierdzonych w badaniu USG, zebranego wywiadu, wyników badań przesiewowych (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017, ISOUG 2016, ACOG 2016).

Badanie FISH jest jednym z testów diagnostyki laboratoryjnej stosowanych w kierunku wykrycia aneuploidii. W wytycznych badanie jest zalecane do stosowania w diagnostyce prenatalnej (PTG 2009, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016). Zwykle jest stosowane jako uzupełnienie pełnego badania kariotypowego w celu szybkiej oceny powszechnych trisomii autosomalnych (chromosomy 21, 18, 13) oraz chromosomów płci (RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016). Nieprawidłowość wykryta w badaniu FISH nie powinna być uważana za wynik diagnostyczny (ACOG 2016). Proces podejmowania decyzji klinicznych w oparciu o wyniki z badania FISH powinien uwzględniać dodatkowe badania, np. tradycyjna analiza chromosomów w metafazie (kariotypowanie) lub mikromacierz chromosomalna lub spójne informacje kliniczne takie jak: nieprawidłowe wyniki badań USG i/lub pozytywny wynik testu przesiewowego w kierunku trisomii 18 lub trisomii 21 (ACOG 2016, ISOUG 2016). Wytyczne ACOG 2016 wskazują również na możliwość przeprowadzenia badania FISH na chromosomach w metafazie, poprzedzonych hodowlą komórkową, jednak takiego badania z uwagi na czas przeprowadzenia nie zalicza się do szybkich testów w kierunku aneuploidii.

Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w 24 krajach, w tym 5 krajach o PKB zbliżonym do Polski (Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Słowacja).

W Chorwacji dostępne są dwa rodzaje badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa – badanie przesiewowe surowicy matki i badanie USG, które są stosowane łącznie. Ze względu na brak oficjalnych wytycznych stosuje się równoległe kilka strategii badań przesiewowych. Testy biochemiczne są dostępne w największych chorwackich miastach. Badania przesiewowe biochemiczne są oferowane wszystkim kobietom w ciąży, a koszty są pokrywane przez krajowe ubezpieczenie zdrowotne. USG przesiewowe pierwszego trymestru jest również oferowane wszystkim kobietom w ciąży, samodzielnie lub w połączeniu z badaniami biochemicznymi. Kobietom, u których stwierdzono zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa podczas badań przesiewowych w pierwszym trymestrze, proponuje się poradnictwo genetyczne oraz opcję CVS lub amniopunkcji w połowie trymestru. Nie ma oficjalnych zaleceń dotyczących prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej. Wymagane jest poradnictwo genetyczne przed i po badaniu cytogenetycznym. Koszty cytogenetycznej diagnostyki prenatalnej pokrywa podstawowe ubezpieczenie zdrowotne. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

W Estonii analizy USG w 11-13 i 20-21 tygodniu ciąży są bezpłatne. W przypadku wskazań medycznych wykonywane są dodatkowe USG. „NIPTIFY” to wykonywany w Estonii test przesiewowy w kierunku chorób chromosomalnych płodu, który określa ryzyko wystąpienia zespołów Downa, Edwardsa, Pataua i Turnera. Ponadto ujawnia płeć płodu. Estoński Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych pokrywa koszty badania pacjentów, u których we wcześniejszym teście przesiewowym uzyskano podwyższone ryzyko

wystąpienia choroby chromosomowej płodu. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

W Grecji badania DNA embrionu wykonywane są w przypadku predyspozycji genetycznych rodziców na talasemię, anemię sierpowatą oraz inne znane zaburzenia genetyczne. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych w Grecji.

Na Litwie na liście świadczeń gwarantowanych odnaleziono następujące badania prenatalne: biochemiczne badanie surowicy krwi, analiza chromosomów metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) oraz badania aneuploidii (bez wskazania metody). Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych na Litwie.

Na Słowacji techniki diagnostyki genetycznej takie jak m.in. MLPA są dostępne głównie w prywatnych laboratoriach (w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty). Diagnostyka prenatalna (badanie próbek pobranych z amniopunkcji lub przezbrzuszej biopsji kosmówkowej) obejmuje kariotypowanie, Rapid-FISH w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowej i oceny określonych mikrodelaacji oraz techniki mikromacierzy. Poradnictwo genetyczne jest dostępne zarówno przed jak i po badaniach prenatalnych w ramach publicznego ubezpieczenia zdrowotnego.

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 „Badanie metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii” 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 21/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr WS.430.4.2018 pn. „Badanie genetyczne metodą MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej. Badanie genetyczne metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej” z 9 marca 2022 r.