Rekomendacja nr 12/2019

z dnia 28 lutego 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)" jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)".

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 6 opracowań wtórnych oraz 32 badań pierwotnych. badania pierwotne. W jednym z przeglądów Saldariaga 2015, którego celem było porównanie dokładności diagnostyki techniką porównawczej hybrydyzacji genomowej (CGH) i kariotypu przy wykrywaniu numerycznych i strukturalnych zmian chromosomów w diagnostyce prenatalnej wykazano, że metodę aCGH w porównaniu ze złotym standardem (kariotypowanie+aCGH) cechuje wysoka czułość na poziomie 94% oraz swoistość na poziomie 98%. Natomiast w przypadku kariotypowania wartości te wynosiły odpowiednio 67% oraz 99%.

W opinii ekspertów klinicznych finansowanie tej metody skróci proces diagnostyczny oraz pozwoli zredukować koszty całościowej diagnostyki klinicznej poprzez możliwość wykonania jednego badania zamiast kilku, jak to aktualnie ma miejsce. Dodatkowo należy wskazać, iż wnioskowaną metodę cechuje wyższa rozdzielczość w porównaniu z klasycznymi metodami aktualnie finansowanymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)" 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

Czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w patogenezie wrodzonych zaburzeń rozwoju takich jak: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia zachowania ze spektrum autyzmu, mnogie wady wrodzone współistniejące z cechami dysmorfii w budowie ciała czy padaczki.

Diagnostyka wad wrodzonych ma istotne znaczenie zarówno w okresie pre- jak i postnatalnym. Jest również istotna w przypadku poronień, gdyż umożliwia identyfikację przyczyn niepowodzeń rozrodu. W większości przypadków nie ma ona bezpośredniego wpływu na przebieg leczenia, pozwala jednak na postawienie rozpoznania, ustalenie przebiegu schorzenia i ustalenie właściwej opieki medycznej oraz rokowania, a także wybór optymalnej rehabilitacji czy postępowania opiekuńczego.

Choroby genetyczne i wady wrodzone są zazwyczaj chorobami przewlekłymi, wymagającymi leczenia i wielospecjalistycznej opieki przez całe życie. Większość chorób genetycznych jest aktualnie nieuleczalna, a skutki kliniczne wielu z nich mają wymiar społeczny i ekonomiczny.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie opinii ekspertów oraz przeglądu wytycznych zidentyfikowano następujące alternatywne technologie medyczne:

1) fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH),
2) klasyczne badanie cytogenetyczne (badania kariotypu),
3) MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification),
4) Q-PCR (quantitative PCR).

Wszystkie z wyżej wymienionych alternatywnych technologii medycznych są w chwili obecnej objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Gdy są wykonywane u pacjentów z chorobami nienowotworowymi, rozliczane są poprzez produkt ’kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych’ w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Produkt ten jest wspólny dla wszystkich metod badawczych (wybór konkretnej metody nie podlega raportowaniu do NFZ) i wyceniony na 1034 punkty.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mikromacierze DNA stanowią zbiór sond molekularnych, czyli specjalnie dobranych sekwencji kwasów nukleinowych. Sondy są związane z podłożem stałym w ustalonym porządku i specyficznie wiążą homologiczne do nich sekwencje materiału genetycznego pochodzącego z próbki badanej. Technologia mikromacierzy umożliwia identyfikację tysięcy molekuł kwasów nukleinowych, dzięki możliwości jednoczesnego przeprowadzania wielu eksperymentów hybrydyzacyjnych.

W technice porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) wykorzystywana jest płytka z naniesionymi w uporządkowany sposób oligonukleotydami reprezentującymi dany fragment genomu lub nawet cały genom.

DNA pacjenta zostaje wyznakowanie fluorescencyjnie i naniesione na płytkę razem z DNA wzorcowym, wyznakowanym innym fluorochromem. Fragmenty tych DNA „konkurują” ze sobą o dostęp do oligonukleotydów na mikromacierzy i w zależności od ilościowego nadmiaru lub niedoboru określonej sekwencji w badanym DNA urządzenie skanujące płytkę odczytuje różnice w rozkładzie sygnałów fluorescencyjnych o określonej długości fali i przypisanym ich barwach.

Obecnie używane mikromacierze to macierze oligonukleotydowe (*oligo array*) – na płytce naniesione są krótkie, na ogół 25–70 nukleotydowe sekwencje sond.

Realizacja świadczenia może się odbywać w placówkach posiadających skaner do mikromacierzy wraz z oprogramowaniem, piec hybrydyzacyjny, termocykler i konieczny sprzęt drobny oraz posiadających w zespole diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej.

Badania powinny być oferowane pacjentom z podejrzeniem zespołów genetycznych uwarunkowanych mikrorearanżacjami chromosomów, dla których nie ma jednoznacznie określonej swoistej zmiany genetycznej i zdefiniowanego standardu postępowania diagnostycznego.

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.

W ramach analizy skuteczności przedstawiono:

- 6 przeglądów systematycznych:
    - Grande 2015 – celem przeglądu było oszacowanie wzrostu wydajności wykrywania zmienność liczby kopii (CNV) za pomocą mikromacierzy genomowej po wykonaniu analizy chromosomowej (kariotypowaniu) u płodu o zwiększonej przezierności karkowej (NT) stwierdzonej podczas USG wykonanego w pierwszym trymestrze ciąży. Włączono 17 badań z łączną liczbą pacjentów 1696;
    - Jansen 2015 – celem przeglądu było określenie przydatności i korzyści płynących z wykonania badania aCGH w przypadku zdiagnozowania w badaniu USG wrodzonej wady serca u płodu. Włączono 13 badań z łączną liczbą pacjentów 1 131;
    - Saldariaga 2015 – celem przeglądu było porównanie dokładności diagnostyki techniką porównawczej hybrydyzacji genomowej (CGH) i kariotypowania przy wykrywaniu numerycznych i strukturalnych zmian chromosomów w diagnostyce prenatalnej. Włączono 9 badań z łączną liczbą pacjentów 9 974;
    - Callaway 2013 – celem przeglądu było określenie użyteczności badań prenatalnych z użyciem mikromacierzy przy prawidłowym wyniku badania kariotypu. Włączono 12 badań z łączną liczbą pacjentów 12 362;
    - Hillman 2011 – celem przeglądu było określenie czy badanie porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy aCGH w badaniach prenatalnych dostarcza więcej informacji niż klasyczne badanie kariotypu. Włączono 10 badań z łączną liczbą pacjentów 813;
    - Sagoo 2009 – celem przeglądu była ocena skuteczności badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) u pacjentów mających trudności z uczniem się i ze współistniejącymi wadami wrodzonymi, u których wynik konwencjonalnych badań cytogenetycznych był negatywny. Włączono 19 badań z łączną liczbą pacjentów 13 926.

Dodatkowo włączono 32 badania pierwotne opublikowane w latach 2010-2019. Włączone badania pierwotne dotyczyły kilku obszarów/wskazań:

- Badania pierwotne dotyczące diagnostyki prenatalnej i wykrywania aberracji chromosomowych (n=21): Dupont 2015; Brady 2014; Yang 2017; Wright 2016; Carey 2014; Huang 2019; Jansen 2016; Lazier 2016; Vestergaard 2013; Sun 2015; Scott 2013; Rooryck 2013; Robson 2017; Pons 2017; Lovrecic 2016; Malan 2016; Maya 2017; Mosca-Boidron 2013; Brun 2018, Chen 2014, Di Gregorio 2015 .
- Badania pierwotne dotyczące wykrywania aberracji chromosomowych u pacjentów z padaczkami o nieustalonej etiologii lub z/bez wad wrodzonych/cech dysmorficznych (n=1): Olson 2014.
- Badania pierwotne dotyczące diagnostyki postnatalnej u pacjentów z opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną i/lub innymi wadami wrodzonymi (n=6): Stalman 2018, Kon 2015, McGowan 2015, Chong 2014, Jain 2013, Tzetis 2012.
- Badania pierwotne dotyczące diagnostyki postnatalnej w różnych wskazaniach i diagnostyce zróżnicowanych aberracji chromosomowych (n=4): Ahn 2010; Liu 2016; Ahn 2013, Mc Cormack 2016.

Nie odnaleziono badań z grupami kontrolnymi ukierunkowanymi na porównanie aCGH z komparatorami. Włączone badania były obserwacyjne bez grupy kontrolnej w których próbki lub pacjentów rekrutowano prospektywnie lub retrospektywnie. Liczebność grup była zróżnicowana od 8 (badanie Chen 2014) do 8 794 pacjentów (próbek badanych) (badanie Ahn 2013).

We wszystkich analizowanych badaniach oceniających aCGH w diagnostyce prenatalnej materiałem badanym były próbki z biopsji kosmówki i/lub płyn owodniowy. Materiałem badanych w badaniach analizujących diagnostykę postnatalną były próbki krwi.

Skuteczność

Zgodnie z przedstawionymi przeglądami systematycznymi:

- Grande 2015:
    - Metanaliza wykazała istotnie statystycznie:
        - wyższe o 0,05 ryzyko wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu – różnica ryzyk (RD – ang. *Risk difference*) wynosiła 0,05 (95% CI: 0,02 – 0,08);
        - wyższe o 0,04 ryzyko wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów z izolowaną zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu – RD=0,04 (95%CI: 0,02 – 0,07);
        - wyższe o 0,07 ryzyko wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową z towarzyszącymi innymi zmianami w USG oraz prawidłowym wynikiem kariotypu – RD=0,07 (95% CI: 0,02; 0,12);
- Jensen 2015:
    - Metaanaliza nie wykazała różnic istotnych statystycznie w zakresie:
        - Przyrostu wydajności diagnostycznej metody aCGH względem klasycznego kariotypu w przypadku wykrywania nieprawidłowości u płodów zarówno z izolowanymi jak i nieizolowanymi wadami serca, po wykluczeniu aneuploiidii lub mikrodelecji 22q11;
        - Przyrostu wydajności diagnostycznej metody aCGH względem metody klasycznego kariotypu w przypadku wykrywania nieprawidłowości u płodów z

pojedynczymi, izolowanymi, wrodzonymi wadami serca, po wykluczeniu aneuploidii lub mikrodelecji 22q11;

- Saldarriaga 2015:
    - CGH vs złoty standard (CGH + klasyczny kariotyp)
        - Zaobserwowano czułość na poziomie 94% (95% CI: 83,7%– 98,3%) oraz swoistość na poziomie 98% (95% CI: 97%–99,4%). Wynik był istotny statystycznie;
        - Iloraz wiarygodności wyniku negatywnego wyniósł 0,032 (95% CI: 0,017–0,058), a pozytywny wskaźnik wiarygodności 71 (95% CI: 31–161). Wynik był istotny statystycznie.
    - Klasyczny kariotyp vs złoty standard (CGH + klasyczny kariotyp)
        - Zaobserwowano czułość na poziomie 67,3% (95% CI: 35,1%–88,6), związaną z wysoką heterogenicznością (96%) (wynik nieistotny statystycznie) oraz swoistość na poziomie 99% (95% CI: 99,8%–100%). Wynik był istotny statystycznie;
        - Iloraz wiarygodności wyniku negatywnego wyniósł 0,29 (95% CI: 0,0084–1,011) (wynik nieistotny statystycznie), a Iloraz wiarygodności wyniku pozytywnego 866 (95% CI: 223–3365). Wynik był istotny statystycznie.
- Callaway 2013:
    - W zależności od wskazań do wykonania badania aCGH uzyskano następujące odsetki wykrytych zmian (przy prawidłowym kariotypie):
        - Diagnostyka z powodu podwyższonego wieku macierzyńskiego – 50/5108 (1,0%),
        - Diagnostyka z powodu nieprawidłowości stwierdzonych w USG – 262/3730 (7,0%),
        - Pozostałe przyczyny wykonywania badania (np. lęk rodziców i nieprawidłowy wynik badania surowicy) – 44/4164 (1,1%).
- Hillman 2011:
    - Wykrywalność niezrównoważonych aberracji chromosomowych w badaniu metodą aCGH w przypadku dowolnego wskazania do wykonania diagnostyki, przy prawidłowym kariotypie wyniosła 12% (95% CI: 8,8%–16,4%);
    - Wykrywalność niezrównoważonych aberracji chromosomowych w badaniu metodą aCGH w przypadku kiedy wskazaniem do diagnostyki były nieprawidłowości wykryte w USG, przy prawidłowym kariotypie wyniosła 11,2% (95% CI, 5.7–22.1);
    - Wykrywalność CNVs patogennych lub o nieznanym znaczeniu w badaniu metodą aCGH w przypadku dowolnego wskazania do wykonania diagnostyki, przy prawidłowym kariotypie wyniosła 3,6% (95% CI, 1,5–8,5%);
    - Wykrywalność CNVs patogennych lub o nieznanym znaczeniu w badaniu metodą aCGH w przypadku kiedy wskazaniem do diagnostyki były nieprawidłowości wykryte w USG, przy prawidłowym kariotypie wyniosła 5,2% (95% CI, 1,9–13,9);
- Sagoo 2009:

- Odsetek wyników prawdziwie pozytywnych u pacjentów z nieprawidłowościami będącymi przyczyną występujących objawów: 10% (95% CI: 8-12%). Wynik był istotny statystycznie.
- Ogólny wynik fałszywie dodatni w przypadku pacjentów z nieprawidłowościami genetycznymi nie będącymi przyczyną występujących objawów był następujący: 7% (95% CI: 5-10%). Z wyłączeniem badania Miyake: 6% (4%, 8%). Wynik był istotny statystycznie.

W czterech badaniach raportowano czas niezbędny na przeprowadzenie badania aCGH (od pobrania materiału do badania do opracowania/przygotowania raportu z wyników badania). W badaniu Robson 2017 czas oczekiwania na wyniki wynosił 15 dni (istotna statystycznie różnica w medianie pomiędzy aCGH a konwencjonalnym kariotypowaniem, wynosząca 3 dni na korzyść kariotypowania). Natomiast w badaniach Ahn 2010 i Ahn 2013 średni czas badania aCGH wynosił odpowiednio 25 dni i 21 dni.

W 7 badaniach (Wright 2016, Pons 2017, Tzetis 2012, Ahn 2010, Mosca-Boidron 2013, Brun 2018) przedstawiono odsetek nieprawidłowości stwierdzonych w klasycznym kariotypowaniu oraz ich zgodność lub też odsetek dodatkowo wykrytych nieprawidłowości (CNV) za pomocą aCGH. W każdym z powyższych badań wykazano, że aCGH wykrywa więcej nieprawidłowości niż kariotypowanie:

- Wright 2016 – aCGH: 51 (23,9%); konwencjonane kariotypowanie: 45 (21,1%);
- Pons 2017 – aCGH: 84 (25,15%); konwencjonalne kariotypowanie: 6 (7,14%);
- Robson 2017 – prawidłowy wynik kariotypowania i nieprawidłowy aCGH: 80 (7,12%);
- Tzetis 2012 – aCGH: 84 (25,15%); konwencjonalne kariotypowanie: 6 (7,14%);
- Mosca-Boidron 2013 – aCGH: 6 (60%); konwencjonalne kariotypowanie: 5 (50%);
- Brun 2018 – aCGH: 16 (10%); konwencjonalne kariotypowanie: 6 (4%);
- Sun 2015 – aCGH: 17 (37%); konwencjonalne kariotypowanie: 0 (0%); wszyscy włączani pacjenci do badania mieli prawidłowy wynik kariotypowania.

W 3 badaniach analizowano CNV klinicznie istotne (Jansen 2016, Malan 2016, Maya 2017). W badaniu Jansen 2016 u płodów z izolowanymi lewostronnymi wrodzonymi wadami serca z prawidłowym wynikiem kariotypowania i RAD, zidentyfikowano za pomocą aCGH 4% [95%CI: (0-9%)] istotnych klinicznie CNV. W badaniu Malan 2016 aCGH wykryło łącznie 20 (5,3%) nieprawidłowości, spośród których 12 (3,2%) prawdopodobnie widoczne byłyby i możliwe do wykrycia za pomocą kariotypowania lub analizy FISH, a dodatkowych 8 (2,1%) wykryło wyłącznie aCGH. W badaniu Maya 2017 wykazano, że odsetek wykrywanych CNV diagnozowanych wyłącznie za pomocą aCGH wzrasta wraz ze wzrostem przezierności karkowej (najwyższy odsetek w grupie pacjentów z NT ≥3,5 mm).

Ocena patogennych CNV stanowi ważną, dodatkową informację o możliwych skutkach klinicznych i pozwala zidentyfikować zmiany w liczbie wariantów kopii odpowiadających za występowanie określonych wad i patologii. W 18 badaniach oceniano patogenne CNV, a w 5 badaniach odsetki wykrytych CNV za pomocą aCGH porównano z klasycznym kariotypowaniem. We wszystkich analizowanych badaniach aCGH wykryło więcej nieprawidłowości tj. patogennych CNV, w porównaniu do tradycyjnego kariotypowania. W badaniu Yang 2015 aCGH zidentyfikowała u 9,1% badanych patogenne CNV, w tym u 6,7% płodów, u których badania cytogenetyczne i wyniki USG były prawidłowe. W badaniu Brun 2018 aCGH u 6% płodów z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu wykryło patogenne CNV, z czego 2,8% miało prawidłowy kariotyp określony we wcześniejszych badaniach. Podobne wyniki prezentuje badanie Wright 2016 (aCGH: 5,2%; tradycyjne kariotypowanie: 1,4%), natomiast wyższe odsetki raportowano w badaniu Sun 2015 (10,9%) oraz nieco niższe odsetki, ale również wskazujące na wyższą wykrywalność za pomocą aCGH w badaniu Robson 2017, w którym w 3,2% próbkach z prawidłowym kariotypowaniem metoda aCGH zidentyfikowała patogenne CNV. Ponadto, w badaniu Robson 2017 zarówno w grupie pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową,

jak i w grupie z wadami strukturalnymi, różnica w odsetku wykrytych CNV patogennych między kariotypowaniem a aCGH była istotna statystycznie. W badaniu Jansen 2016, u 33% pacjentów (18 z 54 osób) z prawidłowym kariotypem wykazanym we wcześniejszych badaniach, aCGH wykazało patogenne CNV. Dodatkowo, 868 patogennych CNV (33% z wszystkich CNV) zostało odnotowanych wśród pacjentów z nieprawidłowościami chromosomowymi, w badaniu Ahn 2013 (aCGH - badanie pierwszego rzutu). W badaniu McCormack 2016 wykazano patogenne CNV u 28,3% pacjentów. W badaniu Stalman 2018 u 14% noworodków, u których stwierdzono wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu. W badaniu Kon 2015 u pacjentów ze spodziectwem niezwiązanym z żadnym zespołem stwierdzono CNV prawdopodobnie patogenne u 12,9% pacjentów.

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w badaniach są warianty kopii o niepewnym znaczeniu klinicznym (VOUS). W badaniu Robson 2017 w 3,4% próbek z prawidłowym kariotypowaniem metoda aCGH zidentyfikowała VOUS (3,4% w grupie ze zwiększoną przeziernością karkową i 3,3% w grupie z wadami strukturalnymi). W badaniu Brun 2014 aCGH zidentyfikowało VOUS u 4% z prawidłowym kariotypem ocenionym innymi metodami, a w badaniu Jansen 2016 wykrywalność wyniosła 5,5%. W badaniu Yang 2015 aCGH zidentyfikowała u 4,1% VOUS, w tym u 3,04% płodów, u których badania cytogenetyczne i wyniki USG były prawidłowe. W badaniu Sun 2015, 6,5% pacjentów z wadami izolowanymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz wadami OUN i współistniejącymi innymi nieprawidłowościami - aCGH wykryło VOUS - pomimo prawidłowego kariotypu wykazanego we wcześniejszych testach diagnostycznych.

Tylko w jednym badaniu Wright 2016 raportowano wyniki parametrów trafności testu diagnostycznego dla aCGH, które wykazało: 86% czułość aCGH w porównaniu do konwencjonalnego kariotypowania, 100% specyficzność i wartość predykcyjną dodatnią. Natomiast prawdopodobieństwo, że pacjent nie miał choroby/nieprawidłowości chromosomowych mając negatywny wynik testu wynosiło w ww. badaniu ok. 95%. Należy wspomnieć, że aCGH nie wykryło 8 nieprawidłowości (wykrytych podczas kariotypowania), jednakże wynika to ze specyfiki i ograniczeń badania aCGH, które nie wykrywa m in. zrównoważonych reaaranżacji, triploidii, zmian w obrębie perycentromerycznych części. Tym samym autorzy ww. badania obliczyli parametry diagnostyczne po wykluczeniu 6 przypadków nieprawidłowości, których metoda aCGH nie jest w stanie zidentyfikować, a wyniki prezentowały się następująco: czułość 96,2% [95%CI: (92,4-98,2)]; specyficzność i wartość predykcyjna dodatnia 100% [95%CI: (98,2-100,0)]; wartość predykcyjna ujemna 98,7% [95%CI: (95,1-99,4)].

Przeprowadzono również porównanie aCGH względem QF-PCR, jednak wyniki na korzyść aCGH były nieco niższe niż w porównaniu z kariotypowaniem: czułość 97,0% [95%CI: (93,5-98,9)]; specyficzność 99,4% [95%CI: (96,4-99,9)] i wartość predykcyjna dodatnia 97,0% [95%CI: (93,5-98,9)]; wartość predykcyjna ujemna 99,4% [95%CI: (96,4-99,9)].

Skuteczność diagnostyczną (*diagnostic yield*) rozumianą jako odsetek dodatkowo wykrytych zmian za pomocą metody aCGH w porównaniu z inną metodą, tj. konwencjonalnym kariotypowaniem, oceniano w 5 badaniach. Skuteczność diagnostyczna znacznie różniła się pomiędzy badaniami, w publikacji Brady 2014 wykazano, że aCGH wykrywa o 2,6% [95%CI: (1,0-4,2%)] więcej nieprawidłowości w porównaniu z konwencjonalnym kariotypowaniem, podobny wynik otrzymano w badaniu Brun 2018, w którym aCGH wykryło 2,7% więcej nieprawidłowości u płodów ze zdiagnozowanym wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu. W badaniu Pons 2017 odsetek ten też był wyższy i wynosił 4,2%, a podobne wyniki otrzymano w badaniu Lovrecic 2016 (4,6%). W badaniu Tzetis 2012, w którym oceniano badania postnatalne opóźnienia rozwoju/niepełnosprawność intelektualną i inne wady wrodzone, skuteczność diagnostyczna wynosiła 25,15%. W badaniu Ahn 2010 nie raportowano skuteczności diagnostycznej, jednakże autorzy wskazują, że co najmniej 89% nieprawidłowości wykrytych za pomocą badania aCGH stosowanego jako badanie pierwszego rzutu nie zostałoby wykrytych przez kariotypowanie (zakładając próg wykrywalności metodą kariotypowania G-banding na poziomie 3 Mb).

W badaniu Chong 2014 za pomocą aCGH zidentyfikowano u 20 (19%) pacjentów z niepełnosprawnością/opóźnieniem rozwojowym, zaburzeniami ze spektrum autyzmu i licznymi wadami wrodzonymi, co najmniej jeden CNV o charakterze patogennym. Natomiast badanie Tzetis 2012, obejmujące grupę pacjentów z niewyjaśnionym opóźnieniem intelektualnym/opóźnieniem rozwojowym z/bez licznych wad wrodzonych, wskazało na skuteczność diagnostyczną aCGH wynoszącą 25,15% (84 pacjentów). W badaniu Jain 2013, w którym sprawdzano profil kliniczno-etiologiczny dzieci z niepełnosprawnością intelektualną za pomocą podejścia algorytmicznego, u 2,97% pacjentów wykryto aberracje chromosomowe.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia wpływające na ich niepewność:

- wiarygodność metodologiczną wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono według skali AMSTAR2 jako krytycznie niską;
- w publikacji Grande 2015 stosowano różne rodzaje mikromacierzy w tym samym badaniu klinicznym.
- W przeglądzie Saldarriaga 2015 uwzględniono badania zarówno prospektywne i retrospektywne. Dodatkowo w ramach badań używano różne rodzaje mikromacierzy.
- Autorzy przeglądu Callaway 2013 wskazali, że:
    - w ramach uwzględnionych badań wykorzystywano różne platformy mikromacierzy zawierające różnice w projektowaniu i rozdzielczości.
    - uwzględniono jedynie nieprawidłowości związane ze zmianą liczby kopii.
    - nie uwzględniono zmian liczby kopii, które zostały sklasyfikowane wyłącznie jako VOUS; należy zauważyć, że niektórzy autorzy (np. Wapner i in.) wymieniają pewną liczbę potencjalnie istotnych VOUS w obrębie kategorii zmian liczby kopii o znaczeniu klinicznym, natomiast w przeglądzie zawarto te przypadki w grupie „pCNC", aby spróbować określić podstawową liczbę przypadków uznawanych za mające konsekwencje kliniczne.
    - w wielu recenzowanych artykułach nie przedstawiono stratyfikacji ryzyka związanego z wystąpieniem VOUS (wariantów o nieznanym znaczeniu), z wyjątkiem Wapner i in., którzy wykorzystali panel ekspercki do oceny ryzyka związanego z VOUS napotkanego w toku ich badania.
- W ramach przeglądu Callaway 2013 nie przeprowadzono analizy statystycznej.
- W przeglądzie Hillman 2011 uwzględniono badania, w których użyto różne rodzaje mikromacierzy.
- Autorzy przeglądu Sagoo 2009 wskazali na ograniczenia:
    - Znaczną część heterogeniczności obserwowaną w analizie można przypisać wielkości próby i rozdzielczości macierzy.
    - Istotne różnice pochodzenia etnicznego pacjentów nie mogą być zbadane z powodu identyfikacji tylko jednego badania pochodzenia azjatyckiego.
    - Metaanaliza dostarcza bezpośrednich dowodów tylko w odniesieniu do starannie wybranych, głównie zachodnich (europejskich i północnoamerykańskich) pacjentów, badanych za pomocą macierzy CGH do identyfikacji pacjentów wcześniej niezdiagnozowanych przez inne testy.
- W odniesieniu do badań pierwotnych:

- Większość odnalezionych badań była o niskiej jakości metodologicznej (badania opisowe bez grupy kontrolnej).
- Większość badań (31/32) nie przedstawia parametrów trafności diagnostycznej analizowanej interwencji, ani też nie przedstawia wystarczających danych do oszacowania czułości, specyficzności i wartości predykcyjnych testu lub badania te nie były zaplanowane pod kątem oceny tych punktów końcowych. W jednym badaniu oszacowano czułość, specyficzność i wartości predykcyjne dla aCGH względem tradycyjnego kariotypowania (Wright 2016).
- Brak analizy statystycznej w większości badań (29/32) i oceny istotności statystycznej różnic w odsetku wykrywanych nieprawidłowości.
- W większości badań brak komparatora. Inne rodzaje genetycznych testów diagnostycznych takich jak tradycyjne kariotypowanie, FISH, QF-PCR stanowią jeden z etapów inwazyjnej diagnostyki prenatalnej tj. wykonywane są jako badanie pierwszego rzutu przed aCGH lub wykonywane są w drugim etapie.
- Badania przedstawiają głównie odsetki wykrytych rodzajów aberracji chromosomowych w analizowanej populacji.
- Słabym punktem wielu publikacji jest brak definicji punktów końcowych/ różne definicje punktów końcowych, tj. zdefiniowanie poszczególnych rodzajów wariantów liczby kopii (patogenne, łagodne/prawdopodobnie prawidłowe, rzadkie).
- W większości badań szeroki okres rekrutacji pacjentów (kilkuletni), co powoduje niejednorodność stosowanych rodzajów interwencji (różne skanery i oprogramowanie do oceny macierzy).

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 Kartą Problemu Zdrowotnego koszt wykonania badania metodą aCGH wynosi 1956,95 zł.

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 późń. 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.

Celem oszacowania wpływu wnioskowanego świadczenia na budżet płatnika przeprowadzono analizę w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Liczebność populacji ze względu na brak danych epidemiologicznych została oparta na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowano, że koszt inkrementalny związany z objęciem finansowaniem wnioskowanej technologii powinien się zawierać w następujących przedziałach:

- W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH we wszystkich wnioskowanych wskazaniach:
    - w roku 2019 – 7 811 584,03 – 20 491 295,55 zł,
    - w roku 2020 – 8 042 914,27 – 20 956 454,66 zł,
    - w roku 2021 – 6 698 384,36 – 19 057 823,54 zł,
    - w roku 2022 – 6 929 714,60 – 19 522 982,66 zł,
    - w roku 2023 – 7 161 044,84 – 19 988 141,78 zł.
- W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH we wskazaniu: strukturalne mnogie wady wrodzone:
    - w roku 2019 – 3 356 902,68 – 9 789 648,22 zł,

- w roku 2020 – 3 464 753,35 – 10 111 114,73 zł,
- w roku 2021 – 3 122 917,33 – 9 758 051,21 zł,
- w roku 2022 – 3 230 768,00 – 10 079 517,72 zł,
- w roku 2023 – 3 338 618,67 – 10 400 984,23 zł.

- W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzewanym podłożu genetycznym:
  - w roku 2019 – 1 612 438,52 – 8 275 315,80 zł,
  - w roku 2020 – 1 651 584,70 – 8 517 583,80 zł,
  - w roku 2021 – 1 133 514,49 – 8 048 888,40 zł,
  - w roku 2022 – 1 172 660,67 – 8 337 448,22 zł,
  - w roku 2023 – 1 211 806,85 – 8 637 189,65 zł.
- W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania:
  - w roku 2019 – 1 701 467,32 – 8 198 908,20 zł,
  - w roku 2020 – 1 745 050,07 – 8 441 176,20 zł,
  - w roku 2021 – 1 261 979,46 – 8 018 325,36 zł,
  - w roku 2022 – 1 305 562,21 – 8 306 885,18 zł,
  - w roku 2023 – 1 349 144,96 – 8 606 626,61 zł.
- W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH we wskazaniu: padaczka o podejrzewanym podłożu genetycznym:
  - w roku 2019 – 200 291,47 – 1 004 247,45 zł,
  - w roku 2020 – 205 585,52 – 1 034 530,95 zł,
  - w roku 2021 – 153 294,34 – 994 044,24 zł,
  - w roku 2022 – 158 588,40 – 1 030 114,22 zł,
  - w roku 2023 – 163 882,45 – 1 067 581,90 zł.
- W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH we wskazaniu: diagnostyka prenatalna:
  - w roku 2019 – 1 110 823,87 – 5 013 518,41 zł,
  - w roku 2020 – 1 186 973,51 – 5 357 207,13 zł,
  - w roku 2021 – 1 263 123,15 – 5 700 895,84 zł,
  - w roku 2022 – 1 339 272,80 – 6 044 584,55 zł,
  - w roku 2023 – 1 415 422,44 – 6 388 273,27 zł.

W 2017 r. koszt poniesiony przez płatnika publicznego na wykonywanie badań genetycznych (z wyjątkiem wskazań onkologicznych), w zależności od produktu rozliczeniowego, wyniósł:

- 5.10.00.0000043 – „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – 31 993 745 zł
- 5.19.00.0000026 – „Badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program NFZ” – 8 416 277 zł

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ poniższe ograniczenia:

- Ze względu na niemożność precyzyjnego określenia wielkości docelowej populacji na podstawie danych raportowanych do NFZ podane wartości mają charakter szacunkowy;
- Założenie dotyczące odsetka pacjentów zdiagnozowanych za pomocą dotychczas finansowanych metod odnosi się do wszystkich subpopulacji łącznie. W wypadku analizowania poszczególnych subpopulacji założona wartość może odbiegać od rzeczywistej.
- Założenia dotyczące długości okresu przejściowego, w którym badani będą pacjenci nieskutecznie diagnozowani aktualnie finansowanymi metodami, są arbitralnymi założeniami analityków Agencji.
- Zdaniem ekspertów klinicznych, z którymi przeprowadzono konsultacje, ze względu na niską skuteczność aktualnie finansowanych metod, w wypadku ujemnego wyniku pierwszego testu zleca się wykonanie kolejnych badań z wykorzystaniem innych metod, aż do uzyskania diagnozy lub wyczerpania możliwości diagnostycznych. Zastosowanie aCGH jako metody pierwszego rzutu miałoby wyeliminować potrzebę dalszej diagnostyki. Wynikające stąd oszczędności dla płatnika publicznego nie zostały uwzględnione w powyższej analizie – dane niezbędne do ich skalkulowania nie podlegają raportowaniu do NFZ.
- Zasadnym jest przeprowadzenie procesu taryfikacji, aby oszacować rzeczywiste koszty realizacji procedury.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

- Metodyka zaprezentowanego w KPZ oszacowania skutków finansowych jest niespójna z pozostałymi rozdziałami KPZ w zakresie docelowej populacji. Ponadto nie przedstawiono uzasadnienia dla proponowanej wyceny procedury.
- Przeprowadzona analiza cen badań metodą aCGH wykonywanych na rynku komercyjnym wykazała rozbieżności między cenami rynkowymi a wycena zaproponowana w KPZ.
- W toku prac analitycznych zidentyfikowano istotną rozbieżność między rynkową ceną badania (a także wyceną zaproponowaną w KPZ) i aktualną wyceną produktu rozliczeniowego „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”;
- W opinii ekspertów, z którymi przeprowadzono konsultacje, w wypadku objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii istotnym zagadnieniem jest zapewnienie odpowiedniej jakości wykonywanych badań;
- Należy rozważyć włączenie wnioskowanego świadczenia do programu badań prenatalnych w ramach programów zdrowotnych.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 24 rekomendacje kliniczne dotyczących stosowania badania metodą mikromacierzy chromosomalnych:

- The Cooperative Research Centre for Living with Autism (AutismCRC) 2018
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2018
- Ministries of Health and Education (MHE NZ) 2016
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016
- Malaysian Health Technology Assessment Section, Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS) 2014
- American College of Medical Genetics (ACMG) 2013
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012
- American College of Medical Genetics (ACMG) 2010
- Genetic Testing Advisory Committee (GTAC) 2018
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2018
- North American Consensus Panel (NACP) 2017
- Canadian Paediatric Society (CPS) 2018
- National Health Service (NHS) 2018
- O'Byrne 2015
- Therapeutic Guidelines Limited (TGL) 2012
- AIM Specialty Health (AIM) 2017
- Canadian College of Medical Geneticists and Society of Obstetricians and Canadian College of Medical Geneticists (CCMG SOGC) 2017
- The Royal College of Pathologists (RCP) 2015
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2016
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine (ACOG/SMFM) 2016
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) 2015
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) 2011
- European Society of Human Genetics (ESHG) 2018
- Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) 2010

Zgodnie z powyższymi zaleceniami:

- W diagnostyce prenatalnej:

- W przypadku badań prenatalnych 7 dokumentów (RCP 2015, CCMG SOGC 2017, ACOG 2016, ACOG/SMFM 2016, SOGC 2011, ESGH 2018, AIM 2017) zalecaprzeprowadzenie badań metodą mikromacierzy chromosomalnej w ramach inwazyjnej diagnostyki prenatalnej w przypadku wykrycia w USG jednej lub większej liczby nieprawidłowości strukturalnych płodu,
- wytyczne RANZCOG 2016 wskazują natomiast na możliwość przeprowadzania badania CMA w przypadku podejrzenia występowania aneuploidii u płodu stwierdzonego w czasie badań przesiewowych,
- szersze wskazania do zastosowania mikromacierzy w diagnostyce prenatalnej podane są w wytycznych CCMG 2010 i obejmujeobejmują: wrodzone wady płodu wykryte w USG lub MRI wskazujące na wysokie ryzyko wystąpienia niezrównoważonej aberracji chromosomalnej, pozornie zrównoważone dziedziczne rearanżacje u płodu ze stwierdzonymi wadami wrodzonymi oraz pozornie zrównoważone rearanżacje de novo wykryte w klasycznym badaniu cytogenetycznym. Jednocześnie, wytyczne podkreślają, iż w ciążach z niskim ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości chromosomalnych nie powinno się przeprowadzać badań z wykorzystaniem CMA.

- W diagnostyce postnatalnej:
  - W przypadku niepełnosprawności intelektualnej, cztery odnalezione dokumenty zalecają badania z wykorzystaniem CMA w diagnostyce pierwszego rzutu u pacjentów niepełnosprawnością intelektualną lub opóźnieniem rozwoju (NHS 2018, CPS 2018, ESHG 2018, CCMG 2010). Wytyczne NHS 2018 doprecyzowują technikę przeprowadzenia badania, wskazując na wykorzystanie metody aCGH.
  - W przypadku zaburzeń rozwoju:
    - badanie metodą aCGH w diagnostyce pierwszego rzutu u pacjentów z niewyjaśnionymi, ogólnymi niepełnosprawnościami intelektualnymi i trudnościami w uczeniu się zalecane jest przez dokumenty O'Bryne 2015 i TGL 2012,
    - mikromacierz chromosomalna zalecana jest natomiast u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, autyzmem, zaburzeniami neurorozwojowymi i/lub wadami wrodzonymi (ESHG 2018).
  - W przypadku zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD):
    - stosowanie aCGH zalecane jest u pacjentów z ASD i współwystępującymi niepełnosprawnością rozwojową lub wrodzonymi nieprawidłowościami przez 1 wytyczne (ACMG 2013).
    - badania z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych (CMA) u wszystkich pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu w zależności od sytuacji klinicznej zalecane jest w pięciu wytycznych (AutismCRC 2018, SIGN 2016, ESHG 2018, CCMG 2010, ACMG 2010).
    - zasadność przeprowadzenia badań genetycznych u pacjentów z ASD i współwystępującym opóźnieniem rozwoju, cechami dysmorficznymi, głęboką niepełnosprawnością intelektualną lub podejrzeniem nieprawidłowości chromosomalnych wskazana jest przez 5 dokumentów (HAS 2018, NHE NZ 2016, MaHTAS 2014, NICE 2012, NICE 2011), jednak żaden z nich nie wskazuje techniki, którą należy przeprowadzić badania. Wytyczne NICE (2011, 2012) zalecają ponadto przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w odniesieniu do skuteczności aCGH w diagnostyce autyzmu.

- w przypadku nieprawidłowości chromosomalnych wykorzystanie mikromacierzy chromosomalnej w celu zdiagnozowania nieprawidłowości chromosomalnych zalecane jest w określonych wskazaniach w diagnostyce postnatalnej (ACMG 2010).

- W przypadku padaczek:
  - żaden z dokumentów nie zaleca stosowania badania z wykorzystaniem aCGH u pacjentów z padaczką,
  - CMA jako nieobowiązkowy element diagnostyki u pacjentów z padaczką i współistniejącym opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną i/lub cechami dysmorficznymi w zależności od sytuacji klinicznej sugerowane jest przez wytyczne GTAC 2018,
  - dwa dokumenty wskazują na zasadność przeprowadzenia badań genetycznych u wszystkich pacjentów z padaczką (SIGN 2018, NACP 2017), przy czym wytyczne NACP 2017 zwracają uwagę, iż można rozważyć zastosowanie mikromacierzy chromosomalnych, jednak nie jest ono wymagane.

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania aCGH w diagnostyce prenatalnej lub postnatalnej w krajach takich jak Australia, Belgia, Kanada, USA, Wielka Brytania, Szwecja, Dania, Estonia, Litwia, Słowacja.

- W krajach o PKB *per capita* zbliżonym do Polski badanie aCGH jest dostępne w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Estonii, Litwie i Słowacji. W Estonii diagnostyka metodą aCGH stosowana jest jako badanie pierwszego rzutu u pacjentów z opóźnieniem rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną, zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz licznymi wadami wrodzonymi zarówno w diagnostyce prenatalnej, jak i postnatalnej. Na Litwie głównym ośrodkiem specjalizującym się w diagnostyce genetycznej jest Medical Genetics Centrum, gdzie stosowane są różne metody molekularnych badań genetycznych, w tym kariotypowanie, FISH oraz porównawcza hybrydyzacja genomowa, która przeprowadzana jest w celu analizy submikroskopowych wariantów genów, których nie można wykryć rutynowym kariotypowaniem. Listę wskazań do wykonania danego badania określa Minister Zdrowia Republiki Litewskiej. W Słowacji diagnostyka genetyczna z wykorzystaniem mikromacierzy jest dostępna w systemie publicznym, jednakże w ograniczonym zakresie i wg danych z 2015 r. W dwóch laboratoriach.
- Diagnostyka genetyczna z użyciem analizy chromosomów za pomocą mikromacierzy w wybranych wskazaniach (tj. osoby z opóźnieniem rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną, autyzmem lub co najmniej dwoma wadami wrodzonymi) jest dostępna i współfinansowana w ramach świadczeń oferowanych ze środków publicznych w Australii. Podobny system obowiązuje w Kanadzie, gdzie jeden z największych dostawców usług zdrowotnych Alberta Health Service Program oraz współpracujące laboratoria oferuje stosowanie analizy chromosomowej mikromacierzy w diagnostyce prenatalnej. Jednoczesnie możliwość wykonania CMA jest ograniczona do ośrodków, w których do tej pory wykonywano badania podstawowymi metodami (np. kariotypowanie), natomiast w regionie Kolumbii Brytyjskiej CMA nie jest w ogóle finansowane w ramach podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego. W Wielkiej Brytanii badanie aCGH jest dostępne w ramach świadczeń oferowanych przez NHS w diagnostyce pierwszego rzutu wad wrodzonych, opóźnienia rozwoju oraz trudności w uczeniu się. W USA poziom finansowania CMA nie jest określony w ramach ogólnego narodowego ubezpieczenia *Medicare Fee For Service*, natomiast w ramach pakietu Medicare istnieją różnice w poziomie refundacji w zależności od regionu (stanu) oraz

zdefiniowanych wskazań. Badanie CMA dostępne jest również komercyjnie w licencjonowanych laboratoriach.

- W Szwecji badania prenatalne u płodów z podejrzeniem nieprawidłowości chromosomalnych wykonywane są w jednym z sześciu szwedzkich szpitali uniwersyteckich na oddziałach genetyki klinicznej, gdzie dostępne są różne metody – zarówno aCGH jak i konwencjonalne metody. Również we Francji diagnostyka obejmująca kariotypowanie, analizę FISH lub analizę DNA na mikromacierzy dostępna jest w ramach badań prenatalnych w sytuacjach, gdy aspekty kliniczne lub historia rodziny wskazują na ryzyko wystąpienia choroby genetycznej u dziecka (o skierowaniu na badania decyduje lekarz prowadzący).
- W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych nie odnaleziono informacji dotyczących ocenianej interwencji lub ogólnie badań genetycznych w okresie prenatalnym lub też źródła były wyłącznie w języku ojczystym danego kraju: Węgry, Bułgaria, Łotwa, Chorwacja, Grecja, Portugalia, Finlandia.

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 „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)" 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 15/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)" jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)" jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr WS.430.4.2018. Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej