

## Rekomendacja nr 109/2018

z dnia 15 listopada 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic  
Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu  
chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” jako  
świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki  
specjalistycznej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

### Uzasadnienie rekomendacji

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

Prezes Agencji podobnie jak Rada uważa za zasadne kontynuowanie finansowania testów genetycznych C-Ig-FISH w ramach leczenia szpitalnego.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwie publikacje porównujące zwykłą metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) z jej modyfikacją polegającą na oznakowaniu plazmocytów za pomocą przeciwciał specyficznych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin (C-Ig-FISH). Zarówno w badaniu Gole 2014, jak i Dong 2012 metodą C-Ig-FISH w porównaniu z FISH wykryto nieprawidłowości u większej liczby pacjentów (9 vs 8; 50 vs 47). Pojedyncze nieprawidłowości u pacjentów były wykrywane w równym (Gole 2014) bądź niższym stopniu (Dong 2012) przy wykorzystaniu metody C-Ig-FISH w porównaniu z metodą FISH (6 vs 6; 12 vs 9). Natomiast więcej niż jedną nieprawidłowość wykryto u większej liczby pacjentów przy użyciu metody C-Ig-FISH w porównaniu z FISH zarówno w badaniu Gole 2014 (3 vs 2) jak i Dong 2012 (41 vs 35).

Wyniki obydwu badań wskazują, że metoda C-Ig-FISH w porównaniu do FISH charakteryzuje się wyższą bądź taką samą procentową wykrywalnością dodatnich wyników nieprawidłowości w badanych próbkach.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie finansowaniem wnioskowanego świadczenia wiązać się będzie ze znacznym obciążeniem dla budżetu. Należy przy tym wskazać, iż zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych dostępne opcje terapeutyczne nie pozwalają na pełne wykorzystanie potencjału wnioskowanej metody. Celem przeprowadzania C-Ig-FISH miałyby być uściślenie diagnostyki szpiczaka plazmocytozy, pomocnej w stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka i ułatwienie w podejmowaniu decyzji w zakresie wyboru terapii u pacjentów, jednakże ze względu na fakt, iż część „celowanych” terapii nie jest refundowana, wpływ wnioskowanego świadczenia na wybór terapii właściwej dla grupy pacjentów potencjalnie opornych na leczenie byłby ograniczony.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmacytów w szpiku. Do grupy tej zalicza się szpiczaka mnogiego, białaczkę plazmatycznokomórkową, pozaszpikową postać szpiczaka.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1 % wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwionośnego. Zapadalność w Europie waha się od 4,5 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowalności przypada na 7 dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20–30% chorych ma >80 lat, ok. 5% chorych <60 lat, a <2% chorych ma 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

Do badań diagnostycznych służących rozpoznaniu i ocenie stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego zaliczają się (zgodnie z wytycznymi PTOK 2013): morfologia krwi z rozmazem; mocznik, kreatynina, elektrolity, wapń, albuminy, LDH,  $\beta$ -mikroglobulina, ocena ilościowa białka M, ocena stosunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi, dobowy zbiórka moczu, elektroforezy białek moczu i immunofiksacji, RTG układu kostnego, punkcja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku z badaniem immunohistochemicznym i/lub cytometrią przepływową, klasyczne badanie cytogenetyczne oraz FISH [del 13; del 17q13; t(4;14); t(14;16)].

Zarówno krajowe, jak i światowe wytyczne kliniczne zalecają uwzględnienie diagnostyki genetycznej w stratyfikacji ryzyka oraz doborze ścieżki terapeutycznej (m. in. PGS z 2017, MSAG MFA 2017, AHS 2015, EMN 2014).

Mayo Clinic – ośrodek wskazywany przez ekspertów, z którymi się konsultowano, jako wiodący na świecie w leczeniu szpiczaka mnogiego – zaleca dobór terapii w zależności od indywidualnego profilu ryzyka pacjenta, uzależnionego między innymi od wyników badań genetycznych. Zdaniem analityków Agencji należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż część leków rekomendowanych w terapii szpiczaka mnogiego nie jest objęta refundacją w Polsce (karfilzomib, daratumumab), część zaś nie jest finansowana jako leczenie pierwszego rzutu (lenalidomid, pomalidomid).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie opinii ekspertów oraz przeglądu wytycznych zidentyfikowano następujące alternatywne technologie medyczne aktualnie finansowane ze środków publicznych:

- fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH);
- badanie FISH plazmocytów po ich izolacji z pełnego szpiku metodą immunomagnetyczną

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Świadczenie obejmuje badanie cytogenetyczne - test diagnostyczny z wykorzystaniem techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z równoczesnym znakowaniem plazmocytów za pomocą przeciwciał, przeciwko lekkim łańcuchom immunoglobulin G/K/L C-Ig-FISH (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) (z użyciem zestawu sond, obejmujących kluczowe w PCM obszary zmian tj. TP53, 13q14, IGH/FGFR3, IGH/MAF).

C-Ig-FISH jest modyfikacją metody FISH polegającą na uprzednim wyodrębnieniu plazmocytów z badanej populacji komórek. W analizowanym preparacie plazmocyty powinny zostać oznakowane za pomocą przeciwciał specyficznych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin w celu identyfikacji w mikroskopie fluorescencyjnym.

Celem badania jest wykrycie lub wykluczenie nosicielstwa aberracji w budowie i liczbie chromosomów, tak jak: delecje, duplikacje, chromosomy markerowe.

Zgodnie z KPZ przydatność kliniczna metody C-Ig-FISH polega na:

- jednoznacznej identyfikacji submikroskopowych zaburzeń w komórkach plazmatycznych pacjentów z podejrzeniem PCM/MGUS,
- identyfikacji istotnych klinicznie zmian w celu stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka,
- ułatwia podejmowanie decyzji w zakresie wyboru terapii u pacjentów z PCM.

Badanie miałyby być zlecane w trakcie diagnostyki dla pacjentów z podejrzeniem nowotworu złośliwego z komórek plazmatycznych, niezależnie od stadium choroby.

Świadczenie miałyby być realizowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przez placówki posiadające wyposażenie do przeprowadzenia hodowli *in vitro* i analizy FISH (boks laminarny, inkubator CO<sub>2</sub>, piec hybrydyzacyjny, łaźnie wodne, mikroskop fluorescencyjny z zestawem odpowiednich filtrów, System Analizy Obrazu oraz konieczny sprzęt drobny), posiadanie w zespole diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacji z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej.

Badania powinny być wykonywane przez doświadczonych diagnostów; analiza preparatów (zliczanie sygnałów) powinna być wykonywana przez dwóch niezależnych obserwatorów, w razie niezgodności wyników – przez osobę trzecią i autoryzowana.

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

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

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

Do analizy klinicznej włączono 2 badania pierwotne:

- Dong 2012 – dwuramienne badanie mające na celu porównanie skuteczności badania FISH i C-Ig-FISH. W obu ramionach badania wykorzystano 3 identyczne sondy umożliwiające wykrycie t(4;14), t(14;16) oraz delecję TP53. Do badania włączono 20 pacjentów/próbek;
- Gole 2014 – dwuramienne badanie porównujące metody FISH i C-Ig-FISH w celu oceny stratyfikacji szpiczaka mnogiego. W obu ramionach badania wykorzystano zestaw 6 sond (dual-color, dual-fusion w kierunku wykrycia translokacji t(4;14)(p16;q32) FGFR3/IGH, t(11;14)(q13;q32) CCND1/IGH, t(14;16)(q32;q23), IGH/MAF; sondy wykrywające delecje 17p13.1 TP53 (LSI p53), 13q14 RB1 (LSI 13), 13q34 LAMP1 (D13S319), sondy centromerowe (CEP3) w kierunku wykrycia trisomii 3 (D3Z1). Do badania włączono 75 pacjentów/próbek;

Włączone badania oceniono w skali QUADAS 2 dla testów diagnostycznych. Dla obydwu włączonych badań ryzyko błędu oceniono jako:

- Wysokie w zakresie czasu między testami i w zakresie interwencji;
- Niskie w zakresie selekcji pacjentów,
- Niepewne w zakresie testu referencyjnego.

Obawy odnośnie stosowalności (concerns regarding applicability) dla obydwu włączonych badań oceniono jako:

- Niskie w zakresie selekcji pacjentów oraz interwencji,
- Niepewne w zakresie testu referencyjnego.

#### *Skuteczność*

Zgodnie z wynikami publikacji *Gole 2014*:

- Metoda C-Ig-FISH wykazała nieprawidłowości w 9 (45%) przypadkach, badanie metodą FISH w 8 (40%) przypadkach.
- Badanie C-Ig-FISH z trzema sondami wykryło 16 anomalii na 60 możliwych, a badanie FISH 11.
- Zarówno w badaniu C-Ig-FISH, jak i w FISH badanie sondą FGFR3/IGH dla t(4;14) było dodatnie w 3 przypadkach, a wzrost FGFR3 odnotowano w jednym przypadku. Procent wykrytych komórek u poszczególnych pacjentów był większy w przypadku C-Ig-FISH w porównaniu z FISH, odpowiednio: 43% vs. 15%, 67% vs. 49%, 60% vs. 25% oraz 32% vs. 6%.
- Sonda IGH/MAF nie wykazała translokacji w żadnej próbce, jednak utrata MAF wystąpiła w 4 próbkach, spośród których FISH pominął jedną delecję, co było prawdopodobnie spowodowane mniejszym odsetkiem plazmacytów w próbce.
- Monosomię 17 chromosomu zaobserwowano w 1 przypadku obiema technikami, ze znacznie większym procentem komórek dodatnich w przypadku C-Ig-FISH w porównaniu z FISH: 41% vs. 20%.
- Trisomię 17 chromosomu zaobserwowano w 1 przypadku obiema technikami, ze znacznie większym procentem komórek dodatnich w przypadku C-Ig-FISH w porównaniu z FISH: 61% vs. 9%.
- Nieprawidłową liczbą kopii IGH zaobserwowano przy użyciu C-Ig-FISH w 2 próbkach, czego nie wykryło badanie FISH.

Zgodnie z wynikami publikacji *Dong 2012*:

- Poza marginalnym zwiększeniem progu detekcji w próbkach z niskim odsetkiem plazmacytów, metoda C-Ig-FISH pozwoliła na wykrycie większej liczby nieprawidłowych przypadków

(50 w stosunku do 47 przypadków przy badaniu FISH) i więcej nieprawidłowości chromosomowych (113 vs. 103).

- Zastosowanie C-Ig-FISH pozwoliło na konsekwentną identyfikację dużego odsetka nieprawidłowych plazmacytów we wszystkich przypadkach.
- Translokacja IGH została wykryta w 78–100% komórek plazmatycznych, we wszystkich – poza dwoma – pozytywnymi przypadkami, podczas gdy konwencjonalny FISH wykrył 0% do 46% translokacji w tych przypadkach (mediana odpowiednio 91% vs. 9%).
- Procent nieprawidłowych komórek wykrytych u pacjentów z delecją 17p wyniósł w przypadku badania C-Ig-FISH 19%–96%, natomiast w przypadku konwencjonalnego badania FISH – 0%–13% (mediana odpowiednio 54% i 9%).

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Odnalezione badania pierwotne zostały przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów.
- Uzyskanych w badaniach wyników dla ocenianej interwencji nie odnoszono do wyników badania wykonanych metodą referencyjną.
- Sposób prezentacji wyników w publikacji uniemożliwia wykonanie analizy statystycznej.
- Badanie Gole 2014 przeprowadzone zostało na węższej populacji niż wnioskowana (pacjenci zdiagnozowani ze szpiczakiem mnogim vs. Pacjenci z nowotworem z komórek plazmatycznych, w różnym stadium choroby).

### 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 139 953 zł (3 x 46 651 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.*

Ze względu na ograniczenia związane z analizą kliniczną oraz brak danych klinicznych umożliwiających modelowanie efektów zdrowotnych odstąpiono od wykonywania analizy ekonomicznej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w KPZ jednostkowy koszt świadczenia wynosi 1 781,36 PLN. Na ten koszt składać się będą:

- odczynniki – 997,23 PLN;
- drobny sprzęt i materiały zużywalne – 49,66 PLN;
- koszt wykonania – 346,46 PLN;
- koszty pośrednie – 405,88 PLN.

**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 2017 r., poz. 1844 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.*

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w KPZ, badanie ma dotyczyć nowotworów z komórek plazmatycznych. Jednakże w ramach obliczeń włączono jedynie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W 2012 r. zarejestrowano 1 413 nowych zachorowań. Na jej podstawie obliczono wariant minimalny, wg którego koszt roczny dla płatnika publicznego wyniósłby 2 517 061,68 zł.

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów opracowano wariant pośredni, w którym liczbę pacjentów w latach 2019–2021 zaprognozowano przez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2012–2015. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego wyniósłby:

- w roku 2019 – 2 847 440,30 zł;
- w roku 2020 – 2 865 316,03 zł;
- w roku 2021 – 2 881 306,41 zł.

Na podstawie przesłanych przez NFZ danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem „szpiczak mnogi” leczonych w latach 2012–2017 opracowano wariant maksymalny, w którym liczbę pacjentów

w latach 2019–2021 zaprognozowano przez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2012–2017. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego wyniósłby:

- w roku 2019 – 17 697 804,47 zł;
- w roku 2020 – 18 164 606,30 zł;
- w roku 2021 – 18 523 828,23 zł.

### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem, wpływającym na pewność przedstawionych wyników jest fakt, iż nie jest znana wielkość populacji u której miałyby być przeprowadzane wnioskowane świadczenie, dlatego też nie ma możliwości oszacowania rzeczywistego wpływu na budżet płatnika.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

### Uwagi do opisu świadczenia

1. Skutkiem prawnym kwalifikacji wnioskowanego świadczenia, zgodnie z KPZ, byłoby wprowadzenie do załącznika nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w części: M. Badania genetyczne, lp. 914; „Cytogenetyczne badania molekularne” nowej pozycji pt. „C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH)”. Takie rozwiązanie, tj. zakwalifikowanie świadczenia w proponowanym kształcie może spowodować, że świadczenie będzie gwarantowane we wszystkich wskazaniach wymienionych w części M załącznika nr 2 do rzeczonoego rozporządzenia, co może przełożyć się na zwiększenie zakładanego wpływu na budżet.
2. Przedstawione w KPZ wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych sugeruje, że wnioskowane świadczenie miałyby być wykonywane jedynie w diagnostyce noworozpoznanych przypadków szpiczaka mnogiego. Eksperci, z którymi konsultowano się w trakcie procesu analitycznego sugerują, że w części przypadków zasadne jest wykonywanie przedmiotowego badania także na dalszych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego (np. w wypadku wznowy, progresji lub oporności wtórnej na leczenie).
3. Przeprowadzone konsultacje z ekspertami sugerują, że opcje terapeutyczne dostępne aktualnie w Polsce dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim i innymi nowotworami z komórek plazmatycznych nie pozwalają na pełne wykorzystanie potencjału wnioskowanej metody – jej wpływ na ścieżkę terapeutyczną pacjenta w ramach opieki oferowanej przez polski system ochrony zdrowia będzie ograniczony.

Eksperci, zwracają uwagę na następujące kwestie:

- a) w przypadku szpiczaka mnogiego i innych nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych w polskich realiach wynik genetycznego badania diagnostycznego ma jedynie wartość informacyjną dla lekarza i pozwala na przydzielenie pacjenta do grup ryzyka (na podstawie charakterystycznych nieprawidłowości). Zaklasyfikowanie do grup ryzyka nie przekłada się jednak na proces leczenia pacjenta ze względu na fakt, że stosowane na świecie u chorych z grupy wysokiego ryzyka nowoczesne leki nie są w Polsce aktualnie refundowane,
- b) powodem, dla którego – mimo finansowania badań genetycznych w ramach leczenia szpitalnego – nie wykonuje się powszechnie diagnostyki genetycznej u pacjentów z podejrzeniem szpiczaka mnogiego są trudności w wykonaniu badania oraz kwestie

finansowe wynikające z wątpliwości dotyczących zasadności wykonania badania wobec braku wpływu wyniku na ścieżkę terapeutyczną pacjenta,

- c) w Polsce badania genetyczne u osób z podejrzeniem szpiczaka mnogiego obejmują tzw. „model oszczędnościowy”, czyli badanie w kierunku delecji 17 chromosomu. Co roku u około 30-40% chorych wykonuje się podstawowy panel badań (delecji 17 chromosomu). Badania w kierunku innych aberracji wykonywane są ewentualnie na zlecenie lekarza kierującego leczeniem.

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

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

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

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono łącznie 16 rekomendacji klinicznych dotyczących badań genetycznych stosowanych w diagnostyce, prognozowaniu i planowaniu leczenia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- Medical Scientific Advisory Group, Mieloma Foundation of Australia (MSAG MFA) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017
- National Health Service (NHS) 2017
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS) 2017
- British Columbia Cancer Agency (BC) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- Alberta Health Services (AHS) 2015
- London Cancer Alliance (LCA) 2015
- British Committee for Standards in Hematology, UK Myeloma Forum BCSH (UKMF) 2014
- European Myeloma Network (EMN) 2014
- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2013
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2013, 2011
- Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) 2013
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013

W zależności od towarzystwa naukowego, w diagnostyce genetycznej, ocenie stopnia zaawansowania i prognozowaniu szpiczaka mnogiego rekomenduje się wykorzystanie:

- badania cytogenetyczne/FISH (ESMO 2017, NCCN 2017, NICE 2016, IMWG 2011, PGS 2017). Wytyczne nie definiują konkretnej techniki oznaczania plazmacytów (wytyczne NICE 2016 rekomendują zastosowanie metody separacji immunomagnetycznej),
- badania FISH lub badania cytogenetycznego i FISH: zalecane jest u pacjentów z podejrzeniem szpiczaka mnogiego (IMWG 2013, BCSH 2013, LCA 2015, AHS 2015, BC 2016, EMN 2014, BCSH UKMF 2014, MFMER 2013 (z zaznaczeniem, że jeśli nie ma możliwości wykonania obydwu badań, preferowany jest FISH, PTOK 2013) lub u pacjentów, u których rozpoznanie ryzyka wpłynęłoby na rozwój choroby (MSAG MFA 2017),



- profilowanie ekspresji genów (LCA 2015),
- prognozowanie przy pomocy FISH lub metod cytogenetycznych rekomendowane jest przez LCA 2015, ESMO 2017, NHS 2017 (wytyczne NHS 2017 rekomendują zastosowanie metody separacji immunomagnetycznej do izolowania plazmacytów),
- ocena stopnia zaawansowania przy wykorzystaniu klasycznego badania cytogenetycznego i FISH – PTOK 2013.

### **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 zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr WS.430.4.2018. Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.